

VÉR- ÉS VÉRPLAZMAKÉSZÍTMÉNYEK

Dr. Pécs Miklós



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



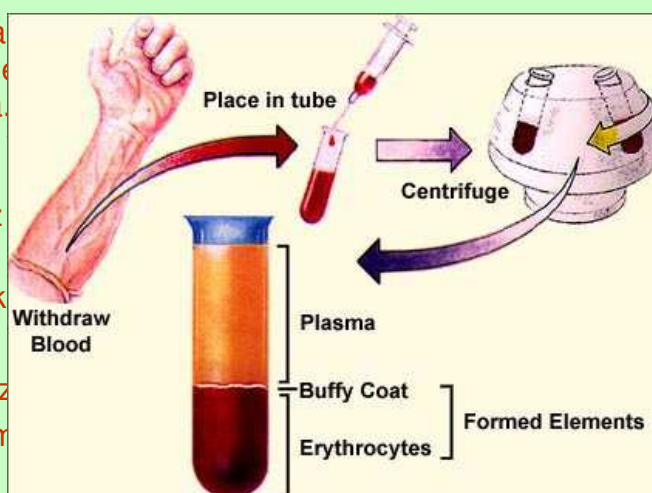
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

A vér biokémiája

Áramló folyadék a keringési rendszeren belül, a sejtek számára tápanyagokat szállít, a toxinok számára pedig eltávolítja őket. Kétirányú: a szív felé és onnan elszállítja az oxigént és a tápanyagokat.

Lazarostos készítmények
Mennyisége
Vér = vérplazma + képzőanyagok
Vér = szérum + képzőanyagok

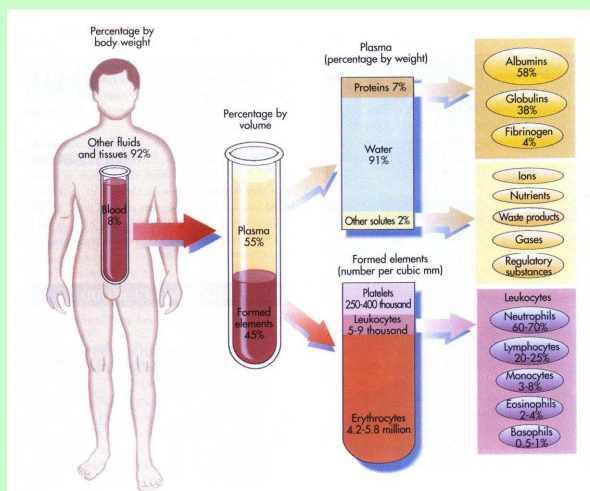


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

A vér összetétele

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



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

A vér pótlása

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

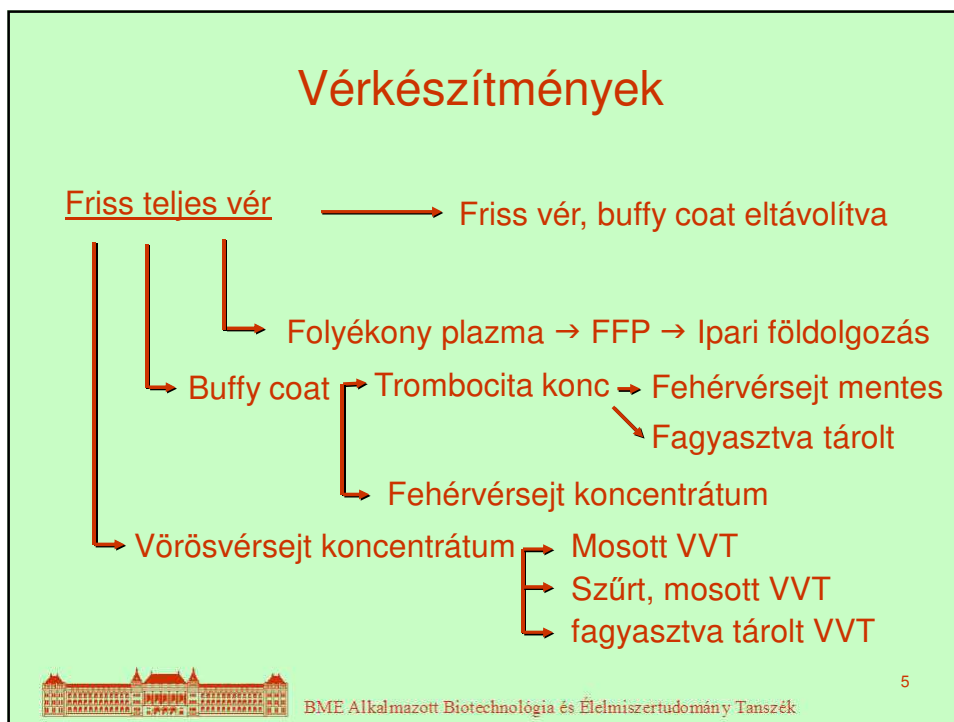
Ha a teljes vér hiányzik (sérülés, műtét), akkor vérátömlesztésre van szükség. (A fiziológiás sóoldat, vagy dextrán oldat csak részleges, átmeneti megoldás.)

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).

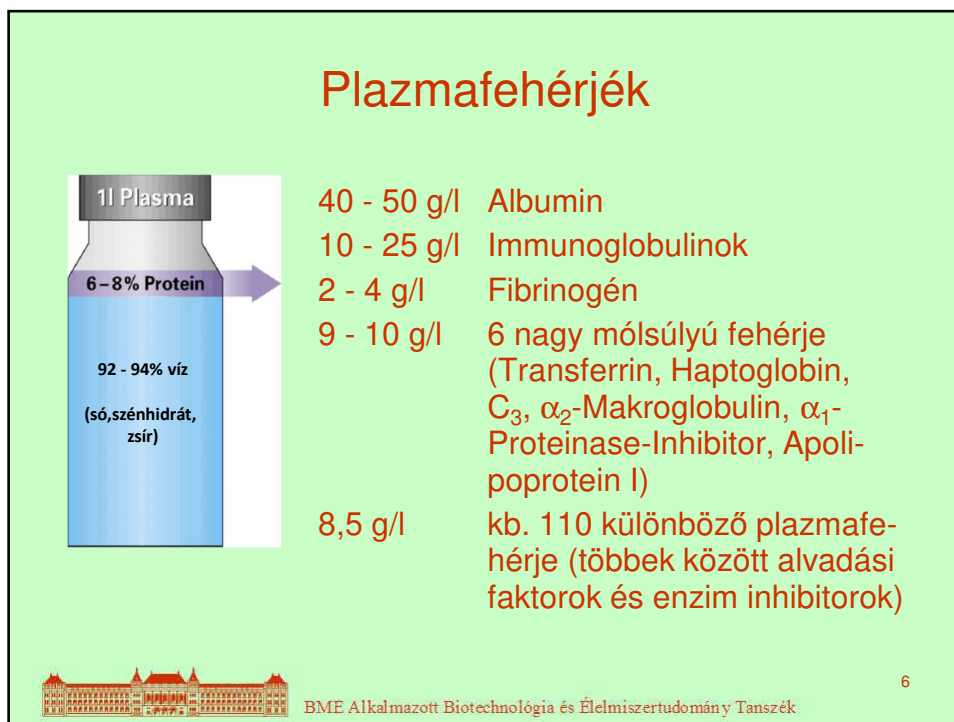


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4



5



6

Vér

Szérum fehérje elektroforézis

On agarose gel (Hydragel)

Több frakció:
Albumin: pufferol, beállítja a pH-t, oszmózisnyomást, apoláros, a leggyakoribb, N tartalék.
Globulinok (α_1 α_2 β_1 β_2) Glikoproteinek, szállító funkcióval.
 γ globulin: immunfehérjék, antitestek, a fehér vércsejtek által termelt.
Véralvadási faktorok: fibrinogén

Frakciók	%	Normal %	g/l
Albumin	62.1	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	2.8	1,6 - 5,6	
Gamma	11.8	6,9 - 14,7	

A/G = 1.64

Normális elektroforetikus mintázat.

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A vérplazma frakcionálása

```

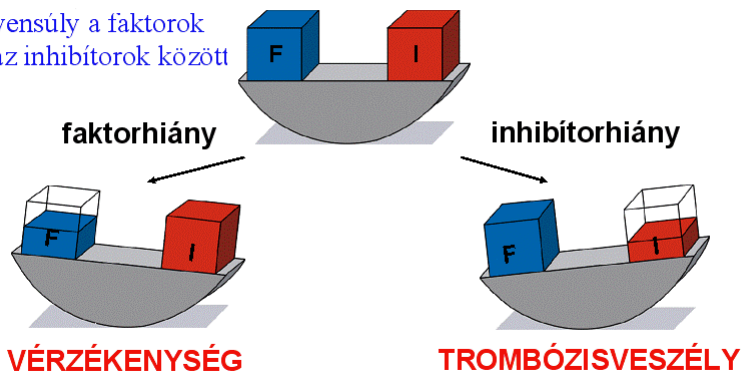
    graph TD
      VVT --> V[ Véradó ]
      V --> P[ Plazmaferezis ]
      V --> T[ Teljesvér ]
      P --> SP[ SOURCE PLAZMA ]
      T --> RP[ RECOVERED PLAZMA ]
      T --> SE[ Sejtes elemek ]
      SP --> PF[ Plazma frakcionálásra ]
      RP --> PF
      PF --> A[ Albumin ]
      PF --> IG[ Immunglobulin ]
      PF --> AF[ Alvadási faktorok ]
      PF --> EI[ Enzim inhibitorok ]
  
```

8

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Ellentétes hatású faktorok a véralavadásban

Egyensúly a faktorok és az inhibitorok között



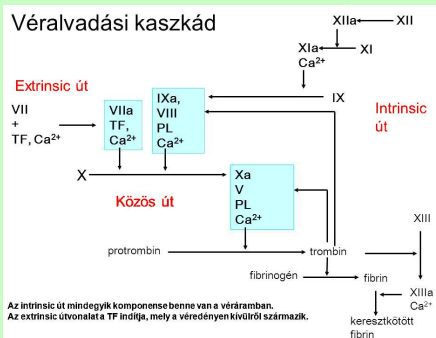
Alvadási oldal: faktorok

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

Két indítási lehetőség:

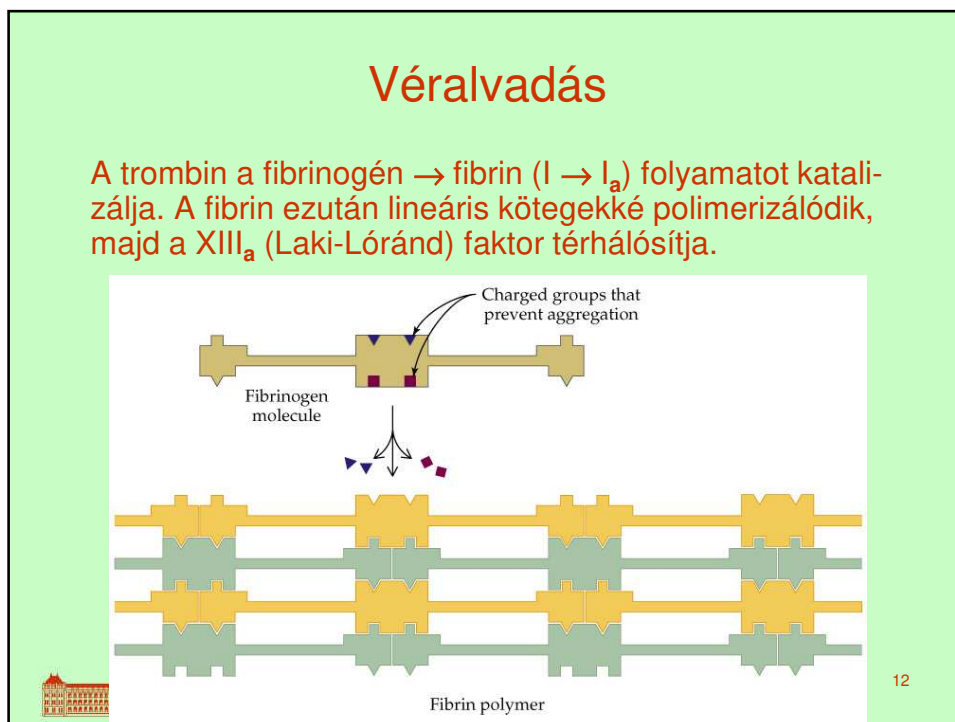
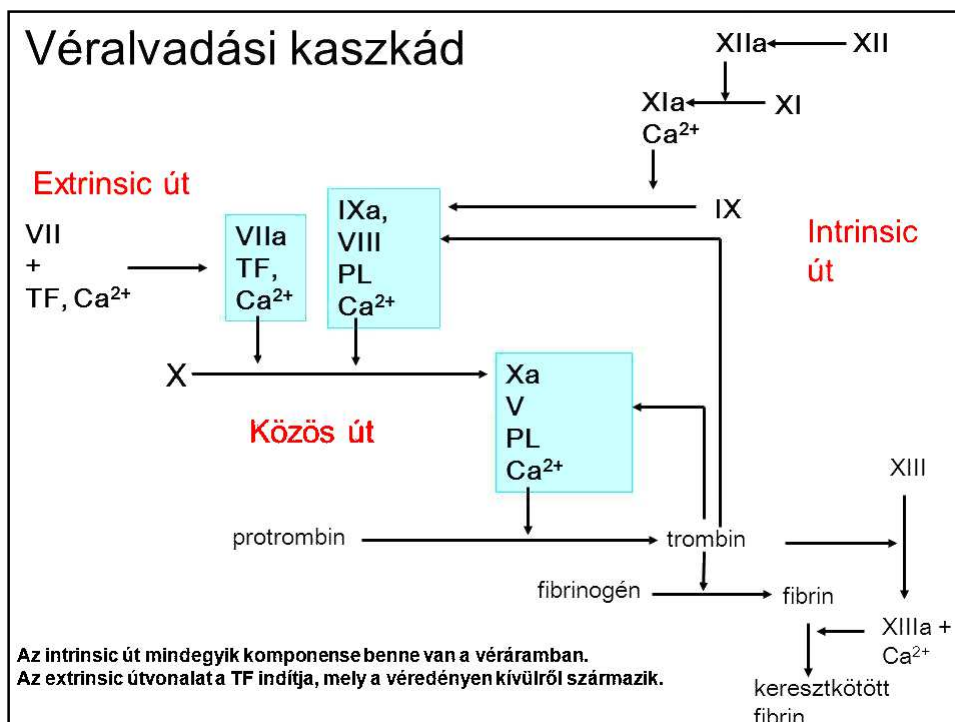
Külső (extrinsic) út: a sérülés következtében kívülről, a szövetekből a vérbe kerülő anyagok váltják ki (TF= tissue factor)

Belső (intrinsic) út: negatív töltésű felület (az érfal kollagénje, kémcső üvege) váltja ki.



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





Inhibitor oldal

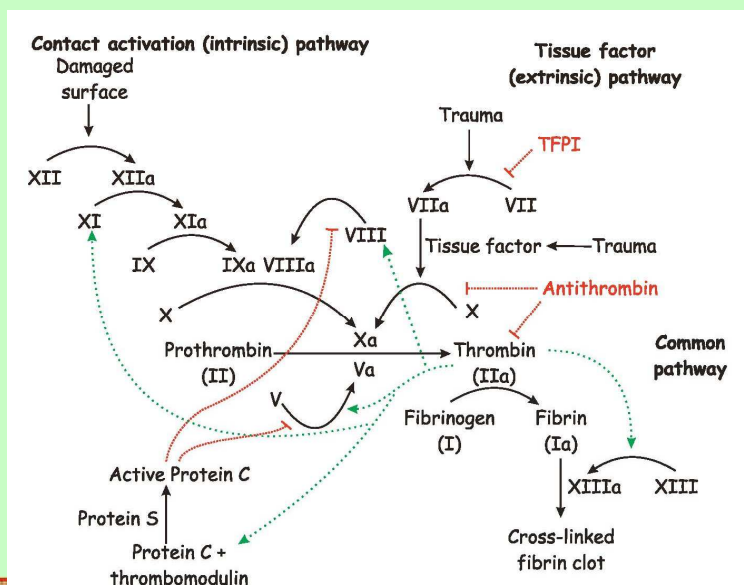
Inhibitor	Gátolt fehérje
Antithrombin III (+heparin)	Thrombin F Xa F XIIa, F XIa, F VIIa
Protein C és Protein S	F VIIIa F Va

A véralvadás gátlása:

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



Inhibitor oldal



Technológiák

Technológiák kialakulása, fejlődése

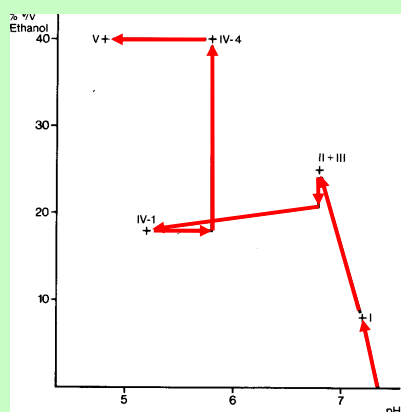
- 1940 USA Hadügyminisztérium kutató csoport
- 1941 Pilot Plant laboratórium (Harvard)
- 1946 COHN 6. Method (E.J. Cohn and co-workers
J.Am.Chem. Soc. 68. 459-475 1946)
- 1962 KISTLER & NITSHMANN Method
- 1960-70 egyéb kicsapószer
- 1970- Kromatográfiás technológia,
- 1970- Alvadási faktorok iv IgG
-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



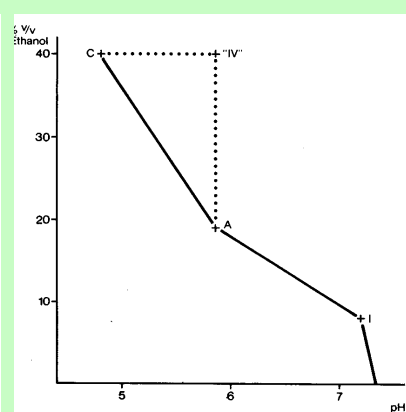
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

15

Etanosos kicsapási eljárások



Cohn 6 (1946)



Kistler/ Nitschmann (1962)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

Cohn 6 plazma frakciók

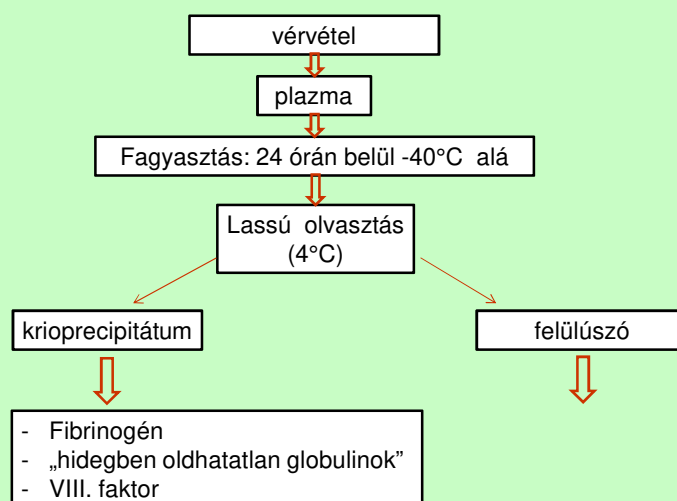
Frakció	Etanol %	pH	Fehérjék
I	8	7,2	Fibrinogén, Faktor VIII , Fibronectin, Komplement komponensek
II-III	25	6.9	IgG, IgA, IgM, Faktor II, VII, IX, X, globulinok
IV-1	18	5,2	α - és β -globulinok, AT-III, α 1-antitrypsin, IgM
IV-4	40	5,8	α - és β -globulinok, transferrin, ceruloplasmin, haptoglobin
V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



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

17

A krioprecipitátum előállítása



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

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 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.

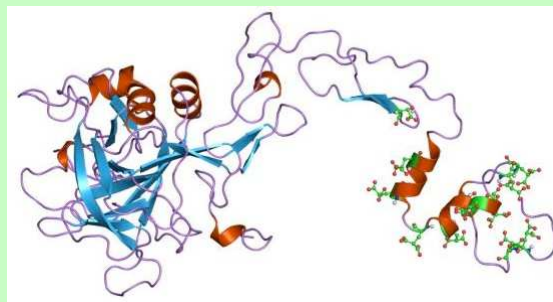
A vérkeringésben féléletideje 18-24 óra.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

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

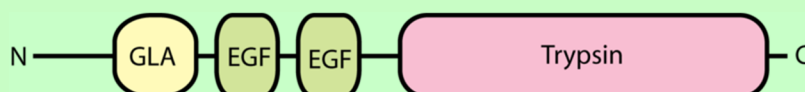
A IX-es faktor fehérjeszerkezete

Domének:

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

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

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



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

A IX-es faktor hiánya

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

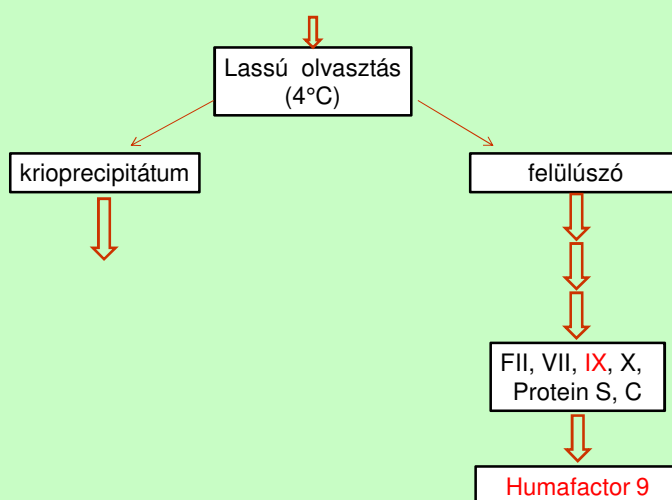
A vérzéses tünetek szoros korrelációban vannak a faktorhiány mértékével.

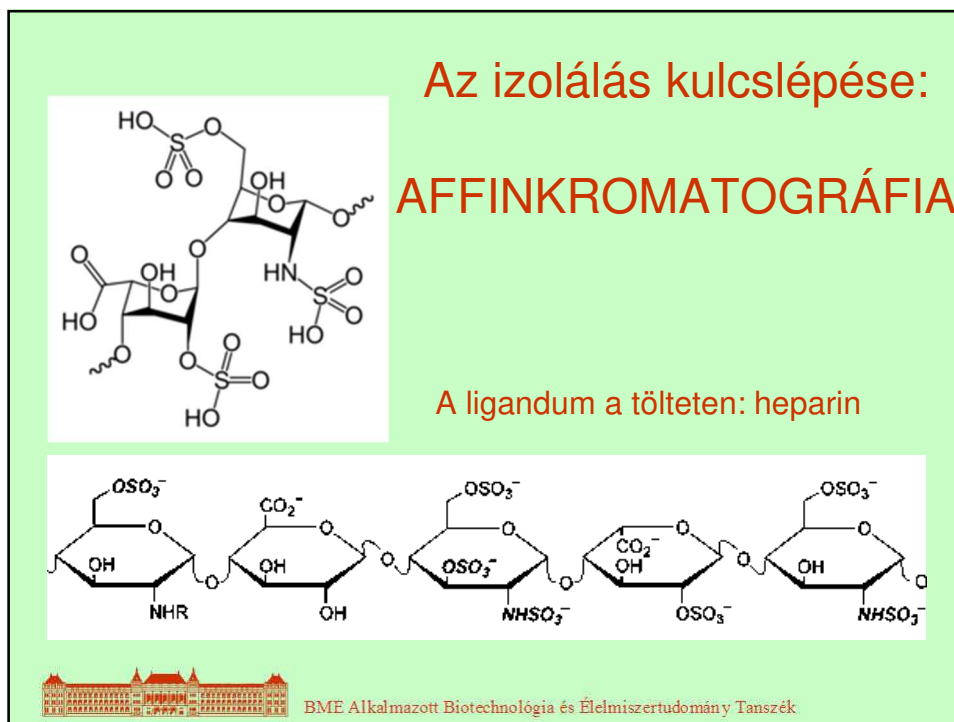
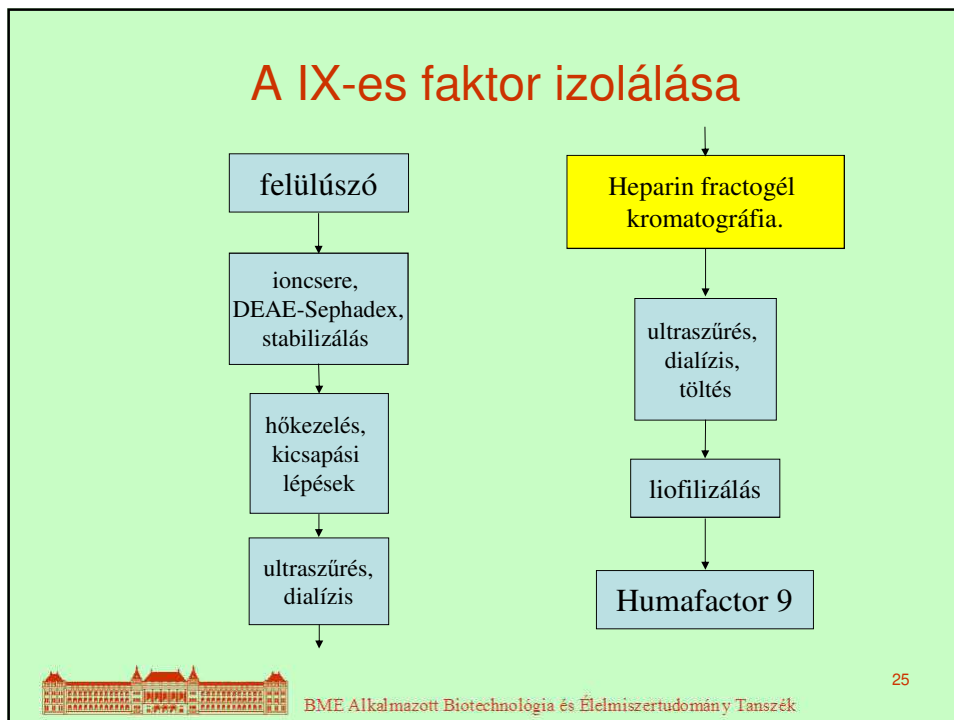
A IX-es faktor génje az X kromoszóma hosszú karján helyezkedik el.

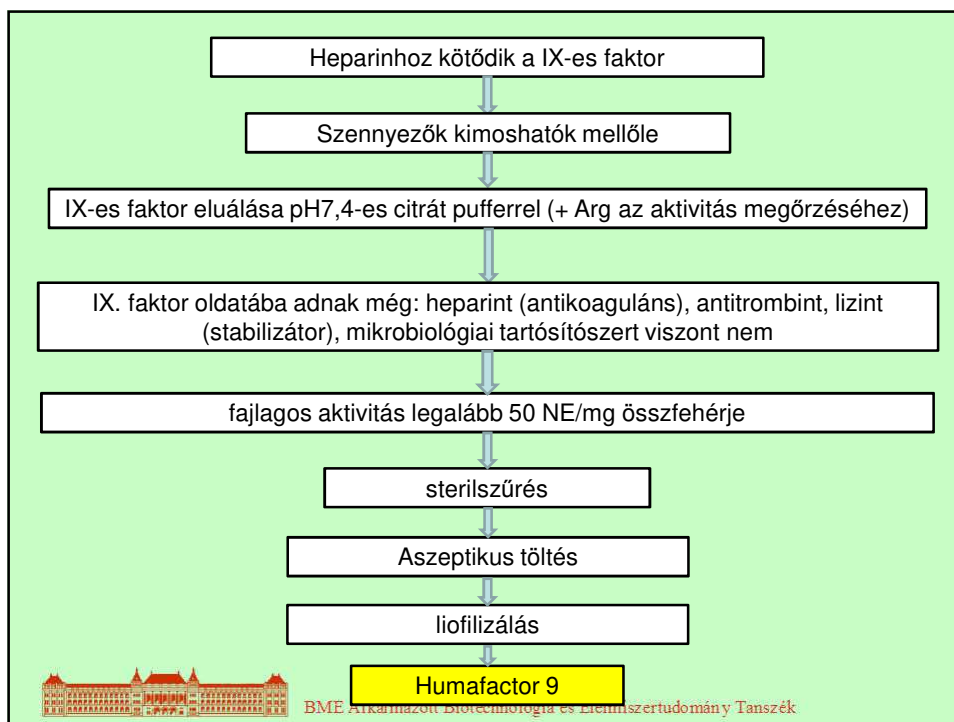
A hemofília recesszív jelleggel öröklődik, tehát a betegség nem expresszálódik, ha a normális allél is jelen van → nemhez kötött betegség, csak férfiakat betegít meg, a nők tünetmentes hordozók.



A IX-es faktor izolálása







Alvadásifaktor-termelő üzem

