

# Csontszövet: Újdonképződés és inflammatio

Jakab Lajos dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az áttekintő munkában a szerző vázlatosan összefoglalja a csontszövet szerkezeti felépítésével kapcsolatos ismereteket. Ezt követően a csontújdonképződést, a humán csontrendszer különleges tulajdonságaival összefüggő adatokat tárgyalja. Rámutat arra, hogy a csontrendszeri újdonképződés következményeként dekádanként teljes mértékben kicserélődik a csontszövet állománya, és ez folyamatos az individuuum élete végéig. Vannak olyan életszakaszok, amikor az osteoclast tevékenység háttérben marad, például gyerekkorban és a második életdekádiban, amikor a csonttömeg körülbelül 40%-a adódik hozzá az addigi tömeghez. Az osteoclast tevékenység fölénye mutatkozik férfiakban a 60. életév táján, nőkben valamivel korábban. A csontújdonképződés elementáris szükséglet a csontszövet funkcióinak ellátásához (testtámasz, locomotio, folyamatos haemopoiesis a szükséglethez mért tempóban, immunrendszeri hatás). A folyamat irányításában, lebonyolításában alapvető fontosságú a RANK-RANKL-osteoprotegerin tengely. A folyamat tempóját az osteocytá-tömeg, az osteoblastok irányítják, építik a csontszövetet, míg az osteoclastok lebontják azt. A folyamat szakadatlan irányításában transzkripciós molekulák, hormonszerű anyagok és citokinek sokasága vesz részt közvetlenül. A csontszövetben zajló inflammációs folyamat, az individuuum más szervében zajló elhárító reparatív inflammatio és specifikus immunrendszeri tevékenység is befolyásolja a csontújdonképződést. Különösen érvényes ez a megállapítás az  $\alpha 2$ -macroglobulin és a transzformáló növekedési faktor vonatkozásában. Ezek pontos szerepköre még nem teljes mértékben feltárt. Megállapítható, hogy mind a kicserélődési, mind az elhárító inflammációs és specifikus immunológiai folyamatokban részt vevő szerkezetek lényegében azonosak. Ennek alapján teljes joggal beszélhetünk osteoimmunológiai komplex rendszerről. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(40), 1575–1583.

**Kulcsszavak:** csontújdonképződés, RANK-RANKL-osteoprotegerin, inflammatio,  $\alpha 2$ -macroglobulin, transzformáló növekedési faktor, csontimmunológiai rendszer

## Bone tissue: Rebuilding and inflammation

In this review the author summarizes the knowledge related to structural elements of bone tissue. The process of bone reorganisation and knowledge about the special feature of bone metabolism in human are also discussed. It is noted that due to the reorganisation, there is a complete renewal of bone tissue in every 10 years, and this renewal lasts throughout the life. However, there are life periods when osteoclast activity is low, e.g. in childhood and the second decade of life when the gain of bone mass may be as much as 40% of the final bone mass. Overactivity of osteoclasts occurs at age 60 years in men and somewhat earlier in women. Reorganization of bone tissue is an elementary requirement for the physiological functions (locomotion, hemopoiesis, immune functions). The RANK-RANKL-osteoprotegerin axis plays an important role in the regulation of bone metabolism. Bone mass is dependent on osteocytes; osteoblasts are building up while osteoclasts are reabsorbing bone tissue. In this process transcription factors, hormone-like substances and a large number of cytokines are involved. In addition, the inflammatory process within the bone tissue as well as the defending, reparative inflammation and specific immune response are of great importance in bone reorganisation. This is particularly valid for  $\alpha 2$ -macroglobulin and transforming growth factor, although the exact role in bone reorganization has not been fully explored. It can be concluded that the elements, which participate in bone reorganization and in defending inflammatory and specific immunological processes, are essentially identical. Therefore, the existence of an osteo-immunological complex system has been emerged.

**Keywords:** bone reorganization, RANK-RANKL-osteoprotegerin, inflammation,  $\alpha 2$ -macroglobulin, transforming growth factor, bone-immunological system

*Jakab, L.* [Bone tissue: Rebuilding and inflammation]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(40), 1575–1583.

(Béérkezett: 2014. július 2.; elfogadva: 2014. augusztus 10.)

## Rövidítések

$\alpha 2M$  =  $\alpha 2$ -macroglobulin; ADAM = a disintegrin and metalloproteinase; ADAMTS = a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type motif; API = aktivator protein 1; bFGF = bázikus fibroblast growth factor; BMP2 = bone morphogenic protein 2; FGF = fibroblast growth factor; GP = glikoprotein; HSP = heat shock protein; Ig = immunglobulin; IGF = insulin-like növekedési faktor; IL-1 = interleukin-1; LAP = latencia associated protein; LRP = lipoprotein-related protein; LTBP = latens TGF-kötő fehérje; MCSF = macrophage colony stimuláló faktor; MP = mátrix proteináz; NGF = nerve growth factor; NK-sejt = naturalis killer sejt; OPG = osteoprotegerin; PDGF = platelet derived growth factor; PG = proteoglycan; PGE2 = prosztoglandin-2; RANK = receptor activator of NF $\kappa$ B; RANKL = receptor activator of natural kappa B ligandum; SP-D = surfactant protein D; TGF = transforming growth factor; TIMP = tissue inhibitor of MP; TLR = Toll-like receptor; VEGF = vascularis endothelialis growth factor

Az individuum szomatikus és pszichés épségének maradéktalan megőrzése az organizmus fundamentális feladata. Bármely külső-belső bántalom elhárítására alkalmas mechanizmussal rendelkeznie kell. A szervezet eszköztárában az inflammatio, amely az immunválasz természetes nem specifikus szárnya; ennek mikéntje szigorúan összerendezett az adaptív, specifikus válasszal. A csontszövet és függelékei esetében ez egészen sajátos formát ölt. A csontszövet egyedi képessége a szakadatlan megújulás, újdonszövődés. Ugyanakkor mindennapos feladat a csontrendszeret érintő ártalom elhárítását szolgáló folyamat, az inflammatio. Számolni kell azonban egy harmadik jelenséggel is. Ez pedig az organizmus más szerveiben, szöveteiben jelentkező gyulladásos folyamat, ami a csontszövetet közvetlenül nem érinti ugyan, de hatása van a csontszöveti apparátusra. Az ezzel összefüggő csontszöveti folyamatokat kívánja ez a közlemény vázlatában összefoglalni.

## Szerkezeti vonatkozások

A cartilago mintegy fürdőzik a synovium termelte folyadékban. Ez mucinosus glikoproteineket (GP) tartalmaz, fontos komponense a lubricin. A porcszövet domináns összetevője a II. típusú kollagénrostozat, az aggrecan és más proteoglikán (PG) kifejezetten negatív elektromos töltéssel rendelkezve. Az aggrecanmolekulák nagyon hosszú hialuronláncon helyezkednek el, chondrocyták termelik avascularis környezetben. Fontos mátrixkomponensek az enzimek, citokinek, növekedési faktori, amelyek hatásai autokrin/parakrin módon érvényesülnek. A porcmátrixban szintetikus/katabolikus folyamatok eredményeképp dinamikus egyensúlyi állapot érvényesül. A II. típusú kollagénrostokat a mátrixproteinekkal együtt enzimek (például kollagenázok, stromelysin) bontják el. Az aggrecanbontás főként az aggrecanok (ADAM: a disintegrin and metalloproteinase; ADAMTS: a disintegrin and metalloproteinase with th-

rombospondin type motif) és mátrixproteinázok (MP) feladata. Az aggrecan és aggrecanaz körbefogják a chondrocytákat. A synovium és chondrocyták számos növekedési faktort és citokint termelnek. Az interleukin-1 (IL-1) serkenti a chondrocytákat, fokozza proteintermelésüket. Hasonló hatásokat keltenek a tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), prosztoglandin-2 (PGE2), NO és a bone morphogenic protein 2 (BMP2). Az utóbbi hatásos metabolikus stimuláns, a szöveti gátló pedig a tissue inhibitor of MP (TIMP). A chondrocytaregulációban lényeges szerep jut az insulin-like növekedési faktoroknak (IGF) és a TNF-nek. A cartilago mátrix metabolikus aktivitása kicsi, ami sérülést követően jelentősen felgyorsul, és a degradált aggrecan és kollagén fontos következménye a cartilago vulnerabilitás fokozódása. A fiatal porc sérülékenysége kisebb. Számolni kell a porcszövetvédelmet jelentő struktúrák, idegek, izmok, szalagok, kapszulák öregedése hatásainak, congenitalis tényezők (például dysplasia coxae congenita, varus/valgus ízület), avascularis necrosis, traumák, terhelési többlet, PG-depléció szerepével. Mindezek nevesíthetők kockázati tényezőknek az atherosclerosis analógia alapján [1, 2, 3]. Nincs egyetlen kiváltó ok a chondropathia létrejöttéhez, de van nem specifikus, akár szinkron több is [4].

A synovium által termelt lubricans folyadék minimalizálja a nyíróerő hatást mozgás, megterhelés alatt. Egészséges ízületben a synovium egyetlen dyscontinuos sejtréteget jelent. Egészséges felnőttben fibroblast és macrophage a jellemző sejtalakzat, de találhatóak zsírsejtek is. Gyulladásos folyamatban oedema keletkezik. A macrophage migrációja a szövetekbe, a synovium sejtréteg proliferációja mutatható ki. A termelt enzimek bontják a cartilago mátrixot. A kapszula is károsodhat, oedemás, majd fibrosus szerkezet képződhet. A ligamentumok tapadásának megfelelően rokon folyamatok jelentkezhetnek.

A skelet 213 csontból álló tömege a testtömeg 20%-át teszi ki. Funkciója többirányú. Fő jellemzője szilárdsága és rezisztens mivolta. Ezek révén védelmet nyújthat a vitális szerveknek, kellő rugalmasság mellett akár az izomzat jelentős segítségével nélkül. Tartalmaz életfontos (nyom)elemeket, termel különböző, például hormonszerű anyagokat. A szervezet kalciumraktára, részese az energiametabolizmus stabilitásában. Maga a csontszövet immunsejtanalógokat tartalmaz és védi, magában foglalja a csontvelőt. Egyedi tulajdonsága a szakadatlan megújulás. (Az angol remodelling nem adekvát fogalom. Nem átalakulásról, újszerű szöveti szerkezetek létrejöttéről, hanem a korábbi szövetel azonos, új szövetre történő kicseréléséről van szó.)

A csontszövet kompakt külső és belső trabecularis részből áll. Az utóbbi a csontvelő bölcsőjének tekinthető. A mineralizált falat komplex celluláris hálózat szövi át (syncytium). A trabecularis csont elválaszthatatlanul együttműködik a csontvelővel. A csontfejlődés két útja az enchondralis (hosszú csontok, csigolyák) és az úgynevezett intramembranosus (koponya, lapos csontok). Az

embrióban mint cartilagos templatok jelennek meg. A másik esetben a mesenchyma kondenzációja révén direkt keletkeznek, differenciálódnak az osteoblastok. A csontképződés molekuláris útjait, a myelum keletkezését, a csontújonképződést, a haemopoesist egyes faktorok közös részvétele jellemzi, mint például parathormon, BMP és Wnt (GP-família, amely szekréción követően posttranscriptionálisan módosul palmitát hozzáadásával). Az osteoblastok mesenchymalis őssejtprekursorokból, míg az osteoclastok haemopoeticus őssejtekből, a macrophag-monocyta vonalból eredeztethetők. Több citokin, lymphocyta, dendritikus sejt működik közre az újonképződésben a reszorpciós fázisban. A corticalis csontszövet körülbelül 80%-a a skeletonnak. Jellemző szövetfeleség kollagénmintázattal, ami a stresszvonalaknak megfelelően sorakozik fel, hogy a csont szilárdságát biztosítsa. A trabecularis csont keskenyebb, kevésbé organizált, osztozik a myelum működés zavartalanágában. Egyes csontokban a trabecularis kompartment kiterjedtebb (például csigolyacsont), biztosítva ezzel a strukturális integritást. Az újonképződés a trabecularis csontban sokkal gyorsabb, mint a corticalisban. A csontszövet a tárház volta mellett foszfát, magnézium, nátrium és más elemek raktára is, ami a szervezeti homeostasiszt szolgálja. A skeleton gazdagon vascularizált (periosteum), a bal szívkamra perctérfogatának 10%-át igényli [1, 2].

A csontújonképződés (lebomlás, synthesis) az osteoblastok és osteoclastok műve. Az osteoblastok termelik a mátrixot, az osteoclastok lebontják azt. Az extracelluláris komponensek, így a szolid mineralis hányad szoros összeköttetésben van a mátrixszal, 90%-ban I. típusú kollagénrost található. A non-collagen organikus résztvevői a szérumpoteinek, albumin, adhéziós molekulák, szignalizációsút-komponensek, thrombospondin, fibronectin, kalciumkötő fehérjék, prosztoglandinok, biglycan, decorin, sialoprotein, BMP, NFkB-receptor-aktivátor (RANK), növekedést, differenciálódást szabályozó faktorok, fibroblast growth factor (FGF), IGF, platelet derived growth factor (PDGF), citokinek, kiemelve a transforming growth factort (TGF). Ez utóbbi rendkívül szoros funkcionális összeköttetésben van a humán szérumban is nagy koncentrációban fellelhető  $\alpha$ 2-macroglobulinnal ( $\alpha$ 2M) [5]. A W/ingless/nt család GP-k a szignálkaskádok beindításához nélkülözhetetlen szerepkörrel rendelkeznek. 19-féle fajtájuk ismeretes, 4 különböző jelátviteli út alkotói, amelyek közül a Wnt- $\beta$  catenin jelút a legismertebb. Fontosabb szerepük az osteoblast-fejlődésben és -funkcióban keresendő [3, 5, 6].

## Funkcionális vonatkozások

Döntő fontosságú összefüggések kerültek megismerésre főként az utolsó évtizedben a csontszövet és az immunrendszer kapcsolatáról. A csontvelő mesenchyma-őssejtekből az osteoblastok, míg a haemopoeticus őssejtekből az osteoclastok eredeztethetők. A haemopoeticus őssejtekből erednek az immunrendszer sejtjei, valamint a mo-

nocyták, macrophagok és praecosteoclastok, a myeloid precursor sejtekből dendritikus sejtek, valamint a praecosteoclastok. A BMP és a Wnt természetes funkcionális osteoblastligandok. A monocyta/macrophag vonalból származó M-CSF (természetes homodimer GP) fontos szereppel bír az osteoclastképzésben. Az elcsontosodott mátrixban főként osteocyta található, amely érzékeny a csontvelőt érintő mechanikai erőbehatásra és jelek továbbítására (finom syncitium trabeculare). Az osteoclastok speciális multinukleáris óriássejtek nyúlványokkal, amelyek a csontszöveti reszorpciót végzik. Az osteoclastérés és a reszorpció irányításában transzkripció faktorok és citokinek működnek közre. Az osteoclastok csonthoz tapadnak az úgynevezett tömörítő zónákon keresztül. A strukturálódás elősegíti a reszorpciós terek formálódását, elkülönülve az extracelluláris tértől. Az osteoclastok lysosomal enzimeket (például katepszin K) termelnek, és ezek bejutnak a reszorpciós zónákba. Az osteoclastok sorsa végül apoptózis, amit citokinek és más faktorok vezényelnek parakrin módon. Reszorpcióserkentők a TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-15, IL-17, míg az IL-4, IL-7, IL-10, IL-18, GM-CSF és interferongátló jellegűek. A TGF, prosztoglandinok a körülményektől függően serkentőként és gátlóként egyaránt szerepelhetnek. A jelenség leggyakrabban primer krónikus polyarthritiben és periodontitisben érvényesül. A Janus-arculat mellett két további figyelemre méltó dologgal találkozunk. Az egyik a TGF centrális szerepe a fibroticus folyamatokban és krónikus gyulladásban. A másik a szérumban nagy koncentrációban található  $\alpha$ 2-M és TGF viszonya. Ez az összefüggés munkál krónikus hepatitisben és más krónikus gyulladásos folyamatokban [5, 7, 8].

Centrális szerep jut a RANK-RANKL-osteoprotegerin (OPG) axisnak a csontreszorpció és újonképződés arányainak, ütemének irányításában, amelyek T-lymphocyta effektorokban, továbbá osteoblastokban és osteoclastokban egyaránt fellelhetők. Ez tekinthető a csontújonképződés és az immunválasz közötti kapcsolatok domináns alapjának. Hasonló mechanizmus található a Toll-like receptorok (TLR) és az inflammációs folyamat között. Az osteoclast keletkezésének és működésének meghatározó irányítója az osteoblast. Az elmondottak egyértelműen tanúsítják az immunrendszer és a csontszövet között finoman regulált, összetett rendszer valóságát, a két rendszer közötti kölcsönhatás mikéntjét a fennmaradás és épség érdekében, továbbá a természetes (nem specifikus) és az adaptív (specifikus) immunválaszt és a csontújonképződést meghatározó szereplők azonosságát. A receptor activator of natural kB ligandum (RANKL) és receptora (RANK) végeredményben citokin- (citokinszerű) szerkezetek, amelyek az OPG „közbejöttével” olyan útként szolgálnak, ami determinálja a csont és részben az immunrendszer egymásra utaltságát. MCSF hatására a RANKL aktiválódik az osteoblastok membránján és olyan jelet továbbít, ami az osteoclast differenciálódását és a csontreszorpciót szolgálja. Az OPG, mint a TNF-família tagja (álreceptor), kötődik az

osteoblastprekurzorhoz, valamint a RANKL-hoz, és leállítja a csontreszorpciót és az osteoclastképzést.

Ennek bizonyítéka az is, hogy a RANK, RANKL vagy OPG gén mutációihoz csontfejlődési zavarok kapcsolódnak (például autoszomális osteoporosis, familiáris osteoporosis, fiatalkori Paget-kór). A RANK és liganduma szerepet kap a T-lymphocytá-aktiválásban, a dendritikus-sejt-funkcióban. A RANKL a thymus fejlődésében és az autoreaktív T-lymphocyták gátlásában működik közre és így részt vesz az immuntolerancia és az autoimmun folyamatok alakításában. A RANKL ugyan nem döntő a Foxp3-pozitív regulátor T-lymphocyták keletkezésében, de befolyásolja a dendritikus sejt működését, a T-reg lymphocyták szaporaságát, közvetve a perifériás immuntolerancia fenntartásában működik közre és hozzájárul az immunválasz mérsékléséhez. A RANK transzmembrán receptor, a TNF-família tagja, az osteoclast prekurzorokon és osteoclast membránokon található. A RANK-aktiváció és az érett osteoclast csontreszorpció aktivitását és az osteoclast prekurzor sejt differenciálódását serkenti. Patológiás osteoclastképzés fordulhat elő a parathormon, D3-vitamin, PGE<sub>2</sub>, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-11 és IL-17 inadekvát hatása esetén. Ezen tényezők a RANK, RANKL, OPG befolyásolásában szerepelnek (például osteoporosis, primer krónikus polyarthrit, csontmetasztázis eseteiben). Az NF $\kappa$ B-jelút aktivitásában az aktivator protein 1 (AP1) is közreműködik. Az osteoblast differenciálódásában és a veleszületett és adaptív immunválaszban is fontos résztvevő az AP1. Immunaktiváció szükséges a patogén kórokozókkal szembeni védekezésben, a túlzott aktivitás pedig kóros következményekkel jár. Abnormális T-lymphocytá-aktiváció fordul elő a CD4 T-lymphocytá-infiltrációval primer krónikus polyarthritben. Ekkor a synoviumban gyulladási citokinnek, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 (triumvirátus) bőségével találkozunk. Megteremtődik annak a lehetősége, hogy a synovialis lymphoblastok és a csontból származó stromasejtek az osteoclast jelátviteli folyamatokat zavarva direkt hozzájárulnak a csontdestrukcióhoz [7, 8, 9, 10].

A három „klasszikus” citokin kiváltója, irányítója a szervezeti akutfázis-reakciónak és az ezzel összefüggő szindrómán belül az akutfázis-reaktáns válasznak. Ezzel primer krónikus polyarthrit és Crohn-betegség akut fázisaiban rendszeresen találkozunk, de korlátozott, nem akut csontkárosodásban (például osteoporosis) ez nem fordul elő. Az osteoclastképzésben és -jelátvitelben nélkülözhetetlen a Ca<sup>++</sup> részvétele. Ismeretes, hogy primer krónikus polyarthritben az ízületi környezetben a Th1/Th2 egyensúly a Th1 irányába tolódik el. A Th2 jellemző citokinjei az IL-4, IL-10, IL-13, amelyek serkentik a humorális immunválaszt. Ugyanakkor az IL-4, IL-8, IL-10 és a TNF- $\alpha$  az osteoclastképzést serkenti. Ismeretes, hogy a T-lymphocyták termelte IL-17 az immunválasz egyik fő irányítója, lokálisan gyulladást kelt autoimmun betegségekben is más IL-ek bevonásával. A Th17 lymphocyták támogatják az osteoclastképződést. Sajátos, hogy membrán-RANKL sokkal több termelő-

dik, ami a mesenchymalis sejtekben is megjelenik. A Th17 lymphocytá differenciálódást-szaporodást TGF- $\beta$ , IL-6 és IL-23 segítik elő. Hasonló jelenségek mutatkoznak spondylarthrit ankylopoeticában és psoriasis folyamán is [11, 12, 13].

A csontújdontképződésbe a parathormon, W(ingless) nt GP famíliatag transzkripció faktor és a BMP is beleszólnak a dendritikus sejtek és macrophagok termelte citokinekkel együtt. Az osteoblast csontszöveti sejtek aránya kisebb, mint 10%, az osteoclasté körülbelül 90%. Az ephrinfamília-tagok, amelyekhez semaphorinok kötődnek, részt vesznek a jelátviteli folyamatban.

A csontreszorpció az osteocyták, osteoblastok és osteoclastok pontosan regulált együttes „terméke”. Az érett osteocyták a csontszöveti jel érkezése után osteoclast prekurzor sejteket gyűjtenek össze, a trabecularis csont felszínén lagúnákat képeznek, ezután macrophagok kapcsolódnak be, érett osteoblastok differenciálódnak, a kis „mesterséges” csontközöket osteoid szövetrel töltik ki, amit mineralizáció követ. A teljes csontújdontképződés körülbelül 10 évenként a teljes csonttömeg kicserélődését jelenti. Az újdontképző „fülkék” száma egy időben milliós nagyságrendet érhet el. Sejt szinten ez osteoclast-keletkezéshez, -aktiváláshoz macrophagkolónia-stimuláló faktor (M-CSF) szükséges, ezután RANK jelenik meg, ami specifikus citokinnek tekinthető. Az osteoclast-membránon a RANKL szabadon is előfordulva kötődik receptorához. Ez a funkcionális osteoclast-alakzat. A RANKL részt vesz az immunrendszer és az emlőszövet kialakulásában. Az osteoclastok működéséhez connexinek (főleg connectin 43) és integrinek szükségesek. Az  $\alpha\beta$ 3 integrin sialoproteint is köt, az  $\alpha$ 2 $\beta$ 1 főként kollagént. Experimentális és humán megfigyelések bizonyítják, hogy a RANK-RANKL-OPG tengely épsége a csontújdontképzésben sine qua non. Az újdontképződés során 3%-ban részesedik a corticalis, 30%-ban a trabecularis állomány. Az osteoclast életideje körülbelül 2 hét, az osteoblasté körülbelül 3 hónap.

A sérülést, károsodást felismerő, elhárító, restitúciós folyamat a szervezet védekezési módja, az inflammatio. Az evolúció során a csontszövet kialakulása megelőzi az immunapparátusét. Az nyilvánvaló, hogy az inflammatio-ban szereplő tényezők, mozzanatok jelen vannak a csontrendszerben, a sérülés helyén is kijavítják a kárt, és restitutio ad integrum jöhet létre a feltételektől függően.

A károkozás jellemzői, erőssége, tartama, lokalizációja (mechanikus, kórokozó ágensek okozta sérülés, anyagcsere-zavar, immunrendszeri defektus) rendkívül változatosak. Ettől és a csontszövet immunrendszerétől függően az elhárító folyamat lehet tökéletlen, azaz lehetetlen a hibátlan helyreállítás, és nem az eredeti, hanem a hibás szerkezet marad vissza (például hegképződés) [1, 2, 3]. Az azonban bizonyos, hogy egészséges szervezetben a skeletton 10 évenkénti megújulása, eredeti struktúrája hibátlan, de a heg nem tűnik el. Teljesen speciális konstelláció, hogy a trabecularis csont magában foglalja az inflammatio-ban szereplő összes sejtípust. A csontszövet és

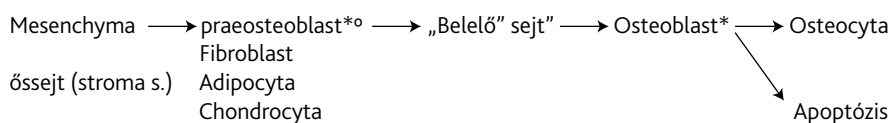
1. táblázat | Az  $\alpha 2$ -Macroglobulin fontosabb szerkezeti és funkcionális tulajdonságai

Molekuláris tömeg	72 kD
Szedimentációs konstans	19,2 S
Szerkezet	4 identikus alegység, $\lambda = 80$ kD
Szénhidrátartalom	8–11%, 8 N-hez kötődő oligoszacharidcsoport. Ennek körülbelül 10%-a oligomannóz, a többi galaktóz vagy szialsav végződésű
Funkció	1. proteázkötés (szerin-, tiol-, karboxil-, metalloproteinázok) 2. három oligoszacharid-lektin kötés 3. immunreguláció: ConA, PHA, kollektinek, lymphokinek, citokinek, endotoxin, lymphocytakötés
Szintézis	hepatocyta, macrophag, fibroblast, lymphocyta, astrocyta, tumorsejtek
Szérumbeli koncentráció	230–380 mg/dl

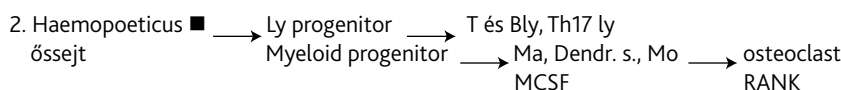
a trabecularis csont bölcsőjében elhelyezkedő csontvelő együttesen regenerálódnak. A csontvelő és a csontszövet együttese, egyedül funkciójuk hibátlan megőrzése a connatalis és az adaptív immunválasz alapvető feladata. Minden csontot közvetlenül nem érintő károsítás és inflammatio hatással van a csontújdonképződésre. Természetesen még inkább igaz ez a csont-porc szövetet közvetlenül érintő patológiás folyamatokra. Ez annak ellenére elmondható, hogy még sok részlet, fontos kérdés válasszra vár (1. ábra).

A humán plazma egyik jellemző GP-je az  $\alpha 2$ -macroglobulin ( $\alpha 2$ -M) (1. táblázat). Plazmakoncentrációja az élet első évtizedében igen nagy, ami lassú csökkenéssel 30 éves kor táján éri el az élettaninak tekintett felnőttértéket. Ezután lassan növekszik az egyed haláláig. Nőkben mindenkor nagyobb, mint férfiakban [14,

15, 16, 17]. Alapvető funkciója a nem specifikus proteínáz kötés, ami különböző eredménnyel zárul. A proteínáz sorsa eltérő. Érvényesülhet teljes gátlás, az enzim és az  $\alpha 2$ -M konformációja mindenképp módosul. Sajátos a tiol-észterekkel való találkozása; a kovalens kötést követően a tiol-észter csoport elbomlik. Tiol-észter kötések előfordulnak a C3-C4 komplementkomponensekben. Ez a szerkezeti rokonság evolúciós maradvány. A C3, C4, C5 komponensek tömege 180 kD, egyetlen láncszerkezet. A kötődés mind a proteázok, mind az  $\alpha 2$ -M szerkezetét módosítva, mintegy immunkomplexszerű képződmények alakulnak ki, és a macrophagok eliminálják. Az  $\alpha 2$ -M opsoninszerű szerepet lát el. Az  $\alpha 2$ -M nagy tömegű volta ellenére a szövetekben is fellelhető (kötőszövet). A bronchusokban is képződő surfactant protein D (SP-D) kötődik az  $\alpha 2$ -M-hez. Az SP-D a felismerést követően a szénhidrátot tartalmazó kórokozót megköti és jelentősen felgyorsítja a kórokozó eltakarítását. Az  $\alpha 2$ -M koncentrációja a szérumban körülbelül 2,5 mg/ml, a tüdőszövetben 1–2 ug/ml. Ez pulmonalis infekció esetében akár százszorosára emelkedhet és elérheti a 0,22 mg/ml-t. Infekció esetén a tüdőszövetben koncentrációja 1 mg/ml körül van. Az SP-D C típusú lektinnek tekinthető. Kötődik más GP-khez, így például Ig-khez, GP340-hez és decorinhoz. Az  $\alpha 2$ -M oligoszacharid eltávolítása drasztikusan csökkenti a kötési kapacitást, elvész az opsoninszerű hatás. Képesse válhat a molekula sejt-szubsztrátum, sejt-extracelluláris mátrix és sejt-sejt interakcióra. Az  $\alpha 2$ -M a növekedési faktorok sorát képes megkötni. A tiol-észter kötés az enzimek egy csoportját jelenti. A proteínázok mellett hasonló kapcsolat jöhet létre tiolázok, dehidrogenázok, lipidmetabolizmus-enzimek, elasztázok, metalloproteinázok, transzglutaminázok esetében. Feltűnő és magyarázatra szoruló a nem specifikus proteínáz hatás. Ez azzal függ össze, hogy vannak az evolúció során kialakult olyan enzimek, amelyeknek nincs specifikus inhibitora, vagy a specifikus enzimgátló kapacitás elégtelen. A lipoprotein-related-



\*RANKL, OPG-termelés; o = specifikus markerek: sialoprotein decorin biglycan etc.



■ RANKL = receptor activator of nuclear factor kappa B ligandum; OPG = osteoprotegerin, T, B, Th 17 = lymphocytasejtek, Ma, Dendr. s., Mo = macrophag, dedritikus sejt, monocyta  
MCSF = macrophagkolónia-stimuláló faktor

1. ábra | Az osteoblast- és osteoclastképzés vázlatos bemutatása

protein (LRP) a lipoproteinek és az  $\alpha 2$ -M közös receptora. Ez is magyarázatra szoruló sajátosság. Az LRP1 két összetevője a 420 kD-os és a 85 kD-os alegység. A transzmembrán szerkezet extracellulárisan 31 LDL és 22 endothelialis growth factor (EGF) kötésre képes. A 600 kD-os másik receptor az LRP2 (más néven G330 vagy megalin). A CD109 monomer  $\alpha 2$ -M inhibitor specifikus haemopoeticus és progenitor sejtmarkernek tekinthető. Ez növeli a tiol-észter család létszámát. A kapcsolást követően figyelmet érdemel az  $\alpha 2$ -M aktiválódása. A proteolitikusan aktivált  $\alpha 2$ -M tiol-proteázok mellett más proteázok kötésére válik képessé. A növekedési faktorokkal, citokinekkal és más proteázszerű szöveti alkotórészekkel hasonlóan tud kapcsolatba lépni az  $\alpha 2$ -M. Ezen tulajdonság immunregulátor szerepre, természetes immunregulációs komponensekkel történő kapcsolat teremtésére utal és a szöveti sérülések helyrehozását teszi lehetővé. Emberben nem, de patkányban akutfázis-reaktáns [18, 19, 20, 21].

Kiderült, hogy az  $\alpha 2$ -M specifikusan megköti a vérben a hepcidint, ami az  $\alpha 2$ -M endocitózist hozza magával, a sejt Fe-hoz való jutásának elősegítésével és az  $\alpha 2$ -M elbomlásával. A hepcidin molekuláris tömege 2800 kD. A transferrinmegkötést receptormediált endocytosis követi. A kapcsolatok létrejöttét általában jelentősen befolyásolja a környezeti pH. Alacsonyabb szöveti pH mellett a kapcsolat felbomlik. Vírusok megkötése a kórokozó hatás csökkenésével járhat. A kötődés az influenzavírus GP neuraminidáz terminális szialinsav molekula közvetítésével jön létre [22, 23, 24].

Az  $\alpha 2$ -M molekula a sejtfeleségek sokaságában fellelhető. Sok esetben a receptorhoz kötött  $\alpha 2$ -M az endosomába, lysosomába kerül. Az is előfordul, hogy az  $\alpha 2$ -M és a kötött anyag (például hepcidin), amellyel specifikus kötést alkot, más receptorhoz is kapcsolódik. Általánosnak tekinthető, hogy az  $\alpha 2$ -M-proteáz kötődés konformációváltozáson túl aktiválódik. Ez magyarázhat kötődést sajátos szerkezetekhez. Ilyenek lehetnek a hormonok és a citokinek (például IL-1, IL-6, IL-8, TNF stb.) szignálút molekulái [24, 25].

Külön értelmezést igényel a TGF-fel való kapcsolat. Idesorolhatók további kötődő partnerek. Így például a platelet-derived growth factor (PDGF), nerve growth factor (NGF), bázikus fibroblast growth factor (bFGF), vascularis endothelialis growth factor (VEGF), osteoprotegerin, leptin, inhibin, thrombin, heat shock protein (HSP), myelin és ionok (Zn). A teljes test  $\alpha 2$ -M-tartalmának 85%-a az érfalban található, ami szintén szokatlan jelenség. Szérumkoncentrációjának emelkedése észlelhető nephrosisszindrómában, cukorbetegségben, diabeteses nephropathiában, míg jelentősen csökkent koncentrációja akut pancreatitisben. Teljes szervezetbeni hiányát eddig nem írták le, de jelentősen csökkent szérumkoncentrációt magunk is észleltünk néhány esetben, felismerhető következmény nélkül. Számottevő aminosavszekvencia-analógia észlelhető az  $\alpha 2$ -M és a pregnancy zone protein között.

Összegezve elmondható, hogy az  $\alpha 2$ -M által bekebelezett anyagok sorsa attól függ, hogy az érintett konjugátumok az  $\alpha 2$ -M-molekulában bölcsőjükre, dajkájukra vagy koporsójukra letek-e. Különösen kiviláglik ez a citokinek sorsának alakulásában a találkozás után. Az IL-6 például dajkájára talál az  $\alpha 2$ -M ölében [26, 27].

## Transforming growth factor (TGF)

A TGF különleges struktúra, szervezetbeni szerepe szer-teágazó és sok vonatkozásban még nem teljesen feltárt. Fontos feladata a szervezeti immuntolerancia fenntartása, a macrophagok és eosinophil sejtek túlélésének szabályozása útján. Feladatai közé tartozik a gyulladásoos szervezeti válasz beindítása, a resolutio kontrollja, a polymorphonuclearis sejtek kemotaxisának irányítása, a dendritikus sejtekből történő Langerhans-sejtek képződésének elősegítése, a naturalis killer (NK) sejtek homeostasisának biztosítása, a T-lymphocytá-túlélés, a Treg-lymphocytá sejtek FoxP3-expressziójának elősegítése, a chemotaxis vezénylése és az immunglobulin-A (IgA) kivételével az immunglobulintermelés gátlása [28, 29, 30, 31] (2. táblázat). Biztosítja az NK-sejtek homeostasisát és irányítja az IgA-átkapcsolást. További fontos hatása a saját és nem ártó antigénekkal szembeni immunpatológiai válasz gátlása anélkül, hogy az ártalmas antigénekkal szembeni elhárító válasz gyengülne. Konstellációfüggően lassítja a T-lymphocyták differenciálódását. Íme az immunválasz tényleges történéseinek valódi foglalatja egyetlen faktor funkcióinak tükrében.

A TGF szuperfamília 35 tagjának kiemelt képviselői a TGF1,2,3, a BMP és az activinek. A latencia associated protein (LAP) nem kovalens kötéssel társul az érett, homodimer TGF-fel. A kapcsolatteremtés alakulását, molekuláris szerveződését jelentősen befolyásolja a pH változása, a hőmérséklet és néhány proteáz közreműködése. De mi történik *in vivo*? Az aktiválódás elérhető thrombospondinnal való találkozás, mechanikus húzóerő révén és  $\alpha v\beta 6$  közvetítésével (epithelialis sejteken). A TGF szuperfamília hatása az I. és II. típusú transzmembrán szerin/treonin-kináz receptorok segítségével válik lehetővé. Eddig 5-féle activin, valamint I. és II. típusú receptorok ismeretesek. A II. típusú TGF-receptorhoz stabilan társul a II. típusúnak is jelölt betaglycan. A kötődést követően a keletkező 8-féle tagot számláló Smad transzkripcióos faktor képződik. Ezek közül kettő gátló hatású. A Smad intracelluláris transzkripcióos faktor, amelyet TGF-familiáreceptorok aktiválnak (a betűjel az azonosítók jelölésének kombinációja: C. elegant-Sma és Drosophila m. mad.). Nem helyettesíthető szerepet kap a TGF a sebgyógyulásban, az akut gyulladás krónikussá szelídítésében, a fibrosissal járó folyamatokban (például Dupuytren-contractura) és a csontsérülés gyógyulásában. A TGF Th1-képződés blokkot is okozhat (csökkent IL-12 hatás mellett). Ismert, hogy Th1 citokinek közé a TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , míg a Th2 közé az IL-4, -5, -13 sorolódnak. TGF hatására a CD4, CD25 lymphocyták a Foxp3-ex-

2. táblázat | A transforming growth factor főbb hatásai

Polymorph.	Chemotaxis +
Eosinophil sejt	Chemotaxis +
Macrophag/monocyta sejt	Chemotaxis +
	Eltakarító funkció –
	Antigén-bemutató –
	Effektor funkció –
Dendritikus sejt	Antigén-bemutató –
	Érés –
	Langerhans-sejt-keletkezés +
B-lymphocyta	IgA-átkapcsolás +
	Aktiváció –
	Proliferáció –
	Túlélés –
T-lymphocyta	Túlélés +
	Differenciálódás –
	Proliferáció –
	Effektor funkció –
Treg-lymphocyta	Képződés +
	FoxP3-expresszió +
	Homeostasis 0
NK-sejt	Citotoxicitás –
	Citokintermelés –
Mastocyta	Chemotaxis +
Mátrixsejtek	Mátrixtermelés +
Postcapillaris venula	Tágulás –

+ = stimuláció

– = gátlás

presszió fokozása során regulátor sejtekké differenciálódnak (szuppresszor hatás). A T-lymphocytákban pedig fokozódik az antiinflammatorikus hatású IL-8 szintézise. A macrophagok phagocytosisa, a monocyták/macrophagok patogén ágens prezentációja, az öreg vagy apoptotikus sejtek phagocytálása egyaránt gátlódik. Az eltakarító és CD36 receptorok működése lelassul. Az apoptotikus sejtek phagocytálása TGF részvétele mellett az IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-8 és MCSF gátlása révén valósul meg.

Több mint 70 nozológiai egység, klinikai szindróma és folyamat az immunintolerancia eltűnésének a következménye. Lupus erythematosusban csökken a TGF termelődése, primer krónikus polyarthritiben a CD69 közvetítésével a T-lymphocytákon és NK sejtekben TGF- $\beta$  jelenik meg. Inzulindependens diabetes mellitusban a TGF2 gátolja a folyamat kialakulását, sclerosis multiplexben ugyancsak. Kissé nehezebben kibogozható, összetettebb befolyással állunk szemben tumorok esetében és az embryogenesisben. Az előbbiben kezdetben inkább gátlás jellemző, majd serkentő hatás érvényesül. A TGF-hatás gátló tényezői a speciális antitesteken túl a

decorin, azathioprin, cyclophosphamid és a prednizolon. Csonttörések esetében felmerül esetleges terápiás alkalmazásának lehetősége. TGF-eredetű congenitalis defektusok is ismeretesek [32, 33].

A legfontosabb TGF-hatások szembeszökő eredményei a különböző szervi és szöveti fibroticus folyamatok, a mátrix- és a kollagénrostozat-képződés élénksége miatt. Érdekes megfigyelés, hogy C-vírus hepatitis infekcióban a TGF- $\beta$  fokozott termelődése ellenére a konszekutív hatás elmarad. Influenza A- és B-vírusok neuraminidáz GP-jei direkt aktiválják a TGF- $\beta$ -t. E fontos megfigyelés ígéretes intervenció lehetőségét hordozza magában. A III. típusúnak is jelölt receptor génmutációjának következménye a hereditár teleangiectasia. Az összefüggések magyarázata még várat magára. A B-vírus hepatitis fokozza a TGF- $\beta$ -hatást a TGF upregulációja és az  $\alpha$ 2M downregulációja miatt. Fibrosismentes és nem patológiás vesében TGF- $\beta$ 1 nincs, glomerulonephritiben TGF-felzaporodás észlelhető. Hasonló a helyzet májcirrhosisban. Fiziológias TGF- $\beta$ -koncentráció mellett is zavartalan a PDGF, TNF- $\alpha$  és az IL-1 termelődése [32, 33].

Az extracelluláris mátrix dinamikus egyensúlyban tartalmaz önaggregálódó makromolekuláris szuperszerkezeteket meghatározott szövetekben, amely tartalmaz kollagént, fibronectint és PG-eket. Ezen alkotórészek integrinek segítségével tapadnak a sejtekhez. Az  $\alpha$ 2M megköti a TGF-et és ezt tartós latencia követheti. Az  $\alpha$ 2M és a TGF intim kapcsolódásának ez lehet a kulcsmozzanata. Ennek a jelentősége *ab origine quo ad finem* pontosan feltárandó, hogy a rejtélyes kapcsolat magyarázható legyen. A lipocyták (Ito-sejtek) különleges funkciókkal bíró sejtalakzatok. Mátrixmolekulákat és legalább 5-féle kollagénrostot képeznek. Chondroitin SO<sub>4</sub>-ok, dermátan SO<sub>4</sub>-ok, heparan SO<sub>4</sub>-ok tömegesen keletkeznek. A májsejtek aktivációja következtében a lipocyták A-vitamint tárolnak, de termelnek még desmint, valamint kóros folyamatokban I., II., III. típusú kollagént, ami parenchymasejtekben nincs, vagy csak igen csekély mennyiségben található. Májcirrhosisban hatszor több kollagén és PG mutatható ki, mint ép májszövetben. A legtöbb sejtféleség inert TGF termelésére képes. A TGF tárolása LAP és TGF propeptid kovalens kötésben történik. A teljességre való törekvés nélkül elmondható, hogy a latens alak nem tud betaglycant kötni (sem szignálgerjesztő receptorokat). Az aktiváció során a LAP biztosítja a TGF latens forma megmaradását. A TGFR harmadik komponense egy nagy molekulájú szekretorikus GP, amit latens TGF-kötő fehérjeként említ az irodalom (LTBP). Ez képes LAP-hoz kapcsolódni. E forma azonban nem elengedhetetlen a TGF- $\beta$  latenciájához, ami inkább a szekrécióhoz, valamint az extracelluláris mátrixhoz való rögzítéshez és végső aktivációhoz kapcsolható. Az LTBP-nek két alakzata (rövid és hosszú) létezik. Ismétlődően tartalmaz EGF-egységeket, 8 cisztein motívumot, a fibrillin 1 és 2-re emlékeztető módon. Ezek mutációja hozza létre a Marfan-szindrómát és a congeni-

talís arachnodactyliát contracturával. Transzaminázok hatására LTBP-keresztkötés alakul ki, ami szorosabb összeköttetést eredményez az extracelluláris mátrixhoz, mesenchyma- és endotheliumsejtekhez [33, 34, 35, 36]. Az *in vitro* aktiválódás lépcsőit már röviden említettük.

A szövetekben az egyes lépések egymásutánja a következő: LAP-proteolysis, mannóz-6-foszfát vagy IGF II típusúhoz való rögzülés, sejt-sejt interakció a vascularis simaizomsejt és endotheliumsejt között, majd thrombospondinhoz való kapcsolódás. Az aktiváció menetrendje még kissé hiányosan feltárt.

Az  $\alpha 2M$ -ből származó peptidek kötik a TGF- $\beta$ -t, gátolják a TGFR-kötődést. Ebben az összetett folyamatban rejtőzködik az  $\alpha 2M$  legfőbb szerepe. Ennek tisztázása, a polipeptid TGF és az összerkezet  $\alpha 2M$  viszonyának miveljtja nagyrészt még feltárára vár. A latencia kialakulása, magyarázata, az aktiváció módja is további ismereteket kíván.

## Következtetések

A csontújdontképződés olyan egyedi szöveti képesség, ami szükséges a csontszöveti haemopoeticus és immunológiai funkcióinak maradéktalan ellátásához. A csontújdontképződés szabályozottan, szigorú menetrend szerint történik. A folyamat állandó, vég nélküli, milliós nagyságrendben, úgynevezett mikrofészkekben zajlik. A szigorúanvezéreltszabályozásalapja a RANK+RANKL+OPG axis tevékenysége. Az osteoblastok termelik, az osteoclastok bontják a csontszövetet. A RANKL az osteoblast, stromasejtek termelte a NF $\kappa$ B receptoraktiváló liganduma (osteoclast-differenciálódást kiváltó faktor), ami kötődik az osteoclast prekursor sejtek membránján lévő receptorokhoz. Ez MCSF jelenlétében szignálokat kelt, amire az osteoclast-differenciálódás és -működés miatt van szükség. Ezt a kapcsolódást az osteoblastok által termelt OPG gátolja (mint RANKL álleceptor). A folyamat az osteoclastok tömege által felkínált struktúrák feladata. A RANK és RANKL specifikus citokineknek tekintendők. A csontújdontképződés az egyén életében vég nélküli, noha az egyedfejlődés és az élet folyamán a csontszövet tömege nagymértékben változik. Változik a csontszövetet is érintő, más szervben zajló inflammatio alatt is a csontszövet környezetében gyulladást gerjesztő aktív faktorok mennyisége és összetétele. Nem különben így van ez a csontszövetben magában zajló gyulladós folyamat kapcsán.

A csontújdontképződésben és a csontvelői, valamint az immunrendszeri folyamatokban közös vagy csaknem azonos sejt típusok, sejtalakzatok, molekuláris struktúrák, transzkripciósi folyamatok ismerhetők fel. A RANK-RANKL-OPG axis befolyásolja a thymus medullaris, epithelialis szelekcióját, más immunrendszeri struktúrák (lép, nyirokcsomók, Peyer-plakkok), az emlőszövet lokális-alveoláris sejtjeinek differenciálódását, az autoimmun és tumoros folyamatokat (1-es típusú diabetes mellitus, interstitialis gyulladós folyamatok). Ezek egyértelműen

nemcsak lehetővé teszik, hanem egységes rendszerbe illesztik a szöveteket (osteoimmunológiai rendszer). Ezen belül két egyedi struktúrájú és funkciójú molekula emelhető ki. Egyik a humán plazmában és csontszövetben fellelhető  $\alpha 2M$ , a másik egy speciális citokin, a TGF. Szerepük azért is figyelemre méltó, mert egymással is egyedi kapcsolatot alakítottak ki az evolúció több százmillió éves folyamatában mindmáig változatlanul. Ép és kóros viszonyok között meghatározó funkciókat lát el az IL-6 és TGF- $\beta$  indukálta Th17-képződés és IL-17-termelődés, valamint a citokintriumvirátus (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) [11, 13].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

## Irodalom

- [1] Mori, G., D'Amelio, P., Faccio, R., et al.: The interplay between the bone and the immune system. Clin. Dev. Immunol., 2013, 2013, Article ID 720504.
- [2] Danks, L., Takayanagi, H.: Immunology and bone. J. Biochem., 2013, 154(1), 29–39.
- [3] Arboleya, L., Castañeda, S.: Osteoimmunology: the study of the relationship between the immune system and bone tissue. Rheumatol. Clin., 2013, 9(5), 303–315.
- [4] Jakab, L.: Inflammation and atherosclerosis. [Inflammatio és atherosclerosis.] Lege Artis. Med., 2007, 17(11), 759–764. [Hungarian]
- [5] Ishibashi, H., Hayashida, K., Okubo, H.: Alpha 2-macroglobulin. Methods Enzymol., 1988, 163, 485–495.
- [6] Jakab, L., Pozsonyi, T., Fehér, J., et al.: All surface macroglobulin of human lymphocytes. In: Peeters, H. (ed.): Protides of Biological Fluids. Pergamon Press, Oxford-New York, 1978.
- [7] Medzhitov, R., Janeway, C. Jr.: Innate immunity. N. Engl. J. Med., 2000, 343(5), 338–344.
- [8] Kollet, O., Dar, A., Lapidot, T.: The multiple roles of osteoclasts in host defense: bone remodeling and hematopoietic stem cell mobilization. Annu. Rev. Immunol., 2007, 25, 51–69.
- [9] Savage, N. D., de Boer, T., Walburg, K. V., et al.: Human anti-inflammatory macrophages induce Foxp3<sup>+</sup> G $\beta$ TR<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells, which suppress via membrane-bound TGF $\beta$ -1. J. Immunol., 2008, 181(3), 2220–2226.
- [10] Lakatos, P.: Osteoimmunology: How does inflammation affect bone metabolism? [Oszteoimmunológia: hogyan befolyásolja a gyulladás a csontok anyagcseréjét?] Orvostovábbképző Szemle, 2013, 20, 28–38. [Hungarian]
- [11] Miossec, P., Korn, T., Kuchroo, V. K.: Interleukin-17 and type 17 helper cells. N. Engl. J. Med., 2009, 361(9), 888–898.
- [12] Jakab, L., Kalabay, L.: The acute phase reaction syndrome. The acute phase reactants: Acta Microbiol. Immunol. Hung., 1998, 45(3–4), 409–418.
- [13] Roark, C. L., Simonian, P. L., Fontenot, A. P., et al.:  $\gamma\delta$  T cells: an important source of IL-17. Curr. Opin. Immunol., 2008, 20(3), 353–357.
- [14] Ritchie, R. F., Palomaki, G. E., Neveux, L. M., et al.: Reference distributions for alpha2-macroglobulin: A comparison of a large



- cohort to the world's literature. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2004, 18(2), 148–152.
- [15] *Lin, M., Sutherland, D. R., Horsfall, W., et al.*: Cell surface antigen CD109 is a novel member of the  $\alpha 2$  macroglobulin/C3, C4, C5 family of thioester-containing proteins. *Blood*, 2002, 99(5), 1683–1691.
- [16] *Dodds, A., W., Law, S. K.*: The phylogeny and evolution of the thioester bond-containing proteins C3, C4 and  $\alpha 2$ -macroglobulin. *Immunol. Rev.*, 1998, 166, 15–26.
- [17] *Armstrong, P. B.*: The contribution of proteinase inhibitors to immune defense. *Trends Immunol.*, 2001, 22(1), 47–52.
- [18] *Craig-Barnes, H. A., Doumouras, B. S., Palaniyar, N.*: Surfactant protein D interacts with  $\alpha 2$ -macroglobulin and increases its innate potential. *J. Biol. Chem.*, 2010, 285(18), 13461–13470.
- [19] *Birkenmeier, G., Kämpfer, I., Kratzsch, J., et al.*: Human leptin forms complexes with  $\alpha 2$ -macroglobulin which are recognized by the  $\alpha 2$ -macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998, 139(2), 224–230.
- [20] *Binder, R. J., Karimeddini, D., Srivastava, P. K.*: Adjuvanticity of  $\alpha 2$ -macroglobulin, an independent ligand for the heat shock protein, receptor CD91. *J. Immunol.*, 2001, 166(8), 4968–4972.
- [21] *Pan, J., Clayton, M., Feitelson, M. A.*: Hepatitis B virus X antigen promotes transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) activity by up-regulation of TGF-beta1 and down-regulation of  $\alpha 2$ -macroglobulin. *J. Gen. Virol.*, 2004, 85(2), 275–282.
- [22] *Lindner, I., Hemdan, N. Y., Buchold, M., et al.*:  $\alpha 2$ -macroglobulin inhibits the malignant properties of astrocytoma cells by impeding  $\beta$ -catenin signaling. *Cancer Res.*, 2010, 70(1), 277–287.
- [23] *Peslova, G., Petrak, J., Kuzelova, K., et al.*: Hecpudin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to  $\alpha 2$ -macroglobulin in blood. *Blood*, 2009, 113(24), 6225–6236.
- [24] *Arandjelovic, S., Freed, T. A., Gonias, S. L.*: Growth factor-binding sequence in human alpha2-macroglobulin targets the receptor-binding site in transforming growth factor-beta. *Biochemistry*, 2003, 42(20), 6121–6127.
- [25] *Borth, W.*:  $\alpha 2$ -macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. *FASEB J.*, 1992, 6(15), 3345–3353.
- [26] *Jakab, L.*: Acute pancreatitis: inflammatory response of the body. [Akut pancreatitis: A szervezet inflammatorikus reakciója.] *Orv. Hetil.*, 1996, 137(39), 2141–2147. [Hungarian]
- [27] *Matsuda, T., Hirano, T., Nagasawa, S., et al.*: Identification of  $\alpha 2$ -macroglobulin as a carrier protein for IL-6. *J. Immunol.*, 1989, 142(1), 148–152.
- [28] *Li, M. O., Wan, Y. Y., Sanjabi, S., et al.*: Transforming growth factor- $\beta$  regulation of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2006, 24, 99–146.
- [29] *Border, W. A., Noble, N. A.*: Transforming growth factor  $\beta$  in tissue fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331(19), 1286–1292.
- [30] *Massagué, J.*: TGF- $\beta$  signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.*, 1989, 58, 571–603.
- [31] *Chen, G. Y., Tang, J., Zheng, P., et al.*: CD24 and siglec-10 selectively repress tissue damage induced immune response. *Science*, 2009, 323(5922), 1722–1725.
- [32] *Blobe, G. C., Schiemann, W. P., Lodisch, H. F.*: Role of transforming growth factor- $\beta$  in human disease. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342(18), 1350–1358.
- [33] *Piao, M., Tokunaga, O.*: Significant expression of endoglin (CD105) TGF $\beta$ -1 and TGF $\beta$  R-2 in the atherosclerotic aorta. An immunohistological study. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2006, 13(2), 82–89.
- [34] *Grainger, D. J.*: Transforming growth factor  $\beta$  and atherosclerosis. So far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24(3), 399–404.
- [35] *Csernok, E., Szymkowiak, C. H., Mistry, N., et al.*: Transforming growth factor-beta (TGF-beta) expression and interaction with proteinase 3 (PR3) in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 105(1), 104–111.
- [36] *Friedman, S. L.*: The cellular basis of hepatic fibrosis – Mechanisms and treatment strategies. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328(25), 1828–1835.

(Jakab Lajos dr.,  
Budapest, Kútvolgyi út 4., 1125  
e-mail: nagy.szilvia1@med.semmelweis-univ.hu)

Biete wegen eines bestehenden ungarischen Patientenanteils der Praxis zum 01.01.2015 Arbeitsplatz für Facharzt für Allgemeinmedizin (m/w) mit guten Deutschkenntnissen mit Option der Übernahme eines Praxisanteils nach drei Jahren, Anfangsgehalt 6.000 €, steigerbar, geregelte Arbeitszeit und Notdienst, erstklassige Praxisstruktur und Infrastruktur, auch Teilzeit möglich.

Bei Vorliegen einer anderen Facharztqualifikation aus der direkten Patientenversorgung (Chirurgie, Anästhesie etc.) oder mindestens dreijähriger Weiterbildungszeit in Innerer Medizin auch Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin (m/w) möglich für Weiterbildungszeit von 2 Jahren mit Einstiegsgehalt 5.000 €, ebenfalls auch Teilzeit (mindestens 75%) möglich, dann entsprechend längere Weiterbildungszeit.

Hilfe bei Wohnungssuche und Anerkennung ungarischer Abschlüsse selbstverständlich möglich.  
Interessenten unter Angabe der Qualifikation an [info@allgemeinmedizin-knittingen.de](mailto:info@allgemeinmedizin-knittingen.de)