

7. Reparatio. Sebgyógyulás. Immunpatológia I.

SEBGYÓGYULÁS

3 fázisa van

- A bemetszés során keletkezett szövettörmelékét a macrophagok eltakarítják és granulációs szövetet hoznak létre
- A granulációs szövet kollagénrostokat képezve hegyszövetté alakul
- A hegyszövet összehúzódik

Tipusai

Elsődleges sebgyógyulás (sanatio per primam)

A sebészi metszés

- tiszta, éles
- steril marad
- a sebszéleket gondosan egyesítették, ilyenkor

a szövetkárosodás minimális, kevés granulációs szövet → minimális hegyszövet képződik

Lezajlása

	Sebészi metszés vonala	Felszín
1 óra eltelt	Fibrin, sejtörmelék tölti ki	Beszárad (var)
1. napra	A fibrint neutrophilek szűrik be	A sebszélekről epithelialis őssejtek migrálnak
3. napra	A neutrophilek macrophagokra cserélődnek → a sejtörmelék phagocytosisa, granulációs szövet indukciója	Egyszerű, differenciálatlan hám
5. napra	Granulációs szövet	Elkezdődik a hám differenciálódása
2. hétre	Granulációs szövet ⇒ korai hegyszövet (kollagén III)	Elszarusodó réteges laphám
2. hónapra	Húzóerőknek ellenálló hegyszövet (kollagén I térháló) a dermisben; a bőrjárálekos képletek (faggyúmirigyek, szőrtüszők) nem regenerálódnak, hiányzanak	

2. Másodlagos sebgyógyulás (sanatio per secundam):

A bőr roncsolódása nagy; ilyenkor jelentős gyulladás és necrosis van jelen

Előfordul

- Égés
- Traumas laceráció (pl. motorbaleset során a bőr lenyúzódik, az alatta lévő szövetek zúzódnak + fertőzés)
- Trophicus fekély gyógyulása során

Jellemzői

- A bőrhiány jelentős ⇒ alapján nagy mennyiségű granulációs szövet ⇒ nagy heg
- A heg a mozgást akadályozza, mert a sok (myo)fibroblast összehúzódva contracturát alakít ki
- Klinikum: bőrtültetés a felszín hámosítására

A seb gyógyulását befolyásolja

- 1) Sebfertőzés és/vagy idegentest a sebben
- 2) Steroidkezelés (kollagen I térháló nem jön létre, a heg húzóerőknek nem áll ellen)
- 3) Neutropenia

Keloid

- A sebgyógyulás során túlzott mértékben képződik hegyszövet a dermisben
- Feketében gyakori
- Okozhat kozmetikai problémát

IMMUNPATHOLÓGIA

Antigénfelismerés kiváltotta gyulladásos reakciók

Sejtjei

- Az antigént bemutató dendritikus sejtek (DS-ek)
- T- és B-lymphocyták
- Plasmasejtek
- Macrophagok
- Természetes öltő sejtek
- Hízósejtek, eosinophil granulocyták

A DS-ek az epidermisben (Langerhans sejtek), a nyálkahártyák hámfelszínei alatt, és minden szervben a kötőszövetben helyezkednek el

Immunválasz

- **Afferens szár:** a DS-k felveszik az idegen antigént, a nycs-ba vándorolnak és az antigént a naiv T lymphocytáknak mutatják be → az elkötelezett lymphocyták aktivációja, proliferációja
- **Efferens szár:** Az antigént hordozó sejtek/fertőző ágensek megsemmisítése gyulladásos sejtekkel, v. ellenanyagokkal; memória sejtek keletkezése
- **Első találkozás (expozíció)** az idegen antigénnel ⇒ annak felismerése ⇒ lymphocyta aktiváció ⇒ megsemmisítés a 6.-7. napon; **re-expozíció** ⇒ felismerés ⇒ lymphocyta aktiváció ⇒ megsemmisítés az 1.-2. napon (az immunrendszer nem felejt!, a memóriasejtek gyors és erőteljes immunválaszt hoznak létre)

Antigén bemutatása, felismerése

A nyirokszövetek T-zónáiban lévő DS-k az antigént MHC-molekulához kötötten a T-sejteknek mutatják be

Az antigén bemutatás eseményei

- Az idegen antigént a lysosomákba veszi fel és peptid fragmentumokra bontja

7. Reparatio. Sebgyógyulás. Immunpatológia I.

- Az immunogén molekulát kiválasztja és MHC molekulához kapcsolja
- Az MHC-peptid komplexet a sejtfelszínre szállítja
- Itt a komplexet bemutatja a T-lymphocytának; annak antigén felismerő receptora a peptidhez kötődik + a DS serkentő jelekkel aktiválja a lymphocytát

A nyirokszövetek B-zónáiban (centrum germinativumokban) elhelyezkedő DS-ek a felszínükhöz kötődött antigén-antitest komplexeket a nyiroktüszők B-sejtjeinek prezentálják (MHC molekulák nem kellenek hozzá).

- A komplexet a B-sejtek dolgozzák fel

T-LYMPHOCYTÁK (CD3⁺)

A celluláris immunitás afferens és efferens sejtjei, a humorális immunitás afferens sejtjei

- A vérben keringő ly-k 70%-a T-lymphocytá
- 60% CD4⁺, 30% CD8⁺ → CD4⁺:CD8⁺ arány 2:1
- A nyirokcsomók paracorticalis régióiban, a lép periarterioláris ly köpenyeiben (T-zónák) történik az antigénbemutatás, majd a T-sejtek proliferációja és a T-memória sejtek képzése

Az antigén felismerése: antigén-specifikus T-sejt receptorral (TCR); a receptor csak egy meghatározott immunogén peptidet (antigént) ismer fel.

- A naiv CD4⁺-sejtek csak MHC II molekulához kapcsol, általában bakteriális eredetű antigént,
- a naiv CD8⁺-sejtek fertőzött sejt által bemutatott bakteriális/virális antigént ismernek fel.
- Az antigén felismerés után az elköteleződött T-sejtek aktivációja, proliferációja, majd effektor T-sejtekre (CD4⁺, ill. CD8⁺ sejtek) és memória T-sejtekre történő differenciálódása jön létre; az effektor sejtek az antigénkínálat helyére migrálnak

CD4⁺ effektor T-sejtek

A cytokin termelésük alapján 4 altípus

A **Th1** sejtek IFN- γ -t, TNF- α -t termelnek, hatásukra serkentődik a celluláris immunválasz:

- a macrophagok intracellulárisan perzisztáló mikrobákat, pl. M. tuberculosis-t pusztítanak el (NO)
- a macrophagok immunológiai eredetű idült gyulladásos betegségekben vesznek részt
- aktiválódnak a CD8⁺ cytotoxikus lymphocyták

valamint serkentődik az IgG antitestképzés (humorális immunválasz)

A **Th2** sejtek IL-4,-5,-13-at termelnek, hatásukra allergiás reakciók keletkeznek; megvalósul a paraziták elleni védekezés

- serkentődik az IgE antitestképzés
- aktiválódnak a hízósejtek és az eosinophil granulocyták

A **Th17** sejtek IL-17-t, IL-22-t, TNF- α -t termelnek, ezek hatásai

- baktériumok, gombák elpusztítására neutrophileket, monocytákat vonzanak
- serkentik a neutrophilek és a monocyták részvételét immunológiai eredetű idült gyulladásos betegségekben

A **Treg** (T-regulatory) sejtek a saját antigének elleni reakciókat szabályozzák:

- gátolják az autoimmun betegségek kialakulását
- immunszuppresszív és antigéntoleranciát keltő hatásuk van

CD8⁺ citotoxikus T-lymphocyták (CTL-k)

- Elpusztítják a vírusok által fertőzött sejteket, a transzplantált szövet sejtjeit, daganatsejteket
- A citoplazma granulumaiban cytotoxikus molekulák (perforin, granzimek) tárolódnak. A megtámadott sejtrel kontaktust létesítenek és a granulumok tartalmát a célsejtbe juttatják
- A perforin lízist, a TNF-szerű granzim A, -B apoptosist okoz

T-memória sejtek hosszú életűek, antigén-reexpozíciókor aktiválódnak → gyors és intenzív válaszreakció

A szövetek lymphocytás beszűrődése a TCR státusz szerint

- polyclonalis (gyulladás)
- monoclonalis (lymphoma)

B-LYMPHOCYTÁK (CD20⁺)

- A humorális immunitás pre-effektor sejtjei
- A vérben a keringő lymphocyták 20%-a
- B-zónák (antigénbemutatás, B-sejt érése és memória helye): nyacs: folliculusok (centroblastok és centrocyták) és a köpenyzóna; lép: fehér pulpa
- Antigén receptor: IgM molekula a sejt felszínén; minden B-sejt receptor csak egy fajta antigént ismer fel. Mikrobiális antigénnel, immunkomplex-szel kontaktus + CD4⁺ T-sejtek IL-4 hatása → B-ly-k proliferációja → plasmasejttekké alakulnak, ill. memória sejtek alakulnak ki

A szövetek lymphocytás beszűrődése a receptor státusz szerint

- polyclonalis (gyulladás)
- monoclonalis (lymphoma)

PLASMASEJTEK

- A humorális immunitás effektor sejtjei
- Antitestek (IgG, IgM, stb.) termelése → szöveti folyadékba → keringésbe → az ellenanyag a sejt felszín antigénjeihez kötődik

7. Reparatio. Sebgyógyulás. Immunpatológia I.

- Morfológia: ovális sejthalak, oldalra nyomott mag, bőséges RER az immunglobulin szintézis miatt

Az antigénhez kötődött ellenanyag hatásai

1. Baktériumok lysis
2. Bakteriális toxinok semlegesítése
3. Opszonizáció: a ng-k az ellenanyaggal és komplementtel burkolt baktériumokat Fc receptor kötődés révén gyorsan bekebelezik: „habzsolt” phagocytosis
4. Az antitesttel burkolt célsejtet az Fc receptorral rendelkező sejtek megsemmisítik

A plasmasejtes beszűrődés lehet

- Polyclonalis (gyulladás): a látótérben kappa- és lambda-pozitív sejtek keverednek
- Monoclonalis (daganatos): csak kappa vagy csak lambda pozitív sejtes látótér

TERMÉSZETES ÖLŐ SEJTEK (NK sejtek, natural killer cells)

- A vérben keringő lymphocyták **10%-a**, receptor státusz: TCR: Ø, BCR:Ø
- Morfológia: nagy, szemcsés ly-k, a cytoplasma granulaiban cytotoxikus anyag
- Két funkciójuk van: vírussal fertőzött sejteket, átültetett szerv sejtjeit, daganatsejteket pusztítanak és ehhez nem szükséges korábbi antigén-expozíció; ill. az IgG Fc fragmentumát Fc R-al érzékelik ⇒ Fc receptor-mediált gyulladásos reakcióban részvétel

TÚLÉRZÉKENYSÉGI (HIPERSZENZITÍV) REAKCIÓK

Antigénfelismerésen alapuló, az antigén elpusztítására irányuló celluláris és/vagy humorális válaszreakció. 4 típusa van

I-ES TÍPUSÚ: ALLERGIÁS/ANAPHYLAXIÁS REAKCIÓ

- Azonnali (néhány perc alatt létrejövő), helyi vagy általános reakció a kiváltó antigén (allergén) ellen
- Allergén: pollen, állatok nyála, szőre, házi por, tojásfehérje, gyógyszerek, parazita-antigén
- Atopia: örökletes hajlam belélegzett vagy lenyelt allergénnel szemben keletkező lokális allergiás reakcióra

Első expozíció (szensibilizálódás)

Az allergének stimulálják a Th2 sejteket (IL-4, 5, 13-t termelés)

- A B-sejtek az IgE „vágányra” váltanak
- A hízósejtek, az eosinophil, ill. basophil granulocyták proliferálnak
- A plasmasejtek antigén-specifikus IgE-t termelnek
- Az IgE a hízósejtek, az eosinophil, valamint a basophil granulocyták Fc receptoraihoz kötődik

Re-expozíció

Az allergén az IgE molekulákhoz kötődik, a granulumokban tárolt primér mediátorok azonnal felszabadulnak, a degranuláció a másodlagos mediátorok szintézisét indítja el

Primér mediátorok: az azonnali reakcióért felelősek

Pl. hisztamin

- Bronchus spasmus
- Érpermeabilitás ↑ és vasodilatatio: nyálkahártya oedema
- Hypersecretio a nasalis, a bronchialis és a gastricus nyálkamirigyekben

Másodlagos mediátorok

Nincsenek készen, szintézisük a degranulálódás után kezdődik, hatásuk 36-48 óráig tart

- Lipid mediátorok: leukotriének, prosztaglandinok, stb.
- Cytokin mediátorok: TNF-α, IL-1, stb.

Fontosabb hatásai

- nyálkahártya vizenyő
- nyák hypersecretio, hámsejtkárosodás
- bronchusspasmus

Eosinophil granulocyták

- Allergiás reakciókban vesznek részt
- Allergen-IgE-kölcsönhatáskor degranulálódnak, cytotoxikus fehérjéket, pl. major basic protein-t (MBP) ürítenek ⇒
- Hámsejtek lysis (pl. bronchus), paraziták pusztítása

Klinikum

Ha a vérben eosinophilia: férgesség gyanúja

- A bél cernagilisztá fertőzése (**Enterobius vermicularis**): appendicitis-szerű tünetek
- Húgyhólyag schistosomiasis (egyiptomi vérvizelés): eo gr-ákban gazdag granulomatous gyulladás a vérmétely tojásai körül (vizicsigákban cercaria lárvák ⇒ a vízben úszkáló ember ép bőrén áthatolnak!!)

Helyi allergiás reakciók

Nyálkahártyán

Légutak:

- Szénanátha (allergiás rhinosinusitis és conjunctivitis): a magyar felnőtt lakosság 10%-a szenved tőle
- Orrpolyp - tartós allergénstimulációra az orrnyálkahártya körülírt, polyposus túltengése ⇒ orrüregi elzáródás, a sinus maxillaris ürülése ↓; FM: túltengő vizenyős mucosa, a stromában eo gr-s, ly-s, pls-s infiltratio
- Asthma bronchiale: rohamokban jelentkező (paroxysmalis) bronchospasmus

Belek

- Ételallergia (különösen a kisgyermekek betegsége): hasmenés, csalánkiütés; malabsorptio

7. Reparatio. Sebgyógyulás. Immunpatológia I.

Bőrben

Eczema (allergiás dermatitis)

Általános allergiás reakció

Bizonyos gyógyszerek - pl. penicillin, Rtg kontraszt anyag, antiszérum - iv. beadása után a basophilek az erekben degranulálnak és néhány perc alatt szisztémás tünetek

- csalánkiütés
- légzési nehezítettség
- gégevizényő
- hasi görcsök
- vasodilatatio, esik a vérnyomás

⇒ anaphylaxiás shock ⇒ exitusba torkolhat

II-ES TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

IgG vagy IgM antitestek normális vagy megváltozott összetételű sejtmembránok, lysosomális fehérjék ellen; 5 manifesztáció:

1. Cytotoxikus antitestek a vér alakos elemei, ill. endothelsejtek ellen

Mechanizmus: az antitestek komplementet fixálnak és aktiválnak ⇒ a célsejtek sejtmembránja kilyukad ⇒ ozmotikus lízis; vagy az opsonizált célsejteket neutrophilek és macrophagok kebelezik be

- Vörösvértestek ellen ⇒ haemolyticus icterus, granulocyták ellen ⇒ granulopenia, vérlemezkék ellen ⇒ thrombopenia
- Endothel ellen: károsodik a transzplantált vese érhálózata (dg.: immunfluoreszcens vizsgálattal a capillárisok mentén complement 4d-pozitivitás)

2. Membrántoxikus antitestek a glomeruláris basalis membrán (GBM) ellen

- Anti-GBM glomerulonephritis, FM: gócos kacsneclerosis ⇒ félholdképződés

3. Anti-neutrophil cytoplasma antitestek (ANCA)

Neutrophil granulocyták lysosomális fehérjéi ellen antitestek ⇒ a neutrophilek degranulálnak ⇒ fibrinoid necrosis-sal járó szisztémás kísér vasculitis

4. Antitest-közvetítette sejt-dysfunctio

Sejtfelszíni receptorok ellen ellenanyagok képződnek ⇒ zavarják a sejtek működését

- TSH-receptor ellen ⇒ **hyperthyreosis**
- Acetilolin-receptor ellen ⇒ neuromuscularis transmissio zavara: **myasthenia gravis**

5. Fc receptor közvetítette gyulladás

Rejektions immunválaszban ellenanyagok képződnek a beültetett szerv szöveteinek sejtfelszíni antigénjei ellen.

A neutrophilek, eosinophilek, macrophagok, NK sejtek Fc receptoraikkal az ellenanyaghoz kötődnek, degranulálnak és lysosomális enzimeikkel, szabad oxigén gyökökkel károsítják a szöveteket.

III-AS TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

immuncomplex (IC) betegség

Antigének és antitestek kapcsolódnak össze ⇒ IC-ek rakódnak le a szövetekben vagy in situ képződnek

Antigének

- Exogén: Streptococcus, hepatitis B vírus
- Endogén: DNS, podocytyákon lévő foszfolipáz A2 receptor

Antitestek

- IgG, IgM (komplementet kötnék)

Példák:

Lokális IC betegség: poststreptococcalis glomerulonephritis, membranous nephropathia

Szisztémás IC betegség: SLE, polyarteritis nodosa

Morfológiai eltérések

Az IC-ek a microerekben, ill. a serosában rakódnak le

- Arteriolákban, capillariskban, venulákban intravascularisan lobsejt-szaporulat ± érfalak fibrinoid necrosis: IC-vasculitis
- Serosán heveny serofibrines gyulladás: serositis

Az IC-ek FM-al többnyire nem vehetők észre; kimutatásukra immunfluoreszcencia (IF), ill. elektronmikroszkópia (EM) szükséges

IV-ES TÍPUSÚ TÚLÉRZÉKENYSÉGI REAKCIÓ

Antigén-specifikus T-lymphocyták közvetítik, két típusa van

1. Citokinek kiváltotta gyulladás

Szöveti antigének hatására CD4⁺ T sejt aktiváció, citokinek ↑, a szövetek gyulladásos károsodása

- Th1 CD4⁺ T sejtek ⇒ IFN-γ, TNF ⇒ macrophag aktiváció
- Th17 CD4⁺ T sejtek ⇒ IL-17, IL-22, TNF ⇒ neutrophil és minocyta aktiváció

Példák

1. Rheumatoid arthritisben polyarthritis ⇒ ízületi porc pusztulása
2. Sclerosis multiplex ⇒ központi idegrendszerben demyelinisatio, perivascularis lobsejtes beszűrődés
3. Idiopathiás gyulladásos bélbetegség ⇒ idült bélgyulladás, kifelélyesedés, stenosis

7. Reparatio. Sebgyógyulás. Immunpatológia I.

2. T-sejtek-közvetítette cytolysis

CD8+ CTL-k hozzák létre, a célsejtek cytolysise jön létre

Példák:

- I-es típusú diabetesben a hasnyálmirigy inzulin termelő sejtjeit vírus fertőzi; a fertőzött sejteket a CTL-k elpusztítják
→ diabetes
- Virális myocarditisben a fertőzött szívizomsejteket CTL-k destruálják
-