

Trombusok a DNS hálójában

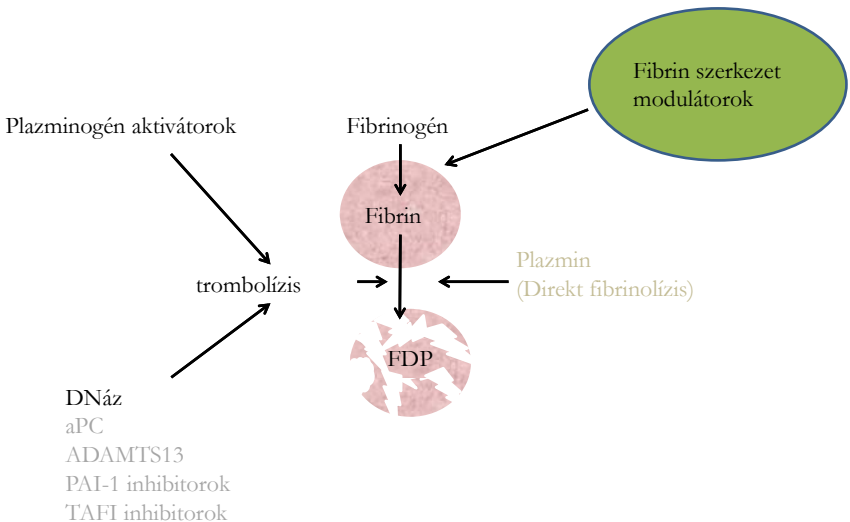
Dr. Kolev Kraszimir

Biokémiai Tanszék

2026 április 30.

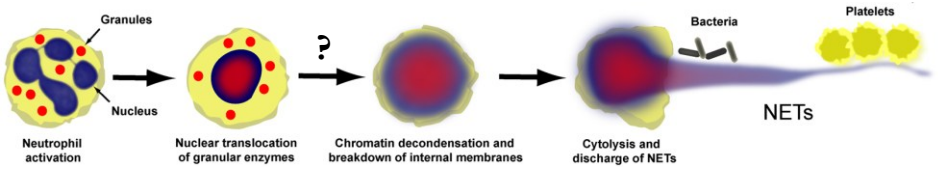
1

Hatékony trombusoldás vérzés nélkül



2

Mi a NET?

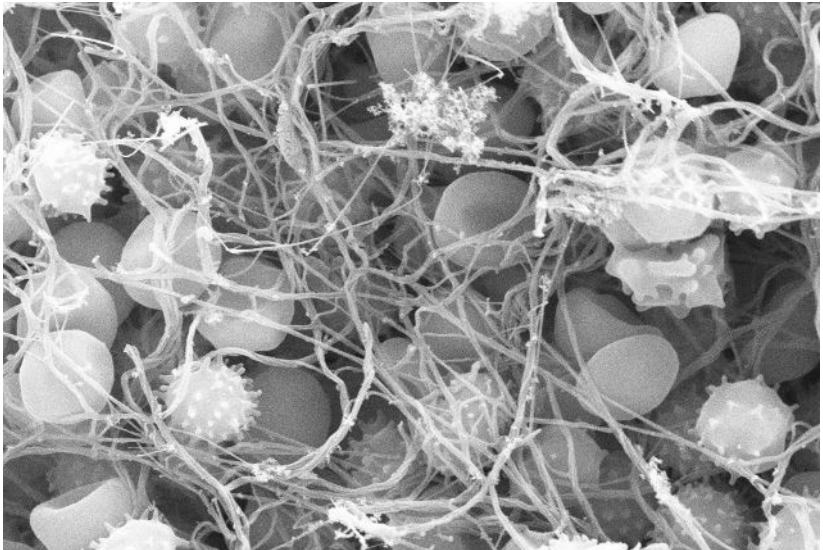


DNS háló kibocsátása

Brinkmann et al., Science 2004; 303, 1532 (Zychlinsky lab)

3

Koszorúér trombus elektronmikroszkópos képe



1µm
H

EHT = 20.00 kV
WD = 9.5 mm

Signal A = SE1
Mag = 7.65 K X

Date : 28 Oct 2010
File Name = DS_02.tif

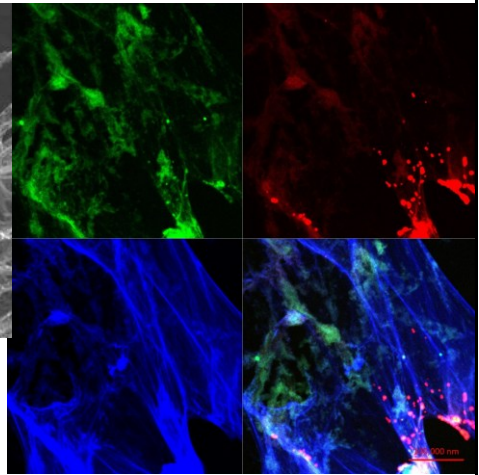
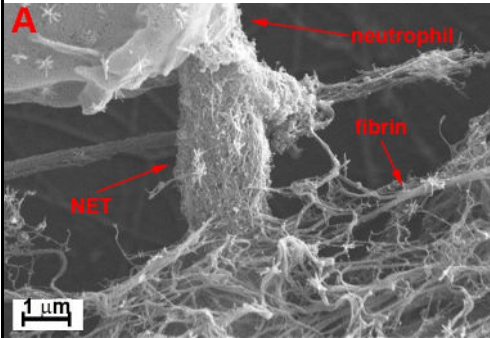
ZEISS

4

NET a koszorúér trombusban

fibrin

citrH3



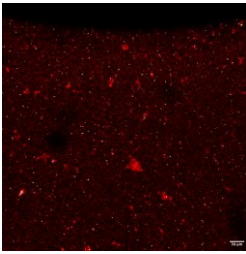
DNS

Tanka-Salamon A

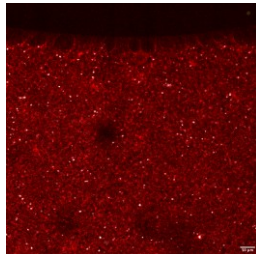
5

5

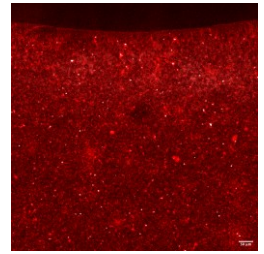
A PMA-aktivált fehérvérsejtek növelik a fibrin kémiai stabilitását



WT

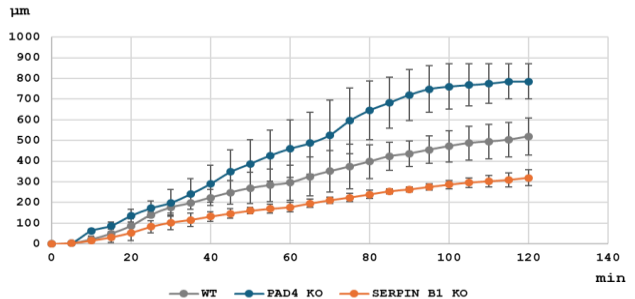


PAD4 KO



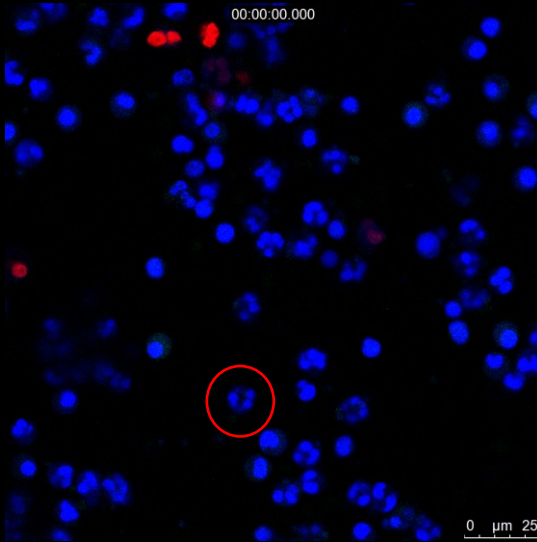
SERPINB1 KO

A PAD4 kiütött fvs.-t tartalmazó alvadékok gyorsabb lízist mutatnak.
A leghosszabb lízisidő a SERPINB1 knockout fvs.-t tartalmazó alvadékokban figyelhető meg.



6

NET-ózis időbeli lefolyása



Longstaff C

7

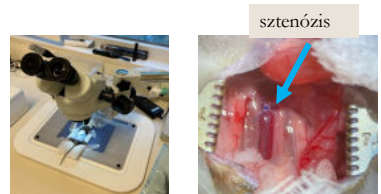
Egér IVC sztenózis trombus modell

- 90%-os szűkület a VCI-n
- A PAD4 KO egerekben a trombus képződés esélye szignifikánsan alacsonyabb, mint a WT vagy SERPINB1 KO egerekben.
- A PAD4KO állatokból eltávolított trombusok szignifikánsan kisebbek voltak, mint WT trombusok

PAD4KO • Csökkent NET termelés

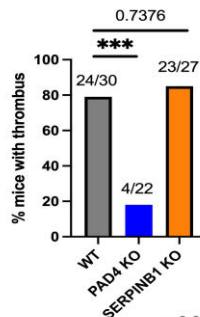
WT
C57/BL6N • Normál NET termelés

Serp1nb1KO • Fokozott NET termelés



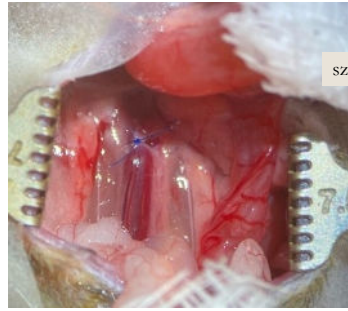
Diaz et al Critical Review of Mouse Models of Venous Thrombosis Arteriothromb Thromb Vasc Biol. 2012;32:556-562.

Trombusképződés aránya

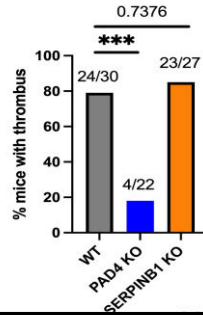


8

Egér IVC szténózis trombus modell



Trombusképződés aránya



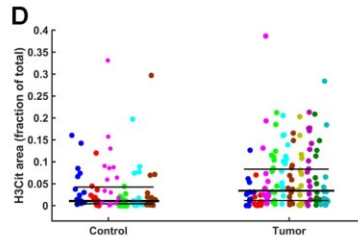
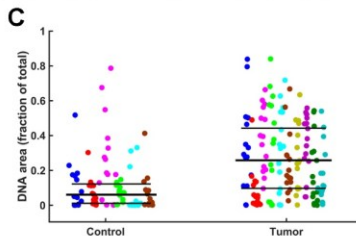
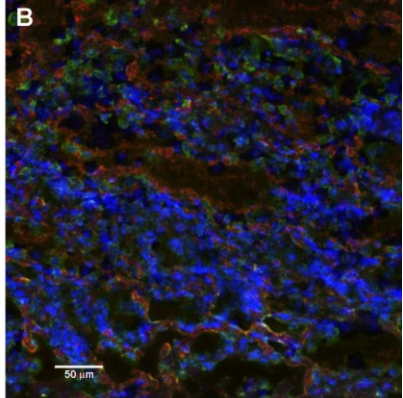
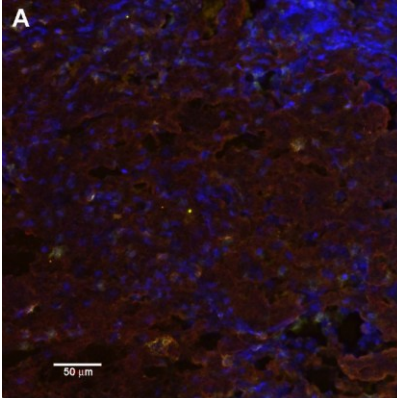
PAD4KO • Csökkent NET termelés

WT
C57/BL6N • Normál NET termelés

Serpine1KO • Fokozott NET termelés

9

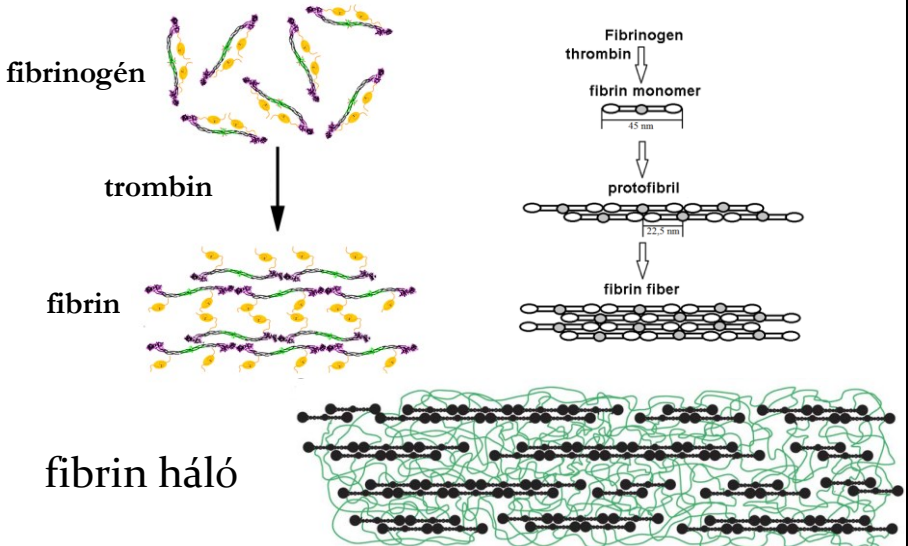
NET-ek egér IVC sztázis trombus modellben



10

10

Fibrin: az alvadék elsődleges váza

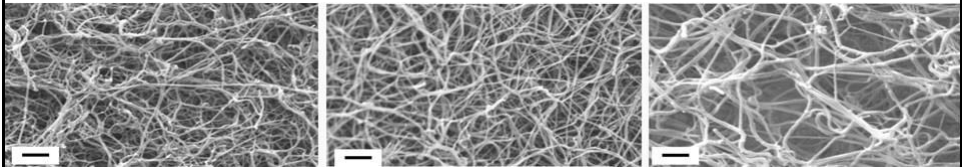


Averett et al, *Biophys J* 2012; 103: 1537

Bucay et al, *PLoS ONE* 2015; 10: e0116350

11

DNS/hiszton hatások a fibrin szerkezetre



Adalék Semmi DNS DNS + hiszton

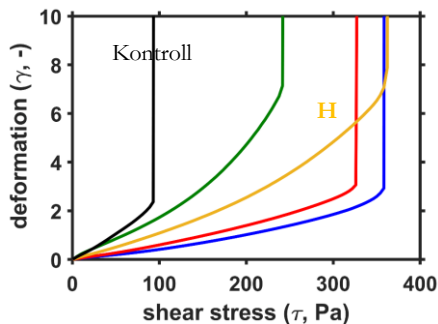
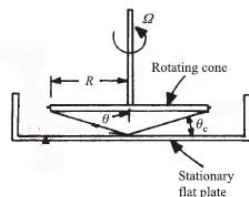
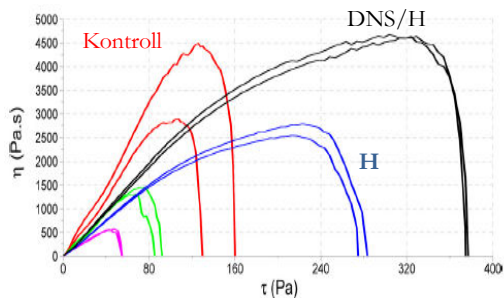
	Adalék	Semmi	DNS	hiszton	DNS + hiszton
rost \varnothing nm		84 (64-110)	92 (76-111)	108 (88-132)*	123 (98-149)*
Ks 10^{-9} cm ²		0.62±0.13	0.45±0.08*	2.43±0.81*	2.09±0.38*

Longstaff C, et al. *J Biol Chem.* 2013;288:6946-56

Varjú I et al, *Thromb Haemost.* 2015;113:1289-98

12

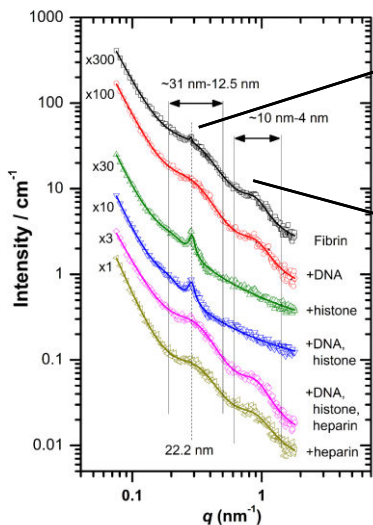
A DNS/hiszton mátrix növeli a fibrin mechanikai stabilitását



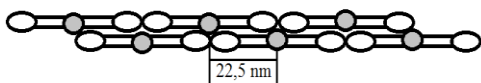
13

A DNS/hiszton mátrix módosítja a fibrin rostok elrendeződését

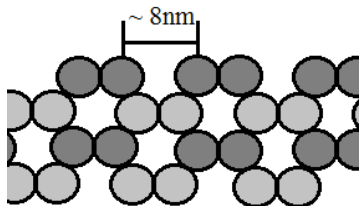
small angle X-ray scattering (SAXS)



Hosszirányú periodicitás



Oldalirányú periodicitás

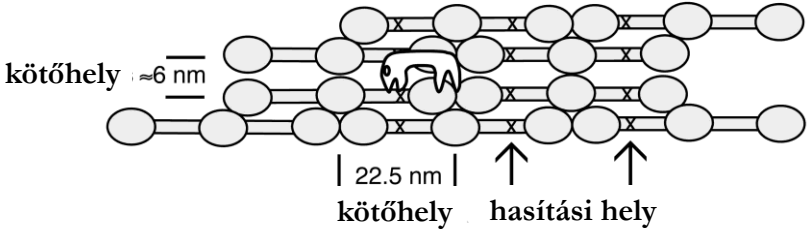


Longstaff C, et al. *J Biol Chem.* 2013;288:6946-56

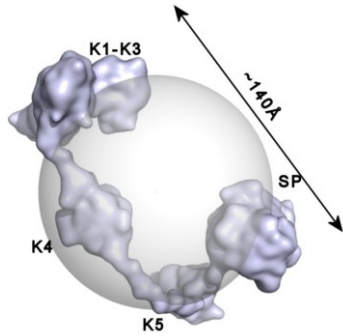
Guthold M, et al. *Biophys J* 2004; ; 87: 4226-36

14

A térbeli elrendeződés szerepe a fibrin enzimatiszus feloldásában



Weisel JW, et al. *Thromb Haemost* 1999; **82**: 277-82



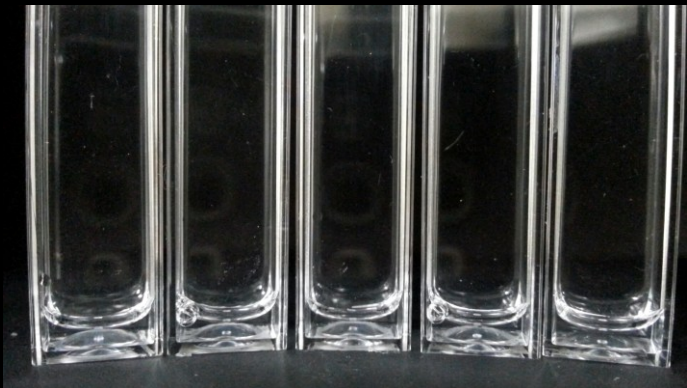
Xue Y, et al *J Thromb Haemost* 2012; **10**: 1385-96

15

15

A DNS/hisztin mátrix növeli a fibrin kémiai stabilitását

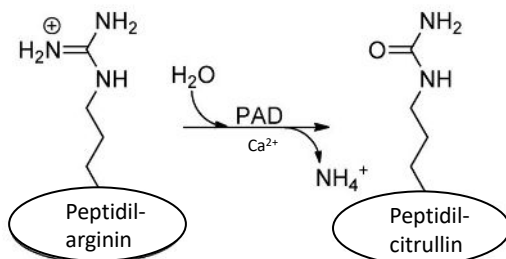
Adalék	semmi	hisztin	DNS	DNS+ hisztin	DNS hisztin DNáz
--------	-------	---------	-----	--------------	------------------



Longstaff C, et al. *J Biol Chem.* 2013;288:6946-56

16

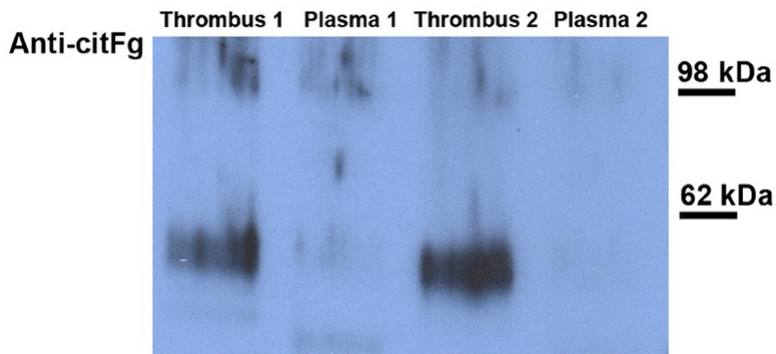
Peptidil-arginin-deimináz 4, citrullináció



Rohrbach AS et al. Activation of PAD4 in NET formation. (2012) Front Immunol. 29:3:360.

17

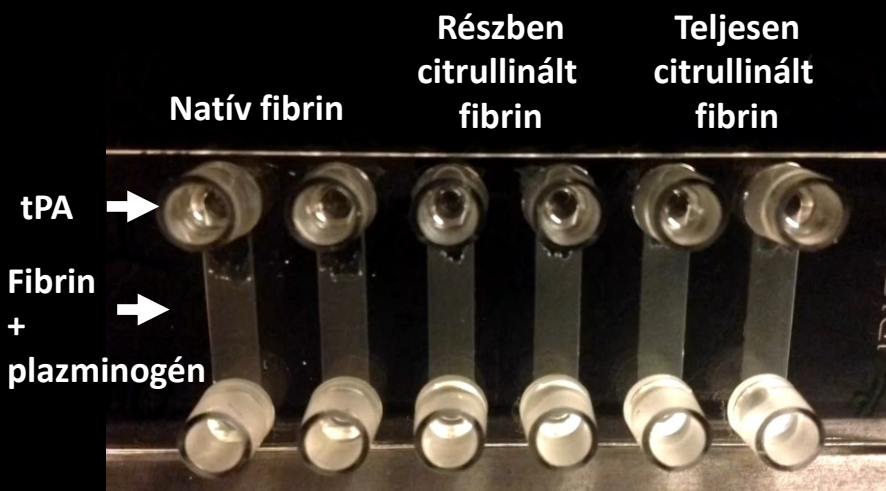
Citrullinált fibrinogén IVC sztenózis trombusban



Varjú I, et al. *Circ Res.* 2021;129:342

18

Citrullináció hatása a fibrin oldására

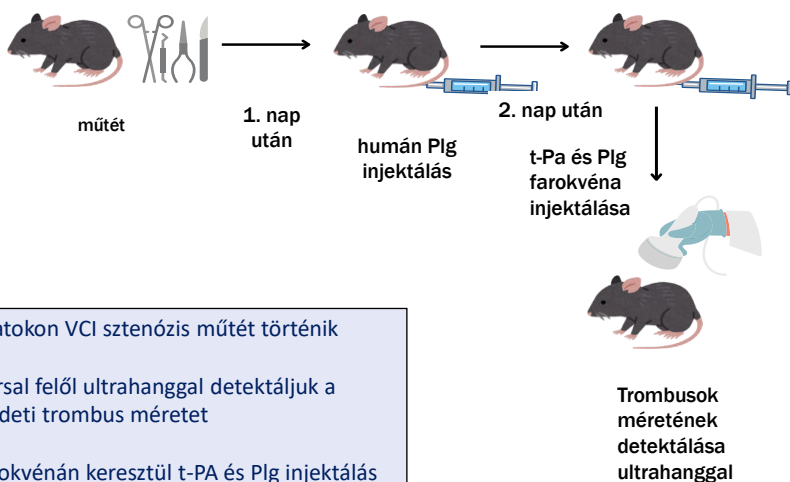


Varjú I, et al. *Circ Res.* 2021;129(2):342-344

19

19

In vivo t-PA indukált trombolízis követése ultrahanggal

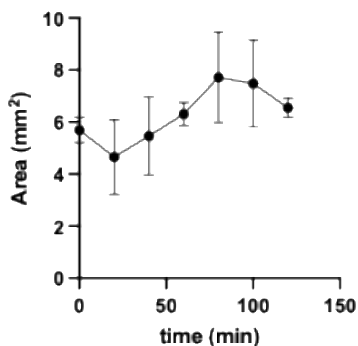


- Állatokon VCI sztenózis műtét történik
- Dorsal felől ultrahanggal detektáljuk a kezdeti trombus méretet
- Farokvénán keresztül t-PA és Plg injektálás
- Trombolízis detektálása ultrahanggal

20

In vivo t-PA indukált trombolízis: Vad típusú egerek

WT

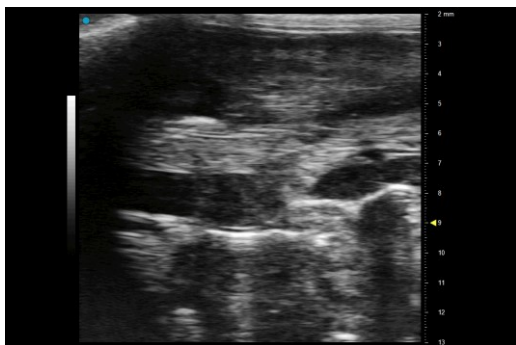
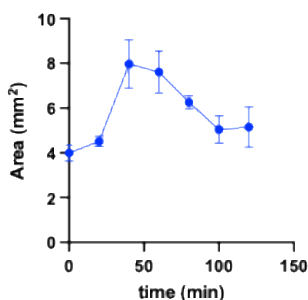


A WT trombusok területe az első 80 perc során folyamatos növekedést mutatott, majd a trombus területe nem vagy kis mértékben csökkent.

21

In vivo t-PA indukált trombolízis: PAD4KO egerek

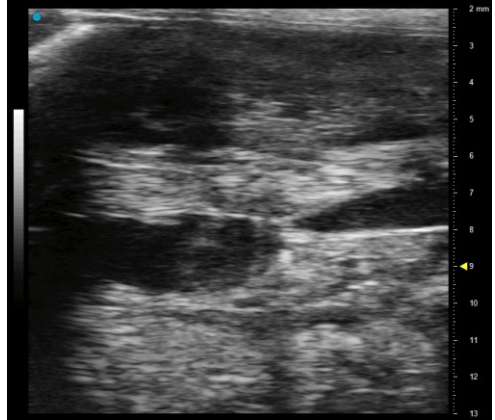
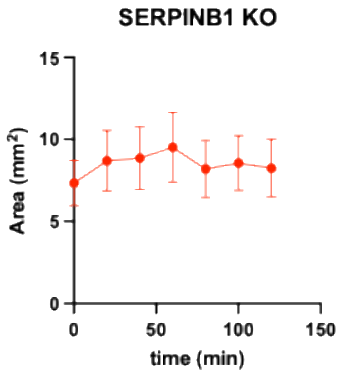
PAD4 KO



A PAD4KO trombusok területe az első 60 percben folyamatosan növekedett, ezt követően pedig a 120. percig rapid lízist mutatott.

22

In vivo t-PA indukált trombolízis: Serpinb1KO egerek



A Serpinb1KO trombusok területe az első 60 percben kis mértékben növekedett, ezt követően pedig a 120. perctől mérsékelt csökkenést mutatott.

23

Következtetés

A NET komponensek (DNS, hisztonok) stabilizálják a trombusokat, érdemes terápiás eszközökkel megcélozni ezeket.

24