

VÉR- ÉS VÉRPLAZMAKÉSZÍTMÉNYEK

Dr. Pécs Miklós



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

A vér pótlása

A vér egészében is, elemeiben is nélkülözhetetlen a szervezet életben maradásához. Ha tehát ebből/ezekből hiány keletkezik, azt pótolni kell.

Ha a teljes vér hiányzik (sérülés, műtét), akkor vérátömlesztésre van szükség. (A fiziológiás sóoldat, vagy dextransóoldat csak részleges, átmeneti megoldás.)

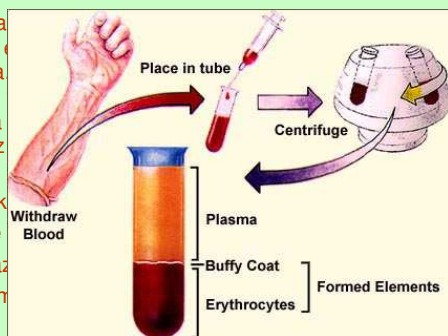
Ha a vérnek csak egyes komponensei hiányoznak (veleszületett vagy szerzett betegség, külső ártalom), akkor a cél annak az összetevőnek a pótlása. Ez származhat donorvérből vagy lehet mesterségesen előállított készítmény (rekombináns fehérje).

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4

A vér biokémiája

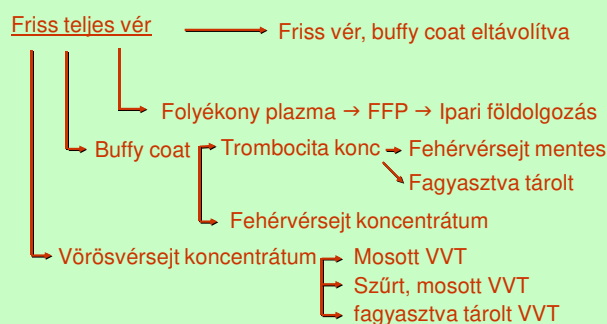
Áramló folyadék belülről, a sejtek számára működik, a Kétirányú: a hő elszállítja az hőt.
Lazarosztos k
Mennyisége
Vér = vérplazma
Vér = szérum



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

Vérkészítmények

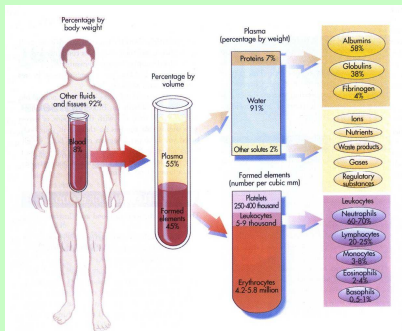


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

5

A vér összetétele

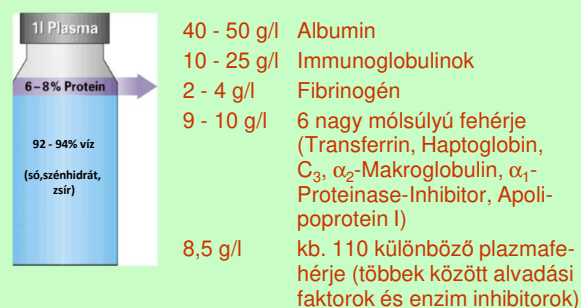
Összes szárazanyag: 17 %, de térfogatra az alacsony elemek 45-50 %-ot tesznek ki.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

Plazmafehérjék



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

Vért

Szérum fehérje elektroforézis
On agarose gel (Hydragel)

Több frakció:
Albumin: pufferol, beállítja a pH-t, oszmózisnyomást, apoláros, szállító, zó, N tartalék.
Globulinok (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) Glikoproteinek, szállító funkció.
gamma globulin: immunfehérjék, testek, a fehér vérszövetek.
Véralvadási faktorok: fibrinogén, protrombin, fibrin

Frakciók	%	Normal %	g/2
Albumin	69.1	59.4 - 73.9	
Alpha 1	2.9	1.2 - 3.1	
Alpha 2	11.0	7.0 - 12.2	
Beta 1	9.4	4.9 - 9.4	
Beta 2	2.9	1.6 - 5.6	
Gamma	11.8	6.9 - 14.7	

$A/G = 1.64$
Normális elektroforetikus mintázat.

7

Alvadási oldal: faktorok

„Kaszád” reakciósor: az egyes lépésekben a faktorok szelektív és részleges proteolízissel aktiválják a következő enzimet.

Két indítási lehetőség:
Külső (extrinsic) út: a sérülés következtében kívülről, a szövetekből a vérbe kerülő anyagok váltják ki (TF= tissue factor)
Belső (intrinsic) út: negatív töltésű felület (az érfal kollagéneje, kémcső üvege) váltja ki.

10

A vérplazma frakcionálása

A plazmafrakcionálás fázisai:

- VVT → Véradó
- Véradó → Plazmaferézis → SOURCE PLAZMA
- Véradó → Teljesvér → RECOVERED PLAZMA
- RECOVERED PLAZMA → Plazma frakcionálásra
- Plazma frakcionálásra → Albumin, Immunglobulin, Alvadási faktorok, Enzim inhibitorok

8

Véralvadási kaszkád

Az intrinsic út mindegyik komponense benne van a véráramban. Az extrinsic útvonalat a TF indítja, mely a véredényen kívülről származik.

10

Ellentétes hatású faktorok a véralvadásban

Egyensúly a faktorok és az inhibitorok között

faktorhiány → **VÉRZÉKENYSÉG**

inhibitorhiány → **TROMBÓZISVESZÉLY**

9

Véralvadás

A trombin a fibrinogén → fibrin (I → I_a) folyamatot katalizálja. A fibrin ezután lineáris kötegekké polimerizálódik, majd a XIII_a (Laki-Lóránd) faktor térhálósítja.

12

Inhibitor oldal

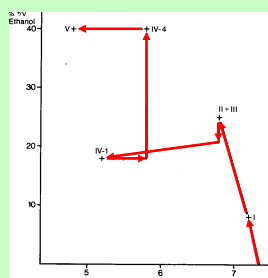
Inhibitor	Gátolt fehérje
Antithrombin III (+heparin)	Thrombin F Xa F XIIa, F XIa, F VIIa
Protein C és Protein S	F VIIIa F Va

A véralvadás gátlása:

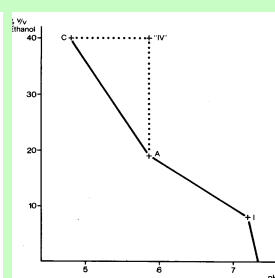
- Ca megkötése, oxaláttal vagy citráttal
- heparin (poliszacharid, állati szervekből)
- hirudin (póca, rek. fehérje)
- kumarin-származékok (rágcsálóirtó szer, antidotum: K-vitamin)



Etanolos kicsapási eljárások



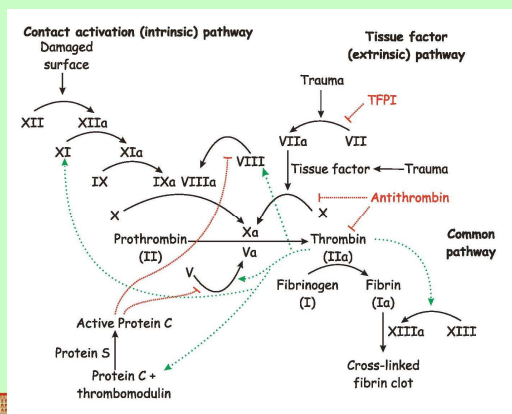
Cohn 6 (1946)



Kistler/ Nitschmann (1962)



Inhibitor oldal



Cohn 6 plazma frakciók

Frakció	Etanol %	pH	Fehérjék
I	8	7,2	Fibrinogén, Faktor VIII, Fibronectin, Komplement komponensek
II-III	25	6.9	IgG, IgA, IgM, Faktor II, VII, IX, X, globulinok
IV-1	18	5,2	α- és β-globulinok, AT-III, α1-antitrypsin, IgM
IV-4	40	5,8	α- és β-globulinok, transferrin, ceruloplasmin, haptoglobin
V	40	4,8	Albumin (α- és β-globulinok)



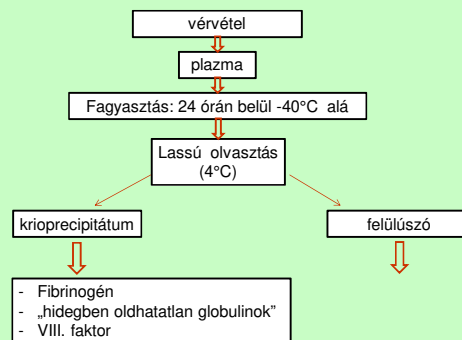
Technológiák

Technológiák kialakulása, fejlődése

- 1940 USA Hadügyminisztérium kutató csoport
- 1941 Pilot Plant laboratórium (Harvard)
- 1946 COHN 6. Method (E.J. Cohn and co-workers J.Am.Chem. Soc. 68. 459-475 1946)
- 1962 KISTLER & NITSHMANN Method
- 1960-70 egyéb kicsapószerek
- 1970- Kromatográfiai technológia,
- 1970- Alvadási faktorok iv IgG
- 1980- Nagy tisztaságú faktor készítmények
- 1990- Rekombináns készítmények



A krioprecipitátum előállítása



Tiszta faktorok gyártása vérből: IX-es faktor = antihemofiliás faktor B = Christmas faktor

Humafactor 9:

humán koagulációs IX-es faktor koncentrátum, speciális intravénásan alkalmazható vérzéscsillapító szer hemofília-B kezelésére



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

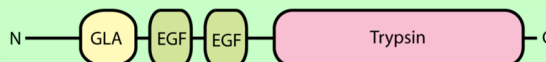
A IX-es faktor fehérjeszerkezete

Domének:

Gla-domén: az N-terminális szakaszon 12 gamma-karboxi-glutaminsavat (Gla) tartalmaz.

EGF (Epidermal Growth Factor) domén: itt egy másik szokatlan aminosav, hidroxil-aszparaginsav található.

Ser-proteáz domén: analóg a tripszinnel és a többi alvadási proteázzal.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A IX-es faktor a szervezetben

A májban szintetizálódik.

Szintéziséhez K-vitaminra van szükség, a vitamin hiányában funkcionálisan inaktív → alvadási zavar

Koncentrációja a plazmában 3-5 µg/ml.

Az egyik legstabilabb véralvadási faktor.

A vérkeringésben félféletideje 18-24 óra.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A IX-es faktor hiánya

Hiánya vérzéses hajlamot okoz, a betegség neve Hemofília B, vagy Christmas betegség.

A vérzéses tünetek szoros korrelációban vannak a faktorhiány mértékével.

A IX-es faktor génje az X kromoszóma hosszú karján helyezkedik el.

A hemofília recesszív jelleggel öröklődik, tehát a betegség nem expresszálódik, ha a normális allél is jelen van → nemhez kötött betegség, csak férfiakat betegít meg, a nők tünetmentes hordozók.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

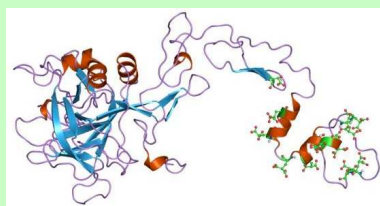
23

A IX-es faktor fehérjeszerkezete

Egyláncú glikoprotein, molekulásúlya 56 000 Dalton.

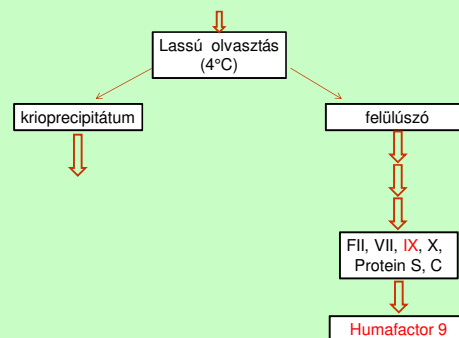
415 aminosavból áll, az aminosavak sorrendje ismert.

A fehérje kb. 20% szénhidrátot tartalmaz.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A IX-es faktor izolálása



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

