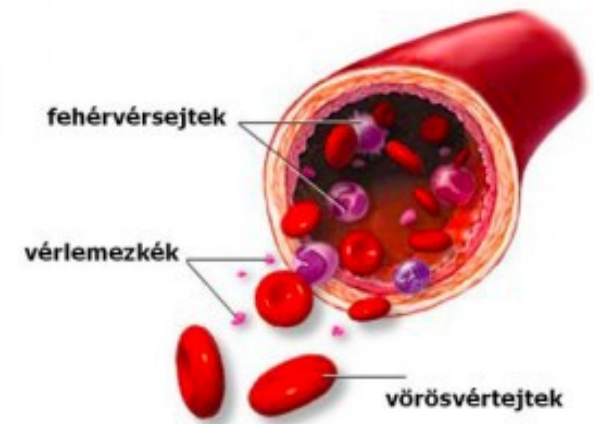


Immunológiai alapfogalmak

Dr. Földi Éva
OVSz Szegedi RVK

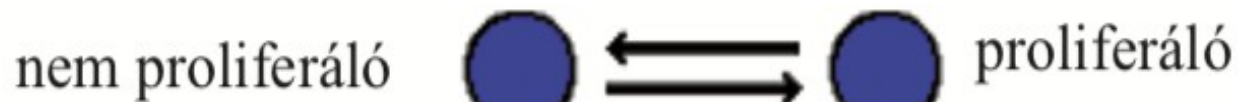
A vér



- A vér folyékony kötőszövet, mely:
 - Biztosítja a sejtek számára a tápanyagot, oxigént, energiát
 - Elszállítja a salakanyagot
 - Tartalmazza az immunrendszer és a hemosztázis elemeit
 - Sejtes alkotói (vvt, fvs, thr*) a vérplazmában helyezkednek el (+szerves és szervetlen anyagok)
- A vérképzés a vörös csontvelőben történik a pluripotens őssejtekből

*vvt= vörösvértest, fvs= fehérvérsejt, thr= thrombocyt

pluripotens
őssejt



multipotens
őssejt



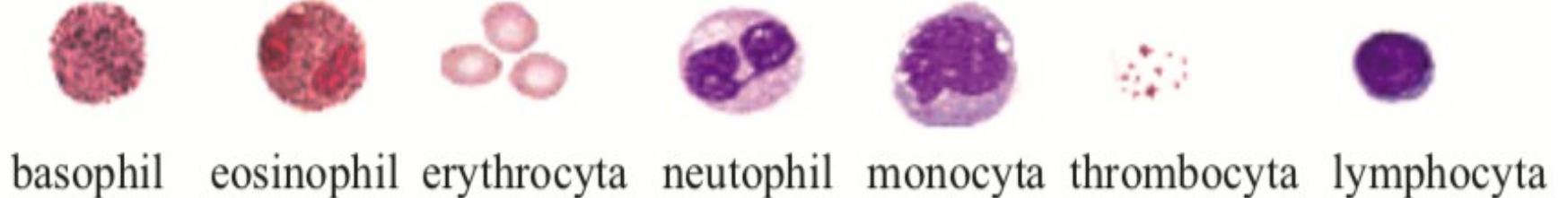
oligopotens
progenitor
sejt



elkötelezett
progenitor
sejtek



érett
sejtek



Withdraw blood

Place in tube

Centrifuge

hematocrit

Plasma 55%

Constituent	Major functions
-------------	-----------------








Water	Solvent for carrying other substances
-------	---------------------------------------

Ions Sodium Potassium Calcium Magnesium Chloride Bicarbonate	Osmotic balance, pH buffering, and regulation of membrane permeability
--	--

Plasma proteins Albumin Fibrinogen Immunoglobulins (antibodies)	Osmotic balance pH buffering Clotting Defense
--	--

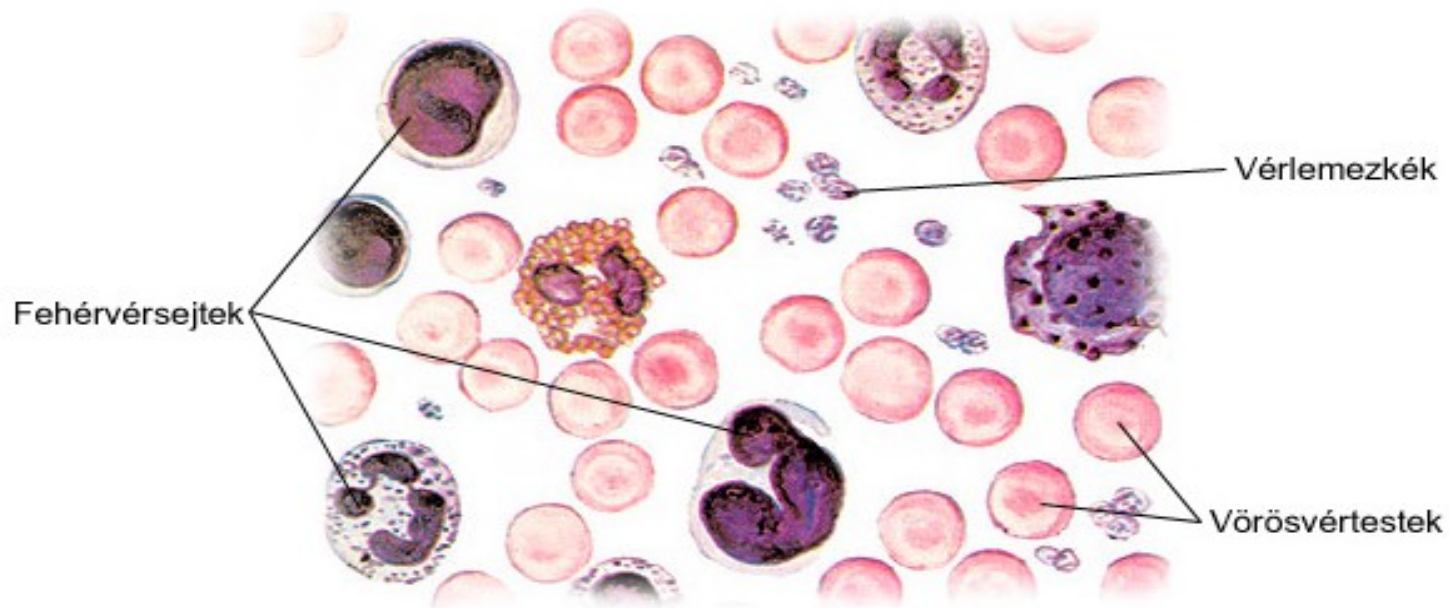
Substances transported by blood Nutrients (e.g., glucose, fatty acids, vitamins) Waste products of metabolism Respiratory gases (O ₂ and CO ₂) Hormones	
--	--

Cellular elements 45%

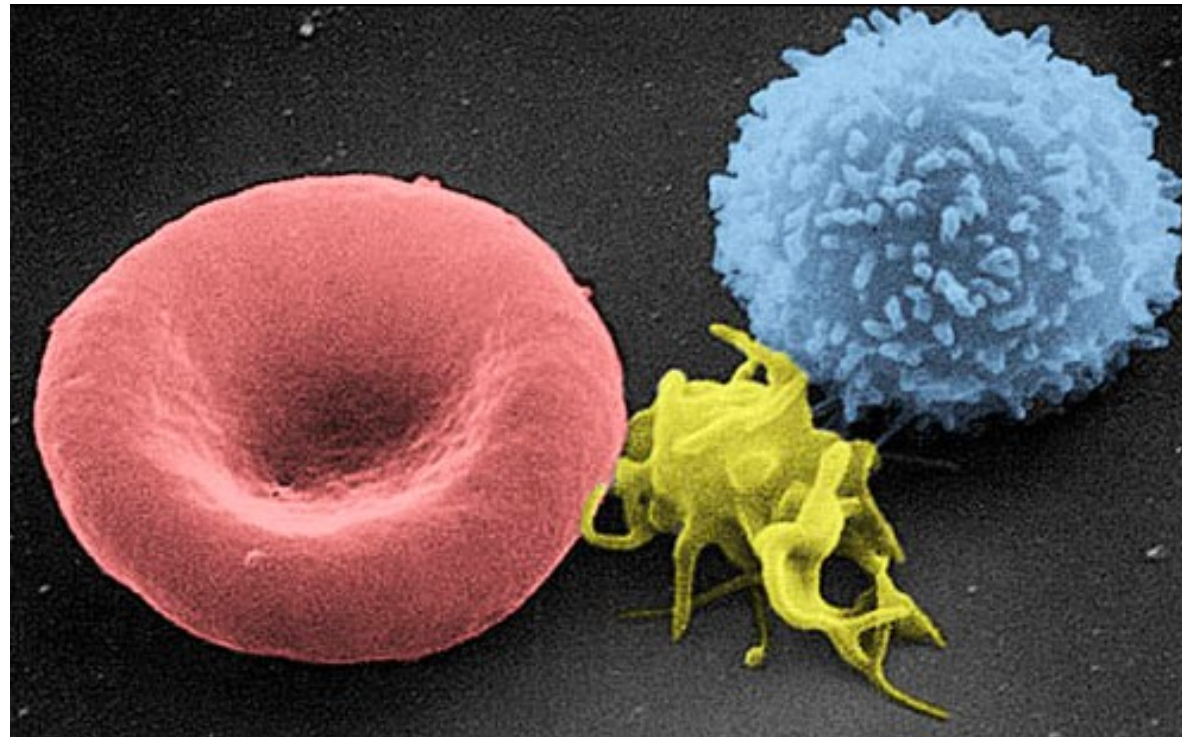
Cell type	Number (per mm ³ of blood)	Functions
Erythrocytes (red blood cells) 	5-6 million	Transport oxygen and help transport carbon dioxide
Leukocytes (white blood cells)    Basophil Eosinophil Lymphocyte   Neutrophil Monocyte	5000-10,000	Defense and immunity
Platelets 	250,000-400,000	Blood clotting

A véralkotók

Sejtes elemek (45%)			Vérplazma (55%)
Vörösvértestek (vvt)	Fehérvérsejtek (fvs)	Vérlemezkék (thrombocyta - thr)	
4-5 millió/ μ l	4-10 ezer/ μ l	150-400 ezer/ μ l	90% víz 10% ionok és szerves anyagok
Bikonkáv korongok	Eltérő működés és alak	Lencse alakúak	Na ²⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻
Vörös csontvelőben 2,4 millió/sec képződik Érés 7 nap	Granuociták, monociták, limfociták	Véralvadásban vesznek részt	Glükóz, aminosavak, karbamid, húgysav
Élettartam: 120 nap (lebomlás: lép, máj)	Élettartamuk változó	Élettartam: 9-11 nap	Plazmafehérjék: albuminok, globulinok, fibrinogén



A vér mikroszkópos képe



A transfúzió

- A transfúzió szövetátültetés
- Véralakító elemeket juttatunk a recipiens keringésébe
- Komponens terápia – csak a hiányzó részt adjuk
- Cél az oxigénszállító kapacitás helyreállítása anaemia esetén, vagy a keringő vértérfogat és elvesztett sejtselemek pótlása vérzéskor
- A donor vvt antigéneket (fvs, thr) az immunrendszer sejtjei felismerik

Az immunrendszer

- Védi a szervezetet az idegen anyagoktól
- Minden olyan molekula, amelyet az immunrendszer idegenként azonosít, antigénként viselkedik, és immunválaszt vált ki
- **Az immunválasz célja a nem saját anyagok eltávolítása**
- A sajáttal szemben immunológiai tolerancia jön létre
- Megkülönböztetünk celluláris és humorális, ill. veleszületett és szerzett immunitást

Veleszületett/természetes immunitás

Szerzett immunitás

Születéskor már „működik”

Életünk során teszünk rá szert

Monociták/makrofágok, granulociták, dendritikus sejtek, NK sejtek, komplement rendszer

B és T limfociták

Gyors válasz - órák

Lassú válasz – órák, hetek

Nem szükséges az előzetes találkozás a kórokozóval

Természetes (fertőzés, antigéninger) vagy mesterséges úton (védőoltás) szerzett védelem

„We don't need no education” *Pink Floyd*

A patogén által kiváltott válasz nem specifikus, mindig ugyanúgy zajlik le

Az immunválasz specifikus a termelődő antitestek révén, Idővel az immunválasz javul, hatékonyabbá válik

Közös mechanizmusok a kórokozók, antigének eltávolítására

Az immunválasz

- Afferens (felismerő), centrális (központi) és efferens (végrehajtó) szakaszból áll
- Az immunsejtek a nyirokszervekben találhatóak, az elsődleges nyirokszervekből (csv, thymus - érés) a perifériás szervekbe (nycs, lép, SALT, MALT*) vándorolnak, itt találkoznak az antigénekkal

Az immunválasz

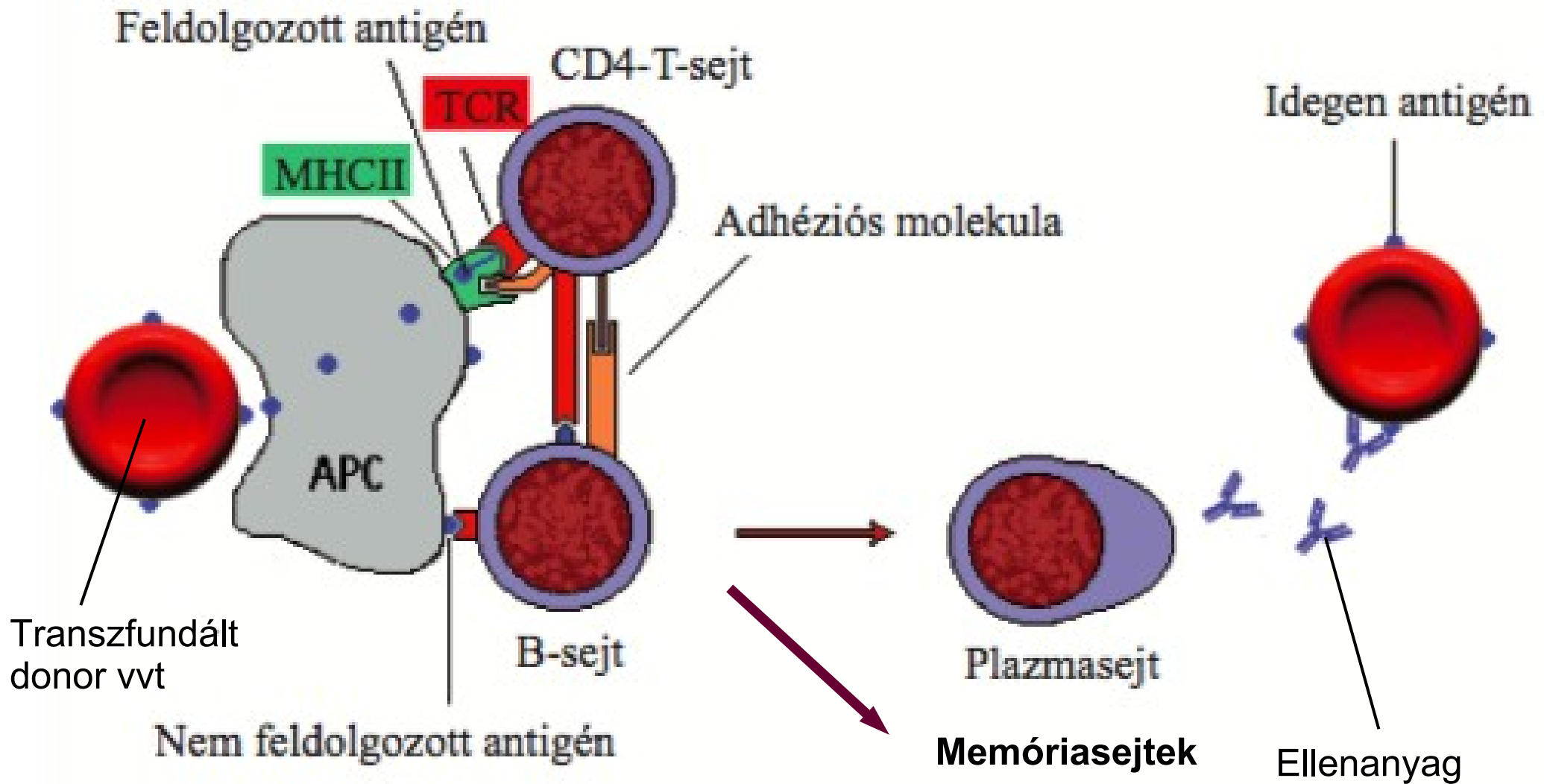
- Befolyásolja:
 - Bejutó antigének mennyisége, minősége
 - Az antigéninger gyakorisága
 - A recipiens immunrendszere
- A transfuziológiában elsősorban a humorális immunválaszé a főszerep
- A vérkészítményekkel bejutó antigének közül immunológiai szempontból legnagyobb jelentősége a vvt antigének van

Alloimmunizáció

- **Alloimmunizáció:**

az azonos fajon belüli (=allo-), idegen antigénekkal szemben kialakuló immunválasz

- Az alloimmunizáció során kialakuló antitesteket összefoglaló néven alloantitesteknek nevezzük (autoantitest a saját antigén ellen termelődik)
- Transzfúzió vagy terhesség kapcsán jön létre



Antigén prezentáló sejt (APC) – T-sejt dependens (protein antigén) vagy T-sejt independens (szénhidrát antigén) bemutatás = B-sejt aktiválódás – plazmasejtek - ellenanyagok (IgG, IgM) és memóriasejtek képződnek

Ellenanyag közvetített effektor mechanizmusok

- Neutralizáció: a képződő antitestek semlegesítik az antigéneket
- Komplement rendszer aktiválása (intravasalis hemolízis)
- Fagocitózis (extravasalis hemolízis)
- ADCC = antitest dependens celluláris citotoxicitás

Komplement rendszer

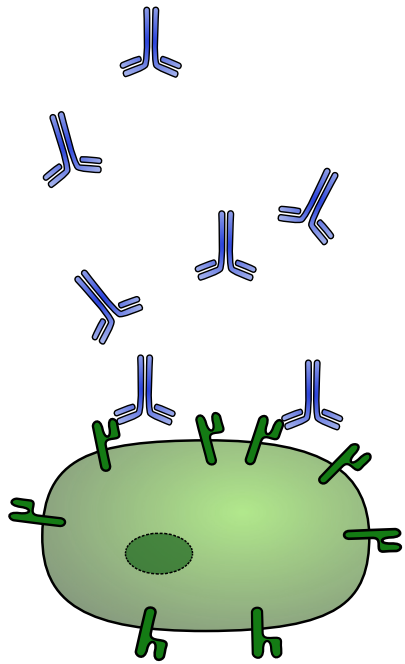
- Veleszületett immunitás része
- C1-C9 enzim kaszkád
- Az inaktív enzimek 3 úton aktiválódhatnak: klasszikus, alternatív és lektin út
- Az antigén-antitest reakciója a klasszikus utat aktiválja
- **IgM, IgG1 és IgG3** aktiválhatják a rendszert
- C1q → C6-C9 = MAC (membran attack complex)
- A MAC kilyukasztja a vvt membránt, intravasalis hemolízis jön létre

Fagocitózis

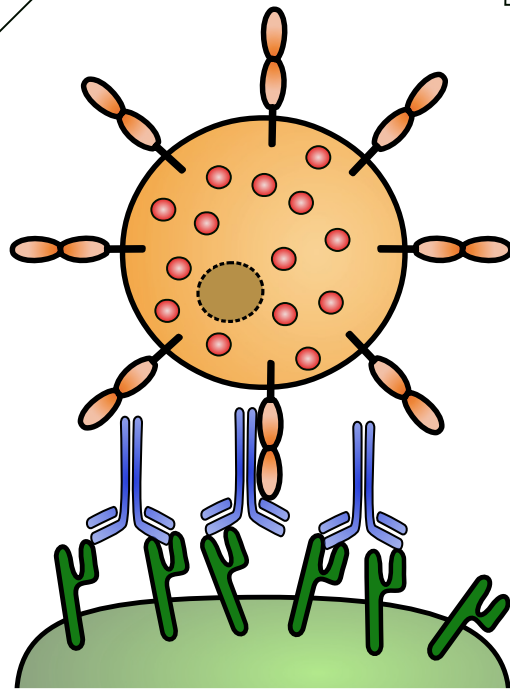
- IgG antitestek hozzák létre, melyek komplementet nem aktiválnak, vagy csak C3b-ig
- Az immunkomplexek a monocita/makrofág rendszert aktiválják
- A fagocitózisra képes sejtek eltávolítják az immunkomplexet a membránból, vagy az egész sejt a bekebelezés áldozata lesz a lépben vagy a májban

ADCC

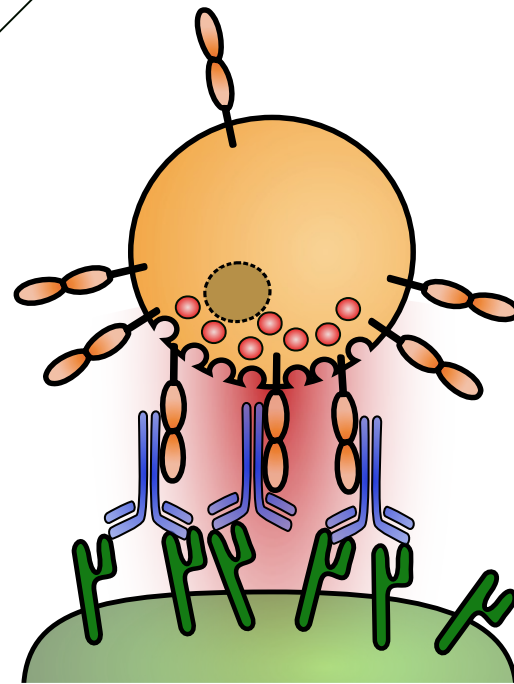
A céljsetek
felszínén lévő
antigénekhez
antitestek kötnek



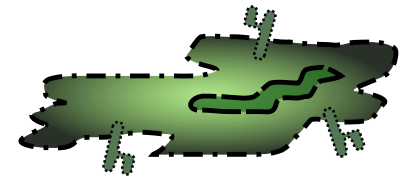
Az NK sejt CD16
Fc receptora
felismeri a kötött
antitesteket



Degranuláció



A célsejt
elpusztul



Primer immunizáció

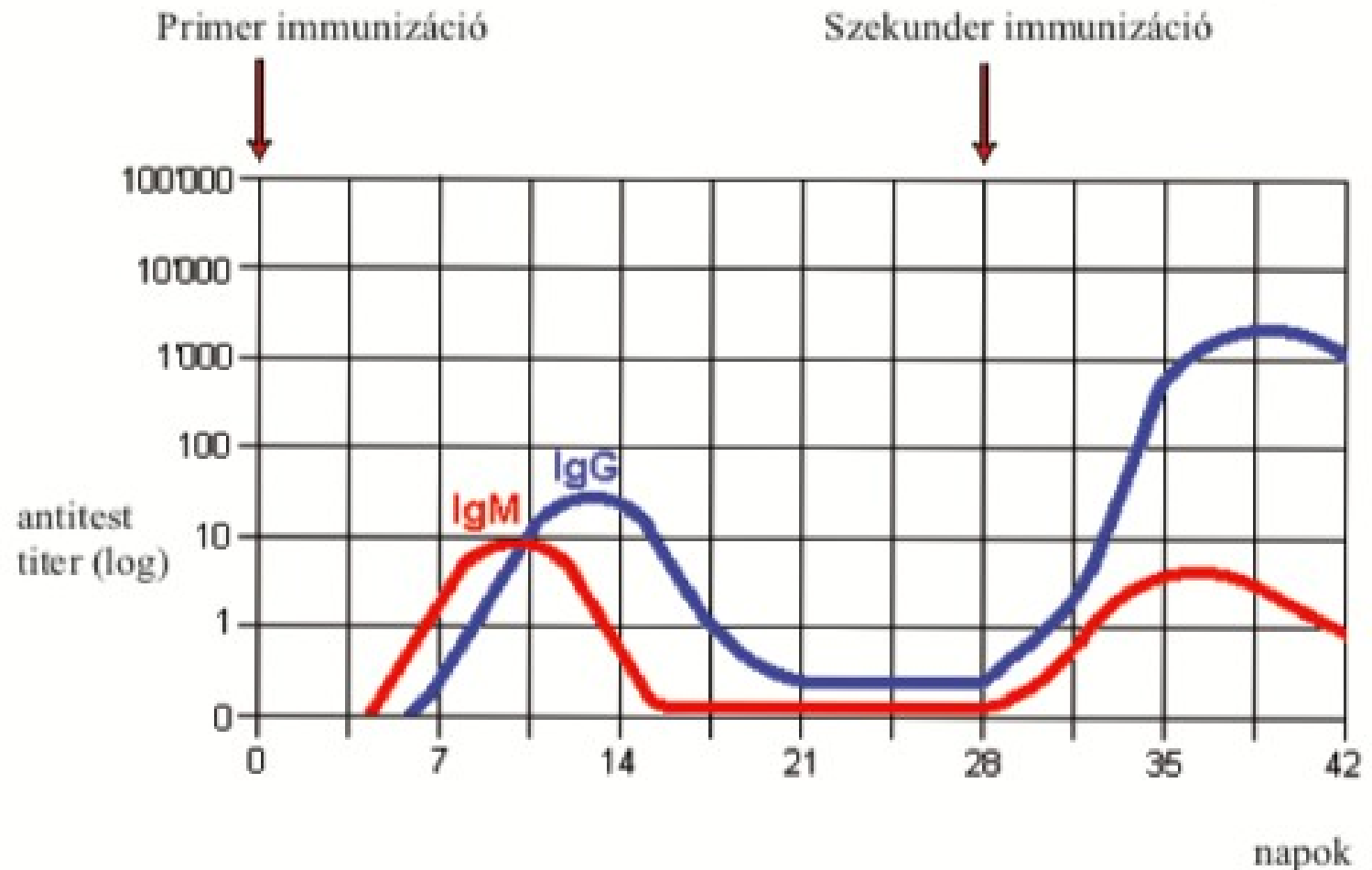
- Az antigénnel történő első találkozás
- Az antigéningert követően néhány nap múlva IgM típusú antitestek jelennek meg
- Fehérje természetű antigének esetén:
 - Izotípus (nehézlánc) váltás: az IgM-et felváltja az IgG
 - Affinitásérés: egyre hatékonyabb antitestek keletkeznek, ezáltal az immunválasz gyorsabb és effektívebb lesz

Primer immunizáció

- Szénhidrát antigének esetében:
 - Nincs izotípus váltás és affinitásérés
 - Kis affinitású IgM antitestek képződnek
- Immunológiai memória minden esetben kialakul: a memóriasejtek hosszú életűek !!!

Szekunder immunizáció

- Az antigénnel történő második találkozás
- Rendkívül gyorsan, nagy mennyiségű (általában IgG) antitest képződik



Vércsoport-szerológiai alapfogalmak

Vércsoport-szerológiai kompatibilitás

- *Kompatibilitás:*
 - a donor vörösvérsejtjei a recipiens keringésében normális túlélést mutatnak
- *Szerológiai kompatibilitás:*
 - a recipiens savójában nem mutatható ki ellenanyag a donor vörösvérsejt antigénjei ellen
- **Cél:** a hemolitikus transzfúziós szövődmény és az alloimmunizáció megelőzése

Hemolitikus transzfúziós szövődmény

- **azonnali:** a tüneteket a transzfundált vvt-k szinte azonnali szétesése okozza (döntően *intravascularis* hemolízis)
 - Rossz közérzet, gyengeség, hányinger, mellkasi és háti fájdalom, hidegrázás, láz, tachycardia, dyspnoe, hypotenzió, gyors anaemizálódás, hemoglobinuria, DIC, oliguria/anuria, sokk – gyakran fatális, háttérében ABO inkompatibilis transzfúzió áll
- **késői:** szintén a transzfundált vvt-k szétesése okozza, amit a transzfúziót követően megjelenő, ellenük termelődött antitestek váltanak ki (inkább *extravascularis* hemolízis)
 - a várt Hgb emelkedés elmarad ± icterus
 - az antitestek a primer immunizáció révén a transzfúziót követő 7-14. naptól mutathatók ki, de 3 hónapig számítani kell megjelenésükre – megelőzni nem lehet, a transzfúzió indikációját minden esetben alaposan mérlegelni kell

Vércsoport-szerológiai kompatibilitás

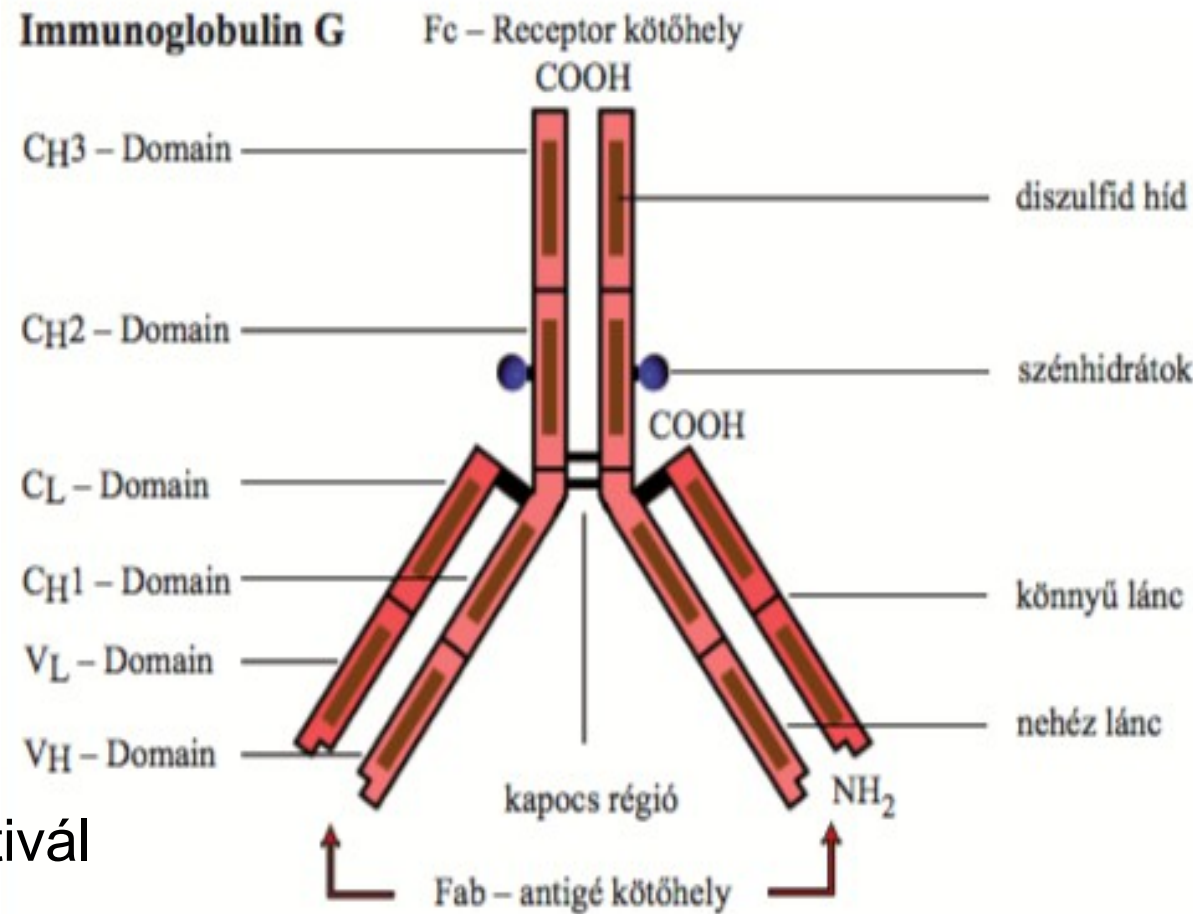
A kompatibilitási vizsgálat elemei:

- Laboratóriumi vércsoport-meghatározás, ennek része:
 - *AB0 meghatározás kétoldalas technikával*
 - *RhD meghatározás*
 - *Ellenanyagszűrés* – pozitív ellenanyagszűrés esetén az ellenanyag azonosítása, sz.e. további vizsgálatok
 - *DAT vizsgálat*
- Laboratóriumi keresztpróba

Ellenanyagok

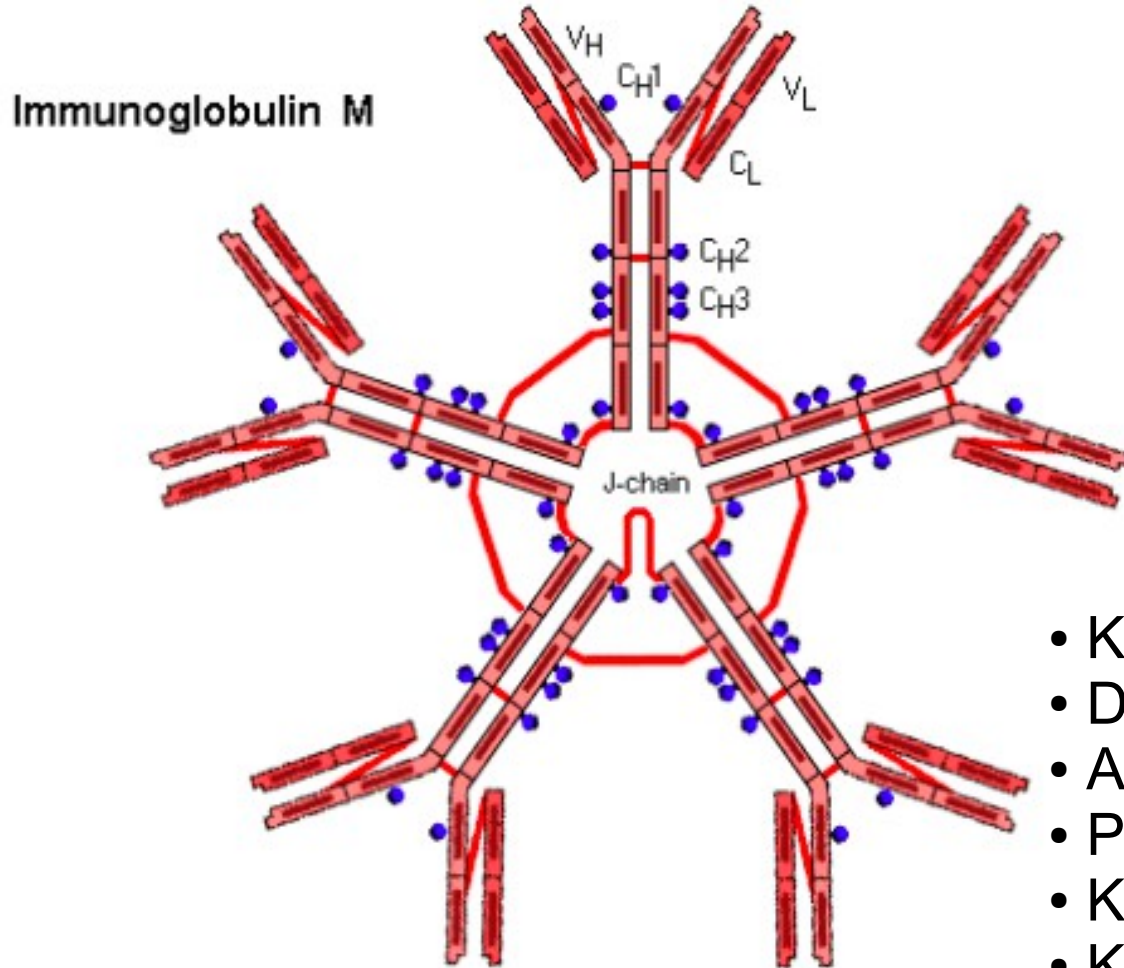
- Az antitestek immunglobulinok
- 5 osztály: IgA, IgD, IgE, **IgG**, **IgM**
- Fiziológiás sós közegben a komplett antitestek agglutinálnak – **IgM**
- Az **IgG** típusúak kötődnek az antigénhez, de nem agglutinálnak, inkomplett antitestek
- A transfuziológiában reguláris és irreguláris antitesteket különböztetünk meg

IgG típusú (ún. irreguláris) antitest

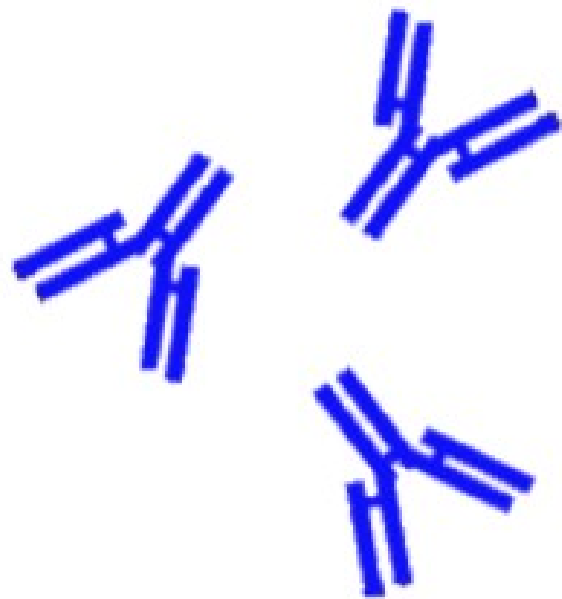


- Az ellenanyag készlet 75 %-a
- 4 alosztály
- IgG1 és IgG3 komplementet aktivál
- 2 nehéz, 2 könnyű lánc
- Szekunder immunválasz
- Inkomplett agglutinin
- Indirekt agglutináció jellemzi
- Meleg típusú antitest, reakcióhője 37 °C
- **Átjut a placentán**

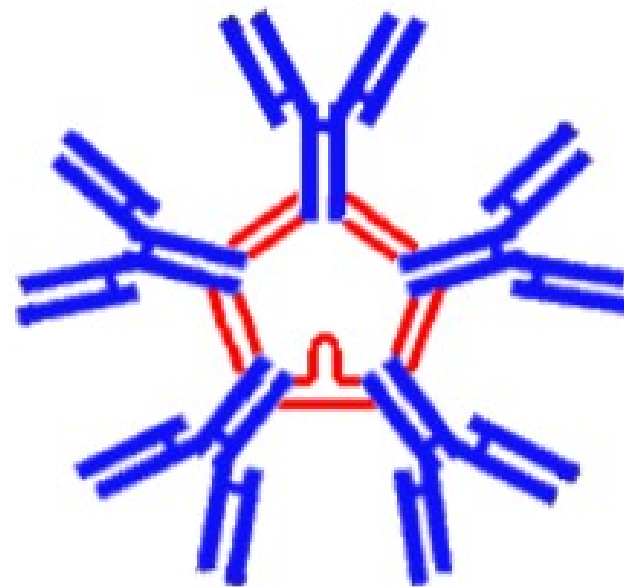
IgM típusú antitest



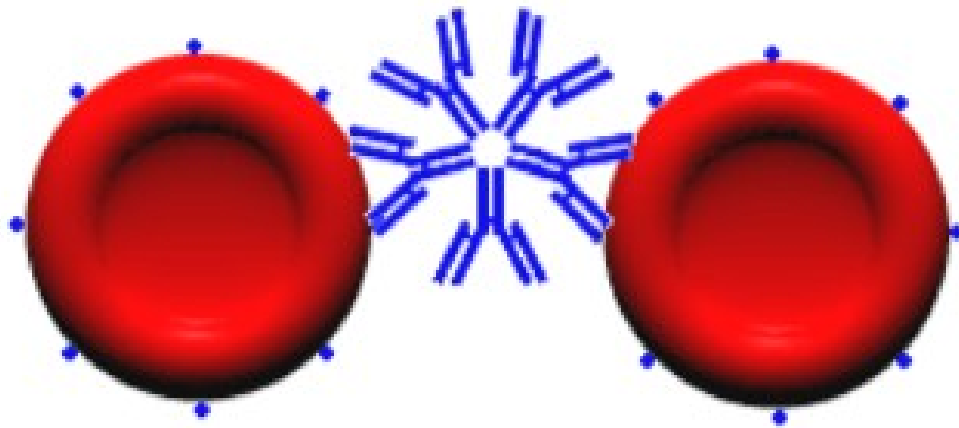
- Komplettn antitest
- Direkt agglutinin
- Az immunoglobulinok 10 %-a
- Pentamer szerkezetű
- Korai immunválaszban termelődik
- Komplementet aktivál
- Hideg típusú antitest, reakcióhő 4 °C
- **de az anti-A, anti-B antitest 37 °C-on is aktív!**



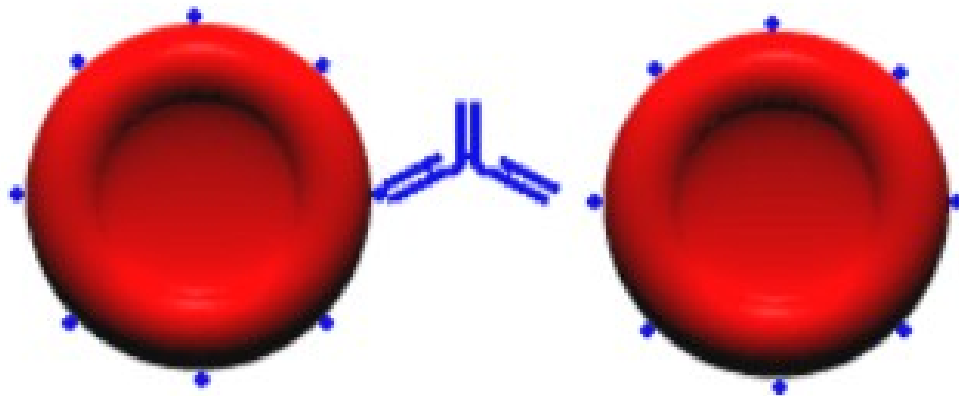
IgG



IgM



Complete Antibody (IgM)

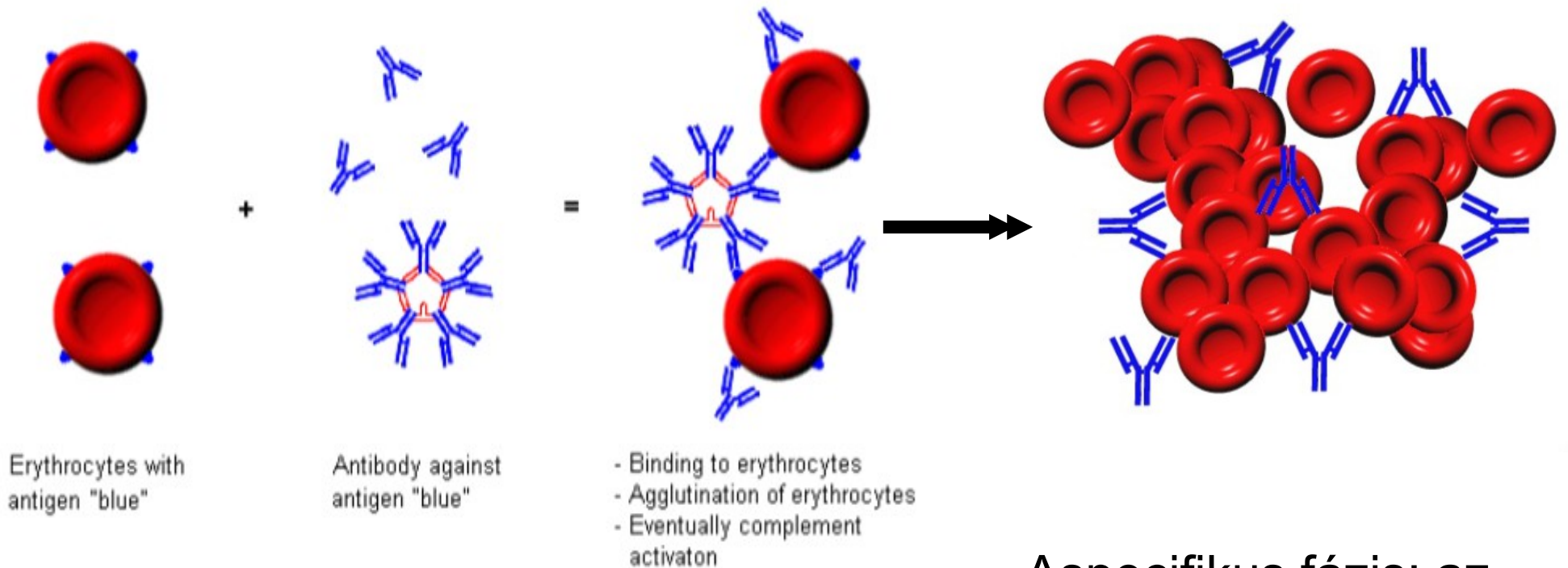


Incomplete Antibody (IgG)

Szerológiai vizsgálatok

- Antigén (sejt felszínén) és antitest (savóban) reakcióján alapulnak
- In vitro antigén és antitest reakció eredményezhet:
 - **Agglutinációt**
 - Hemolízist
 - Abszorpciót
 - Elúciót

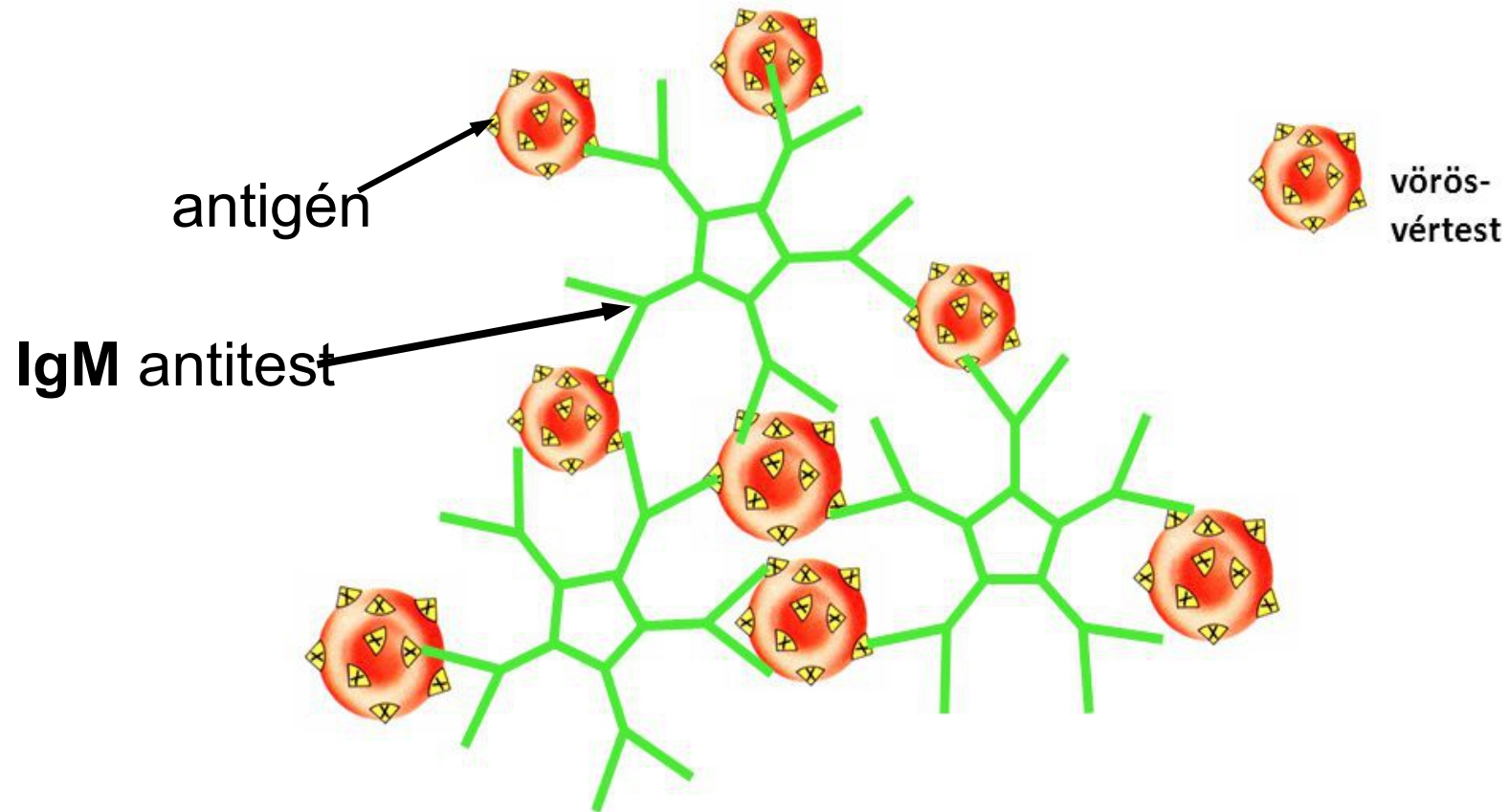
Agglutináció



Specifikus fázis: a specifikus antigén-antitest kötődés

Aspecifikus fázis: az immunkomplexek makroszkópos térrácsba rendeződnek, ez általában szemmel látható reakciót eredményez

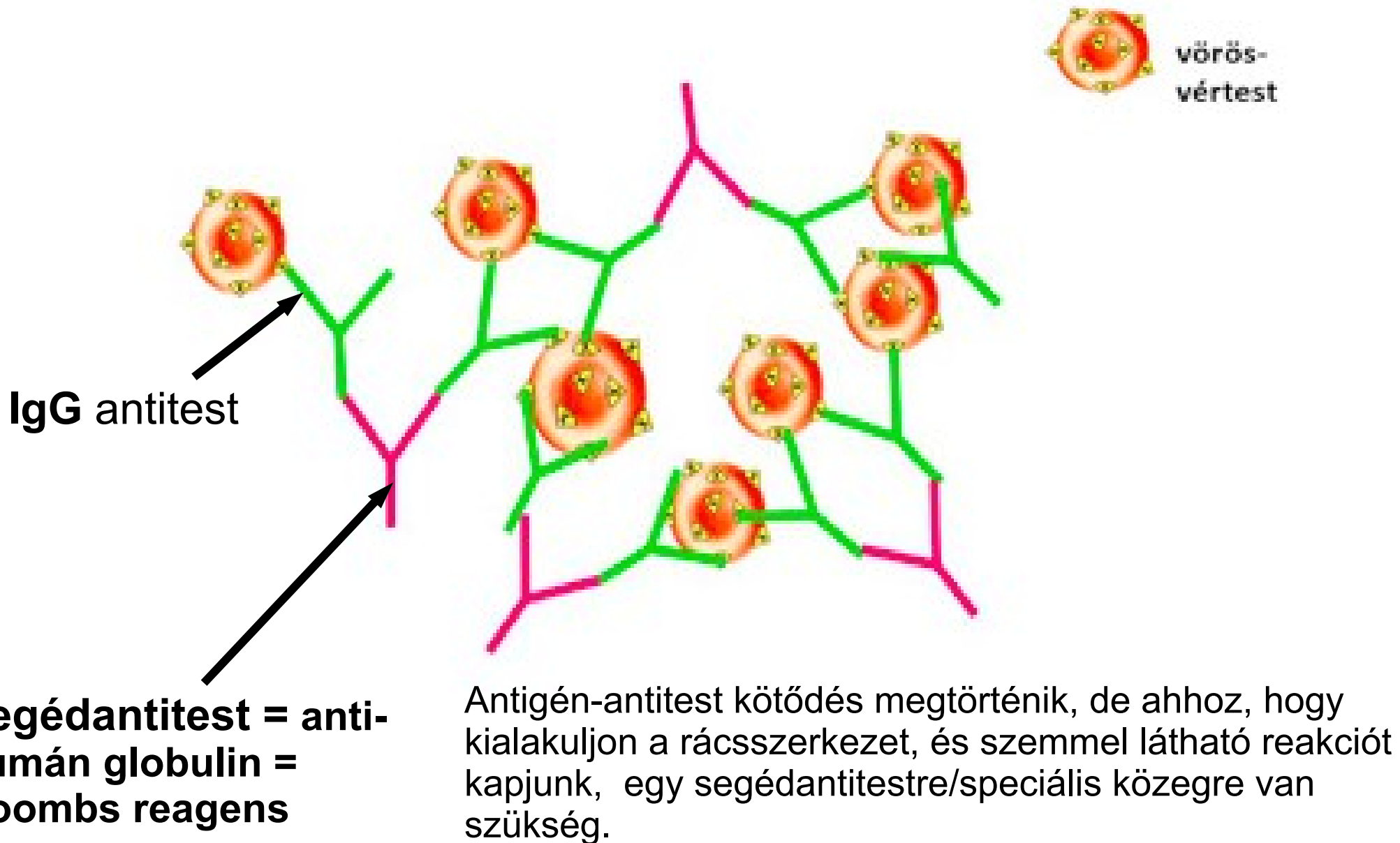
DIREKT AGGLUTINÁCIÓ



Térrács jön létre

A vvt-k összecsapzódnak (agglutinálódnak), ez szemmel látható reakciót eredményez = **agglutináció**

INDIREKT AGGLUTINÁCIÓ



Coombs reagens

- Anti-humán-globulint (AHG) tartalmaz:
 - anti-IgG+C3d
- ún. segédantitest, amely az inkomplett antitestek jelenlétének kimutatását szolgálja
- A teszt elméleti alapja Moreschi nevéhez (1908) fűződik, de Coombs és munkatársai alkalmazták először a gyakorlatban 1945-ben (nyulakba oltott humán eredetű immunglobulin, mely heteroantitest (AHG) termelését váltotta ki)



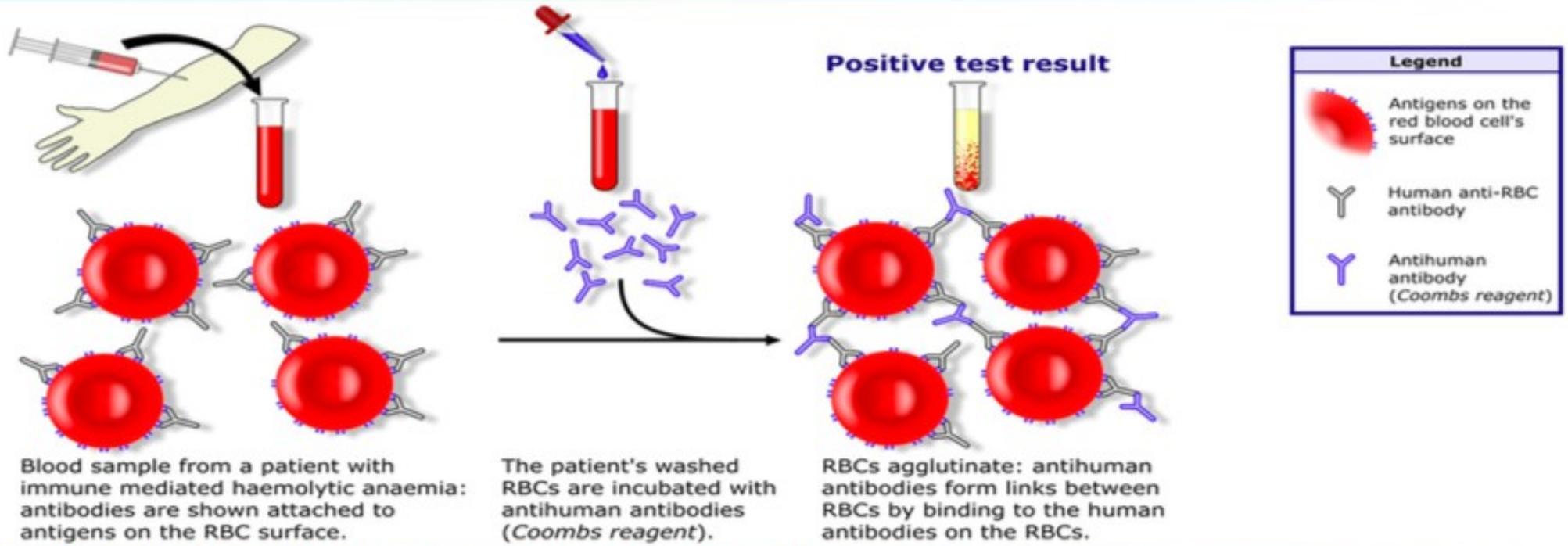
Inkomplett antitestek (IgG) kimutatására alkalmas közegek

- **LISS** (alacsony ionerősségű közeg): növeli a sejtfelszínt, csökkenti az elektromos kettős réteget a vvt-k között, közelebb hozza a sejteket, gyorsítja az antitestek kötődését
- **Proteolitikus enzimek** (papain, bromelin): csökkentik a sejtfelszín negatív töltését, egyes antigéneket szabaddá tesznek (Rh, Kidd), másokat elroncsolnak (MNS, Duffy)
- **AHG/Coombs technikák** (direkt, indirekt): anti-humán-globulint alkalmazunk az antigén-antitest kötődés kimutatására

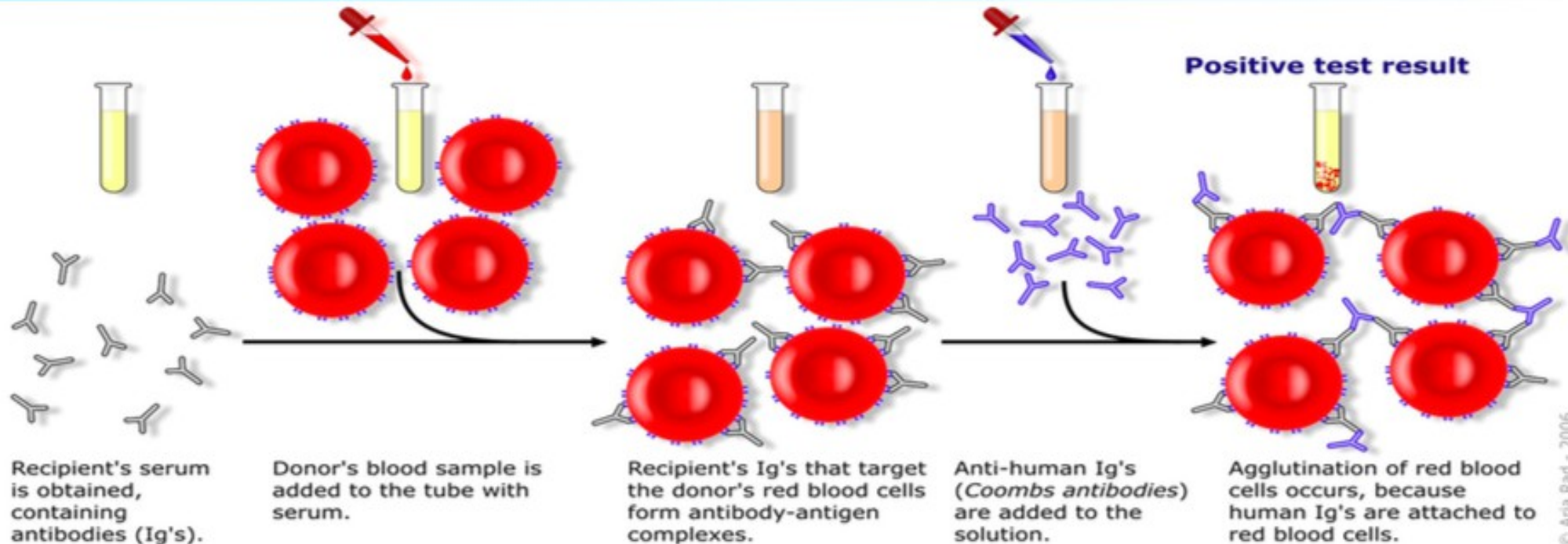
Direkt és indirekt Coombs technika

- DAT= direkt antiglobulint teszt vagy direkt Coombs teszt: a vvt-k antitest és/vagy komplement fedettségének kimutatása
- IAT= indirekt antiglobulin teszt vagy indirekt Coombs teszt: a savó inkomplett antitestjeinek (IgG) kimutatása (ellenanyagszűrés, ellenanyag azonosítás, laboratóriumi keresztpróba)

Direct Coombs test / Direct antiglobulin test



Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test



Szerológiai vizsgálatok

- Antigén kimutatása: (az antigén számunkra ismeretlen)
ismert specifitású antitest(ke)t tartalmazó
tesztsavóval reagáltatom a vvt-eket
 - pl.: AB0 és Rh tulajdonság meghatározás

Szerológiai vizsgálatok

- Antitest kimutatása: (az antitest számunkra ismeretlen)

ismert antigén-tulajdonságú sejtekkel hozom össze a savót/plazmát (tesztsejtek, panelesejtek)

– pl.: ellenanyagszűrés