

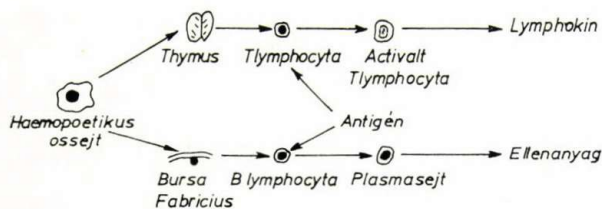
## Lymphocyta mediatorok által kiváltott kísérletes cornea gyulladás

HAMMER HELGA és SZIKLAI PÁL

Az immunologia azokkal a specifikus reakciókkal foglalkozik, amelyekkel egy állat és az ember idegen anyagoknak — az ún. antigéneknek vagy immunogéneknek — a szervezetbe juttatására válaszol. Ez az immunreakció specifikus immunglobulin molekulák szintézisében és/vagy specifikusan reagáló sejtek képzésében nyilvánul meg. A keringő immunglobulinok által létrehozott védettséget humoralis immunitásnak, míg a specifikusan reagáló sejtek által kiváltott és a keringő ellenanyagoktól többé-kevésbé független immunreakciókat cellularis immunitásnak nevezzük. Az utóbbi két évtized vizsgálatai mindkét típusú immunreakció centrumába a lymphocytákat állították.

Az emberi lymphoid rendszer felépítésére és fejlődésére vonatkozóan napjainkban még csak kis számú adattal rendelkezünk, amelyeket főként a veleszületett immundefektusban szenvedő betegek vizsgálatakor nyertek. Ezért ezekre a folyamatokra elsősorban az állatkísérletek eredményeiből következtethetünk, és a hipotézisek helyességét csak a klinikai immunopathologiai megfigyelések igazolhatják.

A rendelkezésünkre álló kísérleti eredmények nagy része arra utal, hogy a humoralis és a cellularis immunreakciókban részt vevő lymphocyták eltérő sejttípushoz tartoznak. Mindkét sejttípus a haemopoetikus őssejtől származik, azonban az egyik lymphocyta típus érési folyamatai a thymushoz vannak kötve ezek a sejtek felelősek a cellularis immunválaszért, míg a másik típus érése független a thymustól, ezek a sejtek a humoralis antitest válasz kialakításáért felelősek (1. ábra). Madarakon és rágcsálókön végzett kísérletek során embriók



1. ábra. A lymphoid sejtek kialakulása

és újszülöttek thymusát eltávolítva azt találták, hogy a felnövekvő állatok képtelenek cellularis immunreakciókra, de antitest képzésük alig károsodik. Ezzel szemben a madarak cloacához csatlakozó lymphoid szervének, a bursa Fabriciinek az eltávolítása az ellenanyag képzés elvesztését eredményezi a cellularis immunfolyamatok számottevő károsodása nélkül. A peripheriás lymphoid szövet azon sejtjeit, amelyeknek az érése a thymushoz van kötve, T sejteknek, míg a bursából (ill. emlősoéknél a bursa aequivalensből) származó lymphocytákat B sejteknek nevezzük [1, 2].

A T és B sejtek morfológiailag csaknem megkülönböztethetetlenek, köztük a legfontosabb különbség immunológiai funkciójukban van. A sensibilizált állat B sejtjei antigén hatására aktiválódva dús endoplazmatikus reticulummal rendelkező blastokká, majd plazmasejteké differenciálódnak, és ezek szinteti-

zálják és secretálják a specifikus antitesteket, amelyek a humoralis immunitás kialakításáért felelősek. Ezzel szemben az antigénnel aktivált T sejtek immunologailag aspecifikus mediátorokat, ún. lymphokinetek secretálnak (I. táblázat). Ezeknek a lymphokineknek a pontos kémiai szerkezete és funkciója még nem ismert, de nagyon valószínűnek látszik, hogy az immunspecifikus T sejtek ezek közvetítésével involválják a makrophagokat és a nem immunkompetens lymphocytákat a cellularis túlérzékenységi reakciókba [3—5].

#### I. táblázat

*Az aktivált lymphocytá kultúrákban kimutatható fontosabb biológiailag activ mediatorok (1)*

Migratio gátló faktor	Interferon
Kemotactikus faktor	Proliferációt gátló faktor
Lmyphotoxin	Helper faktor
Mitogen faktor	Transfer faktor
Bőr reaktív faktor	

A sensibilizált donorból származó lymphocytákat in vitro körülmények között specifikus antigén jelenlétében tenyésztve szintén létre jön a lymphokinek szintézise. Az in vitro szinthezizált mediátorok biológiai hatását vizsgálva azt találták, hogy a lymphokinetek tartalmazó tápfolyadék tengeri malacoknak intracutan fecskendezve a Mantoux reakciónak megfelelő gyulladós beszűrődést vált ki, amely histologailag is teljesen megfelel a késői típusú immunválasz szöveti képezének [6, 7].

Ismeretes, hogy az utóbbi években több szemészeti megbetegedés esetében is sikerült a lencse és az uvea különböző antigénjeivel szembeni cellularis autoagressziós folyamat fennállását igazolni [8—12]. Jelen munkánkban azt vizsgáltuk, hogy a tengeri malacok corneájába adott lymphokinek kiváltképpen e gyulladós elváltozást, és a kialakuló sejtes infiltráció megfelel-e annak, amit a szem késői típusú allergiás gyulladásaiban szoktunk látni? Így szeretnénk közvetett választ kapni arra a kérdésre, hogy a specifikus antigénnel in loco stimulált T lymphocyták lymphokin szintézise szerepet játszhat-e a szem szöveteinek késői típusú allergiás gyulladásaiban.

#### Módszerek

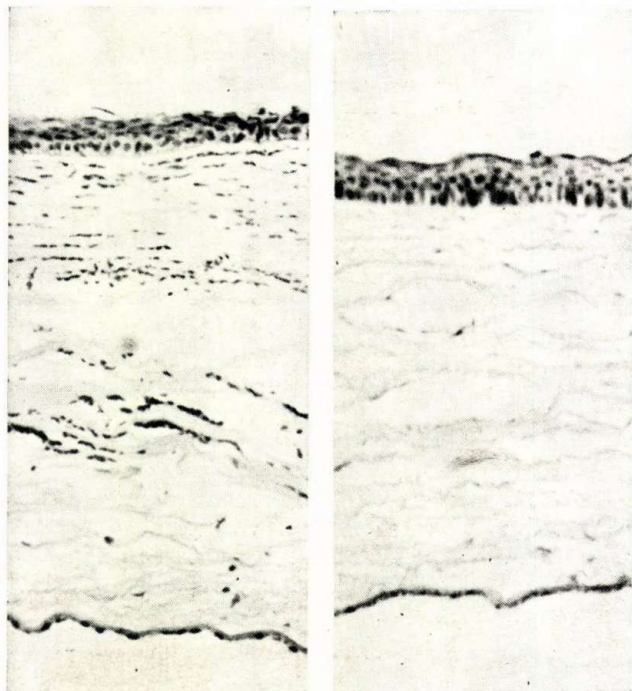
A vizsgált gyulladós mediátorokat 2 Mantoux pozitív személy lymphocytá kultúráiban tisztított tuberculin fehérjével indukáltuk. A kísérletek során  $10^6$ /ml lymphocytát tenyésztettünk 10 ml 10% AB Rh pozitív human plazmát tartalmazó Parker 199-es tápoldatban. Mindkét vizsgált személy esetében 2—2 lymphocytá kultúrát készítettünk, az egyikhez a tenyésztés kezdetén 0,3 TE/ml tisztított tuberculin fehérjét adtunk és ennek jelenlétében folytattuk a tenyésztést (37 °C, 24 óra), a másik kontrollként szolgált. A kontroll kultúrákhoz csak a tenyésztés végén adtuk hozzá a tuberculint. Ekkor mind a két tenyészetet lehűtöttük és centrifugáltuk (1000 g, 5 perc, 4 °C). Az így nyert felülúszók tehát egyaránt tartalmazták a tuberculint és a tápoldatot, de mivel az első kultúrát az antigén jelenlétében tenyésztettük, az még a lymphocyták által szintetizált gyulladós mediátorokat is tartalmazta [6, 7].

A tápoldatok lymphokin tartalmát tuberculin negatív tengeri malacokon vizsgáltuk. Két állat szőrtelenített hátbőrébe mind a 4 felülúszóból 0,05 ml-t adtunk intracutan. Azok a felülúszók, amelyek a tisztított tuberculin fehérje jelenlétében tenyésztett lymphocytá kultúrákból származtak, 12 óra múlva mind a 2 tengeri malacban legalább 8 × 8 mm-es erythemás papulát eredményeztek, míg a kontroll kultúrák felülúszója semmilyen gyulladós reakciót sem váltott ki.

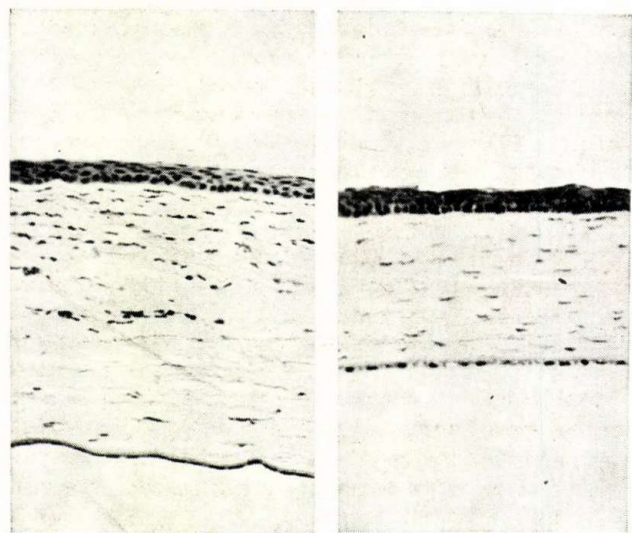


Ezt követően a felülúszókat lyophilizáltuk és felhasználás előtt 2 ml desztillált vízben oldottuk.

A lymphokin tartalmú tápoldatok cornea-gyulladását keltő hatását 12 db 600—800 g-os, vegyes táplálékon tartott különböző nemű tengeri malacon vizsgáltuk. Az állatok szemét pantocainnal érzéstelenítettük, majd a limbustól 1 mm-nyire 6 óra irányában az állatok jobb szemének corneájába intralamellárisan a lymphokin tartalmú, a baléba pedig a kontroll tápoldatból fecskendeztünk 0,05 ml-t. Hat állatnak az első, másik 6-nak pedig a második személy megfelelő készítményeit adtuk.



2. ábra. a) A cornea metszete 16 órával a lymphokin tartalmú tápoldat befecskendezése után. Kifejezett oedema és kereksejtes infiltráció figyelhető meg. b) Ugyanazon állat ellenoldali szaruhártyájának metszete, amelybe kontroll tápoldatot fecskendeztünk. A két felvétel haematoxilin-eosin festés után azonos nagyítással készült



3. ábra. a) A cornea metszete 24 órával a lymphokin tartalmú tápoldat befecskendezése után. Az oedema és a mononuclearis sejtes beszűrődés csökkent. b) Ugyanazon állat ellenoldali szaruhártyájának metszete, amelybe kontroll tápoldatot fecskendeztünk. A két felvétel haematoxilin-eosin festés után azonos nagyítással készült

Az állatokat 16. ill. 24 óra múlva elvéreztetéssel megöltük, majd enucleáltuk. A bulbust formalinban fixáltuk, sagittálisan felmetsettük, és paraffin beágyazás után sorozat metszeteket készítettünk, amelyeket haematoxilín-eosinnal és PAS festéssel megfestettünk.

### *Eredmények*

Operációs mikroszkóppal vizsgálva az intracornealis injectiók után 10 órával a tengeri malacok azon szemének szaruhártyája, amelybe a lymphokin tartalmú tápoldatot fecskendeztük, fokozatosan borússá vált, és ez a borússág a 16—18 óráig fokozódott, ekkor csaknem az egész szaruhártyára kiterjedt, majd lassan tisztulni kezdett. Ezért az állatok első csoportját (3-at az első és 3-at a második személy lymphocytákkal oltottak közül) az injekció után 16 órával elvéreztetéssel megöltük. A histológiai feldolgozás során a jobb szemem (ebbe adtuk a lymphokin tartalmú tápoldatot) az egész corneára kiterjedő oedemás fellazulást és stromalis intralamellaris kereksejtes infiltrációt figyelhettünk meg. A beszűrődésben a lymphocytákkal infiltráció dominált, de e mellett nagy mononuclearis sejteket és kisebb számban granulocytákat is láttunk (2/a ábra). A kontroll tápoldattal kezelt bal szemem a szuicsatorna környéki traumás elváltozásokon kívül lényeges kóros eltérést nem észleltünk (2/b ábra).

A 24 óra múlva elvéreztetett állatoknál már lényegesen csökkent a lymphocytákkal infiltráció által kiváltott gyulladási infiltráció. Ekkor már csak a cornea peripheriás részein láttunk kifejezett kereksejtes beszűrődést, a centrális területeken már csak kis számú sejt volt megfigyelhető, de az oedemás fellazulás még jelentős mértékű volt (3/a ábra). A kontroll tápoldattal kezelt ellenoldali szemem corneájának szöveti képe megegyezett azzal, amit az injekció után 16 órával láttunk (3/b ábra).

### *Megbeszélés*

Mai ismereteink szerint a T lymphocyták által létrehozott késői típusú immunreakciók biztosítják a különböző bakteriális-, vírusos- és gombás-fertőzésekkel szembeni védekezést és a tumor immunitást, ilyen folyamatok vesznek részt a graft rejectióban, a graft-versus-host reakcióban, valamint a kontakt allergia és bizonyos autoimmun folyamatok kialakításában. E reakciók során a megfelelő antigén a sensibilizált állatok T lymphocytáinak immunspecifikus receptoraihoz kapcsolódik. Ennek a kötődésnek a hatására a sejtek aspecifikus mediatorokat (lymphokineket) szintetizálnak, amelyekkel az aspecifikus sejteket is bevonják a gyulladási reakcióba. Így alakul ki a cellularis túlérzékenységi reakció főleg mononuclearis sejtekből álló histológiai képe.

*Bloom* és *Bennett* vizsgálataiból ismeretes, hogy ha Mantoux-pozitív tengeri malacok lymphocytáit tisztított tuberculin fehérje jelenlétében tenyésztik, akkor a tápoldat sejtmentes szűrlete tuberculin negatív tengeri malacokban mononuclearis sejtekből álló gyulladási infiltrációt vált ki [5, 13]. Jelenlegi munkánk azt mutatja, hogy Mantoux-pozitív emberek lymphocytákkal in vitro körülmények között szintetizált lymphokinek tengeri malac corneába fecskendezve hasonló gyulladási reakciót váltanak ki, aminek jól látható klinikai jele a cornea borússága. Vizsgálataink során nem észleltünk ilyen sejt infiltrációt, ha olyan tuberculin tartalmú tápoldatot adtunk intracornealisán, amelynél a lymphocytákkal tenyésztés nem az antigén jelenlétében történt. Véleményünk szerint ez azt bizonyítja, hogy a cornea klinikai és histológiai elváltozásaiért a lymphocytákkal tenyésztésben tuberculin által indukált mediator anyagok a felelősek. Ez a leletünk teljesen összhangban van *Chandler* és *Mtsai* észlelésével, akik azt találták, hogy az allogén kevert lymphocytákkal tenyésztésben található lymphokinek intracamerálisán adva uveitist indukálnak [14].



Chandler és mtsai fenti megfigyelése és jelenlegi eredményeink alapján úgy gondoljuk, hogy a szem autoagressziós folyamataiban pathogenetikai szerepe lehet a lymphocytá mediatoroknak. E folyamatot úgy képzeljük, hogy az immunkompetens lymphocyták a szem antigénjeivel érintkezésbe jutva in loco lymphokineket szintetizálnak, és ezek involválják az immunológiailag specifikus sejteket a gyulladási reakcióba, tehát mintegy biológiai erősítőként működnek.

Ez a mechanizmus játszhat szerepet a sympathiás ophthalmia, a Vogt—Koyanagi—Harada syndroma, a lencse indukálta uveitisek és számos más endogen uveitis kialakulásában, és minden valószínűség szerint jelentősége van a transzplantált cornea esetleges immunológiai károsodásában is.

### Összefoglalás

A szerzők human lymphocytá kultúrákban tisztított tuberculin fehérjével gyulladási mediatorokat (lymphokineket) indukáltak. A lymphokin tartalmú tápoldatot tengeri malacoknak intracornealisán fecskendezve a cornea területén klinikailag és histológiailag egy átmeneti gyulladási reakciót figyeltek meg. E megfigyelés alapján ismertetik elképzeléseiket a szem autoagressziós folyamatainak pathogenesisére vonatkozóan.

IRODALOM: 1. Greaves, M. F., Owen, J. J. T. and Raff, M. C.: T and B lymphocytes. Excerpta Medica, Amsterdam 1973. — 2. Bach, F. H. and Good, R. A.: Clinical immunobiology. Academic Press, New York and London 1972. — 3. Pick, E., Brostoff, J., Kresjet, J. and Turk, J. L.: Cell. Immunol. 1, 92, 1970. — 4. Remold, H. G.: Transplant. Rev. 10, 152, 1972. — 5. Revillard, J. P.: Cell-Mediated immunity. Karger, Basel 1971. — 6. Bloom, B. R. and Bennett, B.: Fed. Proc. 27, 13, 1968. — 7. David, J. R.: Fed. Proc. 27, 6, 1968. — 8. Hammer, H.: Brit. J. Ophthal. 55, 850, 1971. — 9. Wong, V. G., Anderson, R. and O'Brien, P. J.: Am. J. Ophthal. 72, 960, 1971. — 10. Marak, G. E., Font, R. L., Johnson, M. C. and Alepa, F. P.: Invest. Ophthalmol. 10, 770, 1971. — 11. Hammer, H. and Olah, M.: Albrecht v. Graefes Arch. klin. exp. Ophthal. 192, 339, 1974. — 12. Hammer, H.: Brit. J. Ophthal. 58, 773, 1974. — 13. Bloom, B. R. and Bennett, B.: Science 153, 80, 1966. — 14. Chandler, J. W., Heise, E. R. and Weiser, R. S.: Invest. Ophthalmol. 12, 400, 1973.

Хаммер Х., Сиклаи П.: Экспериментальное воспаление роговицы, вызываемое действием лимфоцитарных медиаторов

Авторы вызвали появление медиаторов воспаления (лимфокинов) введением очищенного туберкулинового белка в культуру человеческих лимфоцитов. При интракорнеальном введении морским свинкам питательного раствора, содержащего лимфокин, клиническими и гистологическими методами была обнаружена преходящая воспалительная реакция в области роговицы. На основании этого наблюдения авторы излагают свои представления относительно патогенеза процесса аутоагрессии в глазу.

Hammer, H. and Sziklai, P.: *Experimental keratitis evoked by mediators originating from lymphocytes.*

Lymphokines: mediators triggering inflammation were induced in lymphocyte-cultures from tuberculin-positive humans by adding tuberculin's purified protein. Intracorneal injection of the lymphokine containing medium to guinea-pigs evoked both clinically and histologically transitory inflammation. The role of this phenomenon is suggested in the pathogenesis of ophthalmological auto-immune diseases.

H. Hammer und P. Sziklai: *Durch Lymphozytenmediatoren ausgelöste experimentelle Hornhautentzündung.*

In humanen Lymphozytenkulturen wurden mit gereinigtem Tuberkulineiweiß entzündliche Mediatoren (Lymphokine) induziert. Die Lymphokin enthaltende Nährlösung wurde Meerschweinchen intrakorneal injiziert, und am Gebiet der Kornea war klinisch und histologisch eine vorübergehende entzündliche Reaktion zu beobachten. Aufgrund dieser Beobachtung werden die eigenen Vorstellungen über die Pathogenese der Autoregressionsvorgänge des Auges bekanntgegeben.

*A Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Szemklinikája (igazgató: Radnóti Magda egyetemi tanár) közleménye*

## Thrombosis venae centralis retinae és IgG paraproteinaemia

VERES JUDITH, TRUX ERZSÉBET

Az immunológiai vizsgálatok egyre inkább elterjednek a klinikumban és egyre nagyobb teret hódítanak a szemészetben is. Főképpen az immunológiai, immunkémiai vizsgálatok irányították a szemészek figyelmét bizonyos szem-betegségek immunológiai hátterére.

Az immunkémiai vizsgálatok közül elsősorban a szérumelektroforézis tette lehetővé olyan klinikai körkép felismerését és pathomechanismusának pontosabb megközelítését mint a paraproteinaemia.

A paraproteinek malignusan burjánzó immunocyta-clonok produktumai. A paraproteinek nem kóros hanem normális immunglobulinok, melyek kóros sejt-proliferációt kísérő, erős immunglobulin szaporulatot jelentenek. Antigénitásuk alapján az immunglobulinok valamelyik osztályával mindig fizikokémiai, immunológiai rokonságban állnak. Az IgG, IgA, IgD, IgE paraproteinek rendszerint myeloma esetén, az IgM paraproteinek leggyakrabban Waldenström f. makroglobulinaemiával, ritkábban lymphoid leukaemiával, lymphosarcomával, vagy myelomával kapcsolatban mutathatók ki. (Petrányi 1974, Begemann—Harverth 1974).

Már korábban is felfigyeltek a kutatók arra, hogy a felsorolt belgyógyászati megbetegedéseket gyakran kísérik szemészeti szövődmények (Waldenström 1944, Berneaud és mtsai 1954, Paufigue és mtsa 1959, Sokolovsky 1962, Carr és mtsa 1963, Brooser és mtsa 1965, Rosen és mtsai 1968, Luxenberg és mtsa 1970, Yonechi és mtsai 1971).

Ugyanakkor a szérum immunglobulin abnormalitások, paraproteinaemiák alapját képezhetik bizonyos szem-betegségeknek, amelyeknek lefolyása és kimenetele igen súlyos lehet. Ilyen esetekben nélkülözhetetlen ismeretet ad a szemésznek a szérum immunológiai, immunkémiai vizsgálata az aetiológia felismeréséhez. Közleményünkben thrombosis venae centralis retinae egy esetéről számolunk be, melyben IgG paraprotein jelenlétét fedtük fel.

F. B. 52 éves férfi beteget jobb szem törzs-thrombosisa miatt utalták klinikánkra. Felvétele előtt egy héttel vette észre, hogy jobb szemével homályosan lát. Ezt megelőzően szem-betegsége nem volt, de jobb szemén mindig kissé gyengébb volt látása. Anamnesiséből megemlítendő, hogy 40 éves korában szív-thrombosisa, 42 éves korában hepatitisz volt. Vérnyomása ingadozó, mely miatt gyógyszert szed.

Felvételkor jobb szemén látóélessége  $5/20 + 1,0$  D cyl  $90^\circ = 5/15$ , bal szemén  $5/5$ . Jobb szemén külsőleg ép viszonyokat találtunk, törőközegek tiszták. Szemfenéken a papilla elmosódott határú, a kilépő erek mentén valamint az egész funduson a peripheriáig követhető csikolt és tócsás vérzések és vattatépésszerű góccok. Pattanásig telt vénák, igen szűk artériák, kereszteződési tünet. Maculatájon több kisebb kerek vérzés. Bal szem külsőleg ép, tiszta törőközegek, szemfenéken hypertoniás értünetek. Látótér: jobb oldalon ép látótér-határok, nagyobb vakfolt, relatív tárgy és szín-scotoma a centrumban. Bal oldalon ép látótér. CFF:  $\frac{28}{13}$ /sec.

Egyéb leletek: RR: 160/110 Hgmm — 170/115 Hgmm.

Süllyedés: 120 mm/ó!