

Imunológia 12

Transplantačná imunológia

Nahradenie tkanív alebo orgánov – najväčšie prekážky

- infekcie
- genetická nezhoda
- pochopenie imunitných procesov
- lieky na potlačenie imunitnej reakcie

- Implantát – nebiologický materiál,
- transplantát – biologický materiál, orgán prenesený na iné miesto
- štep – transplantovaný orgán, tkanivo

Transplantačná imunológia

Odpoveď na antigény

Histokompatibilné antigény – antigény na tkanivách a bunkách, na základe zhody s nimi je štep prijatý alebo odmietnutý

Hlavné histokompatibilné antigény - MHC – antigény, ktoré vyvolajú veľmi silnú imunitnú odpoveď

MHC komplex – Skupina génov na 6. chromozóme, ktoré kódujú MHC antigény

HLA – human leukocyte antigens – MHC kódujúci antigény človeka, po prvýkrát detekované na Leu.

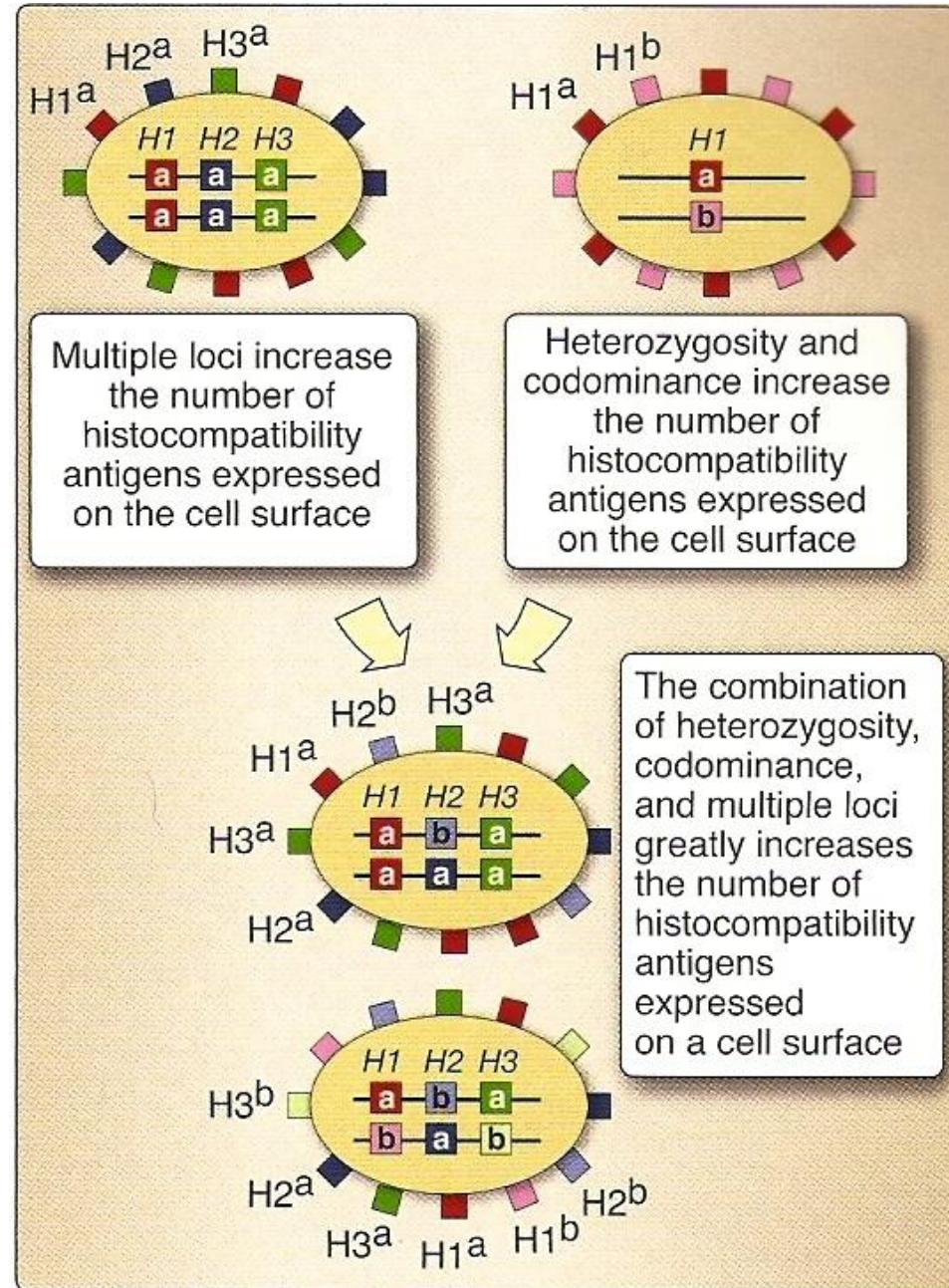
Genetické základy transplantácie

- 20.storočie – Loeb, Tyzzar, Little – identifikovali genetický základ
- **Genetická zhoda**/nezhoda – určujú pravdepodobnosť úspechu
- Príjemcov IS rozpoznáva molekuly (geneticky kódované) – **histokompatibilné antigény** – na povrchu darcových buniek. – odpoveď je paralelná reakcii proti infikujúcemu agensu

histokompatibilné gény kódujú histokompatibilné antigény

- viac ako 100 lokusov
- medzi nimi MHC komplex – kódujúci molekuly MHC I a II
- Produkty týchto génov sú obvykle vyjadrené **kodominantne** – prejavia sa či už sú prítomné v jednej kópii (heterozygot, hemizygot) alebo dvoch (homozygot)
- ostatné non MHC antigény nie sú tak jednoznačné, zahŕňajú veľký počet génov roztrúsených po chromozómoch vrátane lokalizácie na X alebo Y

- **MHC I a II**
 - **Kodominancia**
 - **Heterozygocia**
 - **Viacpočetné lokusy**
- zvyšujú počet histokompatibilitných antigénov vyjadrených na povrchu bunky



Prezentácia antigénu

- Akýkoľvek peptidový fragment – vytvorený v cytoplasme, alebo z fagocytovanej bunky – je vynesенý na povrch a prezentovaný prostredníctvom MHC I alebo II molekuly a slúži ako antigén histokompatibility.
- Rozdiel je, že antigén pri transplantácii nie je infekčným agensom

Kategórie transplantátov

- podľa lokalizácie alebo genetického vzťahu

Umiestnenie

- Orthotopické štep
- Heterotopické štep – obvykle pri technických problémoch

Vzťah darca – príjemca

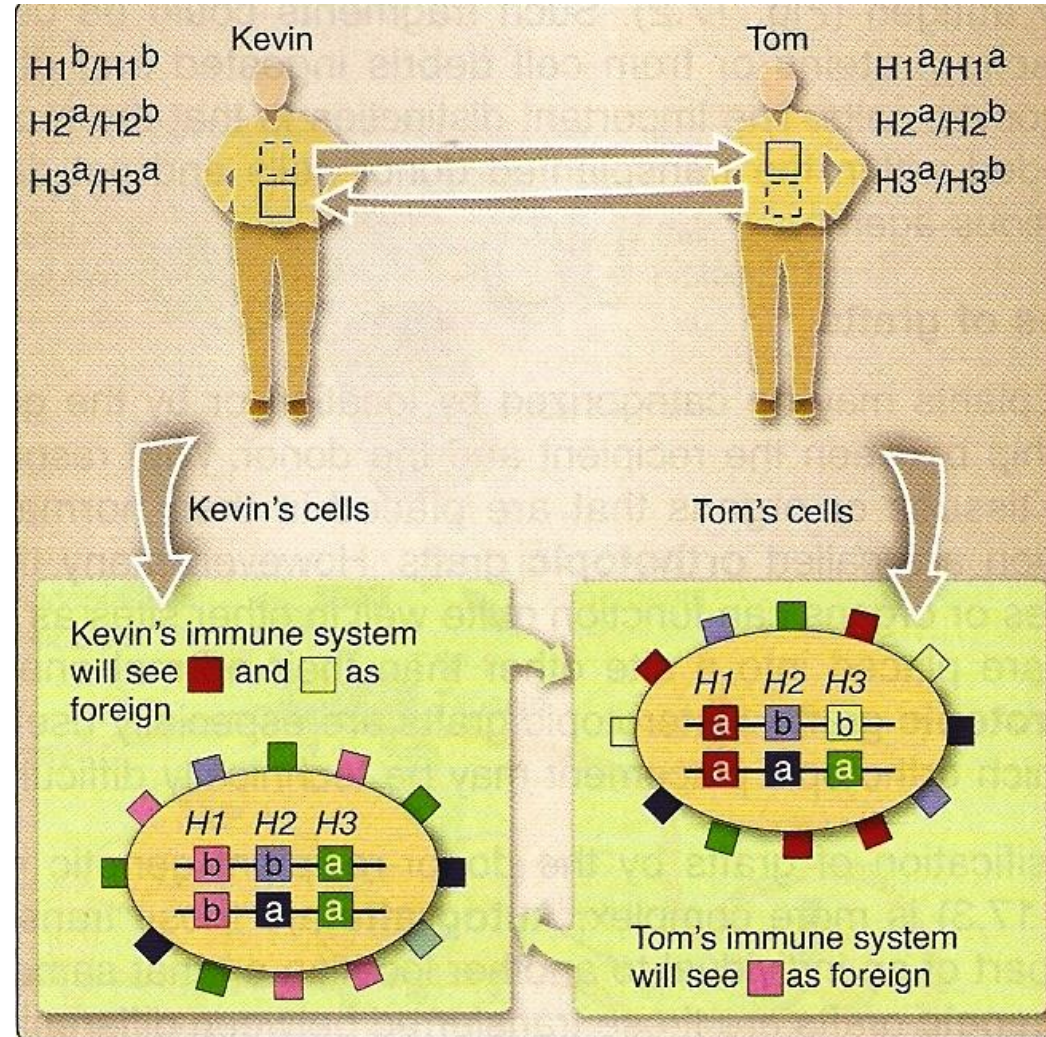
- autotransplantát – ten istý jedinec (syngeneický – pri geneticky identických jedincoch)
- allotransplantát – geneticky odlišní jedinci rovnakého druhu
- xenotransplantát – jedinci odlišného druhu (prasa/človek)

Terminológia

- Xenotransplantácia –(heterológna) – medzi rôznymi druhmi, dočasná transplantácia kože
- Allograftácia – medzi dvoma členmi toho istého druh s rôznou genetickou výbavou
- Izograftácia – transplantácia medzi členmi toho istého druhu s rovnakou genetickou výbavou.
- Autograftácia – vlastné tkanivo - autotransfúzia

Zákony transplantácie

Závisia na individuálnej kombinácii genetickej odlišnosti alebo zhode medzi darcom a príjemcom

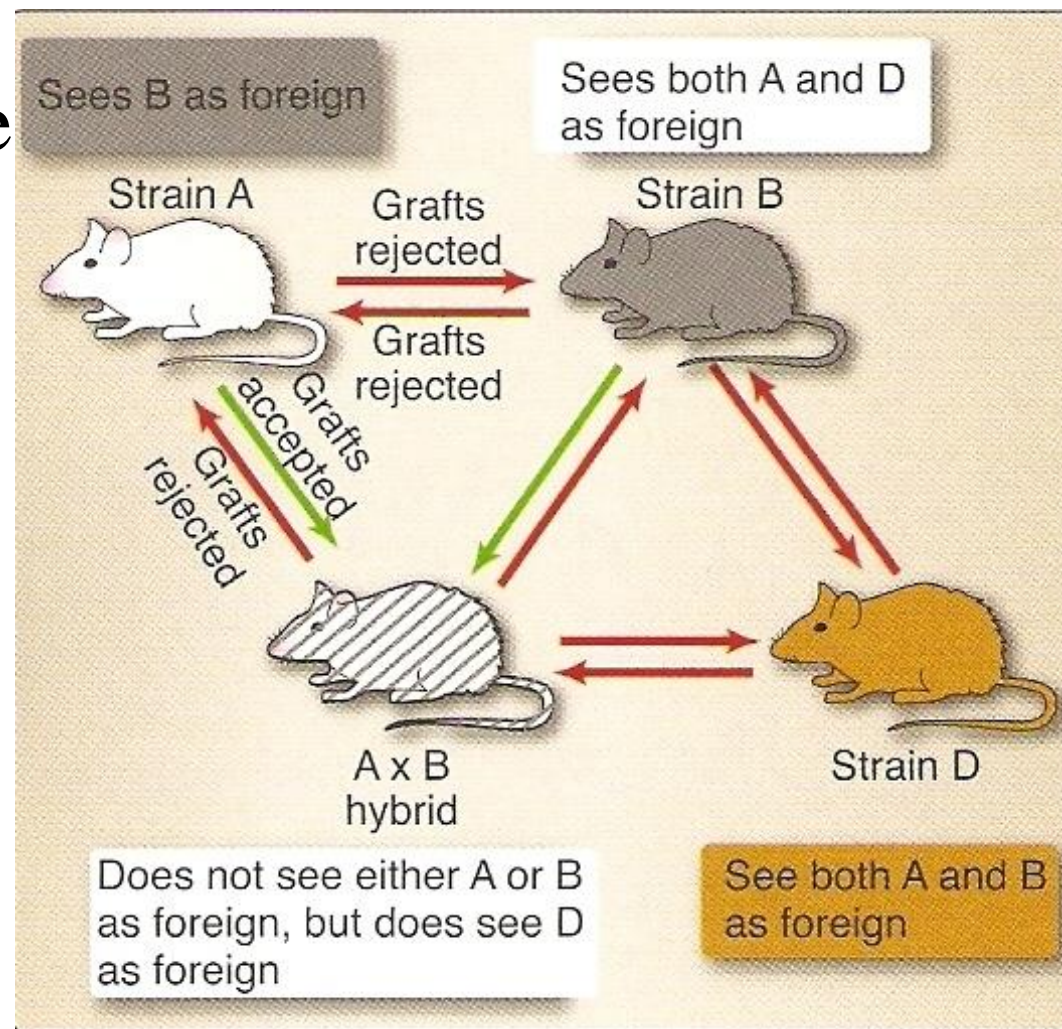


Imbredné jedince - experiment

- Myši párené v súrodeneckých líniách v 20 a viac následných generácií – 99% zhoda genetického materiálu.
- Sledovanie dedičnosti znakov – na určenie zákonov dedičnosti:
- Hostiteľ môže rozpoznať ako cudzie a vytvoriť reakciu na každý histokompatibilný antigén, ktorý nie je kódovaný jeho vlastnými bunkami

Heterozygot neodmietne
štep od homozygotného
rodiča.

Homozygotný rodič
odmientnd štep od
heterozygotného darcu



MHC I alebo II molekuly sú polymorfné
odlišujú sa aj od non MHC lokusov

Reakcia odhojenia

- **Hyperakútna** – minúty až hodiny – pri existencii preformovaných protilátok proti donorovi a komplementu.
- **Zrýchlená** – dni - reaktivácia senzibilizovaných T lymfocytov pri 2. transplantácii
- **Akútna** – dni a týždne – primárna aktivácia T buniek
- **Chronická** - náhle odhojenie spôsobené infekciou alebo stratou tolerancie

Odvrhnutie tkaniva – neprijatie

Príjemca rozpozná cudzorodé antigény 2 spôsobmi

- **priamo** : darcové APC a príjemcové T bunky

Ak sú niektoré MHC I molekuly darcu rovnaké ako príjemcu. APC darcu prezentuje cez MHC I peptidy a tie sa napoja na T CD8⁺ príjemcu.

APC darcu spracuje bunkové zbytky darcu a prezentuje ich cez MHC II príjemcovým T CD4⁺

- **nepriamo**: príjemcové APC a príjemcové T bunky

APC príjemcu spracujú a prezentujú peptidové fragmenty z darcovskej bunky (jeho antigény) a prezentujú ich T bunkám príjemcu

Terminológia

- HvG reakcia – host versus graft

imunokompetentný príjemca rozpozná cudzorodé antigény transplantovaného tkaniva a reaguje mechanizmami, ktoré vedú k odmietnutiu transplantátu

Prežívanie stúpa v smere xeno, allo, iso, auto.

Uplatňuje sa

- zhoda v MajorHC antigénoch, ale aj v minorHC.
- imunologická pamäť a sekundárna odpoveď.

Druhá transplantácia s rovnakými MHC vyvolá rýchlejšiu rejekciu.

Terminológia

- GvH reakcia – graft versus host

Imunosuprimovaný príjemca dostane imunokompetentné lymfoidné bunky darcu, ktoré rozpoznajú cudzie antigény hostiteľa a spôsobia poškodenie.

Príznakmi sú hnačka, erytém, strata na váhe, nevoľnosť, teplota, bolesti kĺbov...)

Typy odvrhnutia

- Chronické – pomalé, transplantové tkanivo vytvorilo cievne spojenie a fungovalo týždne aj roky. Transplantát je nahradený i.c tkanivom a jazvou. Obvykle pri nezhode v non-MHC génoch.
- Akútne – vytvorené cievne spojenie. Po 2- 4 týždňoch. Edematózne a zapálené tkanivo štepu, mononukleárny infiltrát, deštrukcia. Pri rozdieloch MHC I lokusoch
- Hyperakútne – skôr ako sa vytvorilo cievne spojenie, niekoľko dní. Proti cievnemu systému štepu – účasť C', NK buniek, existujúcich Ab.

Sekundárne odhojenie

- Pokusy na opakovanú transplantáciu – obvykle urýchlené odhojenie.
- Pri prvej reakcii T a B lymfocyty mohli vytvoriť pamäťové bunky pre sekundárnu odpoveď proti histokompatibilitným antigénom
- Výrazná pri reakcii HvG hostiteľ proti štepu

Typy imunitných odpovedí – rôzne, takmer všetky môžu byť prítomné

- **Prirodzené protilátky:** ABO antigény – transfúzie., sú typu IgM, vytvorené proti Mi a skrížene reagujúce
- **Získané protilátky:** aktivácia B buniek a tvorba plazmatických bb a Ig proti štepu. Potreba dlhej expozície. Častejšie účinné pri sekundárnej transplantácii (obsahuje niektoré rovnaké Ag) => ADCC, C', opsonizácia
- **DTH – CTL** – rozpoznanie cudzím pMHC I aj II
Aktivácia C' -
- **NK bunky** – nerozpoznajú dostatok MHC I na transplantáte, ktoré by ich zastavili => zničenie štepu

Ovplyvnenie terapiou

- Základná podmienka – čo najidentickejšia genetická zhoda
- Vo väčšine prípadov neexistuje
- 2 spôsoby ovplyvnenia:
 - **špecifická imunotolerancia** – experimentálna, u ľudí neoužívaná
 - **imunopresia** – celotelové ožarovanie, chemoterapia, nežiadúce účinky (oportúnne infekcie)., protilátky proti povrchovým molekulám imunokompetentných buniek (APC, ly, anti MHC I a II molekuly, anti CD4, CD8 molekulám)

Príklady imunopresív

Agent	Affected Cells	Mode of Action
Azathioprine	Multiple cell types	Inhibition of nucleotide synthesis
Corticosteroids (e.g., prednisone)	Multiple cell types	Inhibition of transcription for numerous cytokines and other products involved in inflammation
Cyclophosphamide	Multiple cell types	Inhibition of nucleotide synthesis
Cyclosporine	Lymphocytes	Inhibition of transcription for multiple cytokines (e.g., IL-2, IL-4)
Mycophenolate mofetil	Lymphocytes	Inhibition of lymphocyte nucleotide synthesis and proliferation
Sirolimus (rapamycin)	T cells	Inhibition of some signal transduction induced by cytokines (e.g., IL-2)
Tacrolimus (FK506)	T cells	Inhibition of gene transcription in lymphocytes, inactivation of calcineurin
Irradiation	Many cell types	Induction of DNA damage, especially in rapidly proliferating cells
Antibodies against lymphocytes or against T cells	Lymphocytes, T cells	Destruction or inhibition of lymphocytes or lymphocyte subsets
Anti-CD4 antibodies, anti-CD8 antibodies	CD4 ⁺ T cells, CD8 ⁺ T cells	Interference with TCR binding
Anti-MHC I/II antibodies	Antigen-presenting cells	Interference with antigen presentation and T cell activation by blocking

Možnosti ovplyvnenia prežívania transplantátov

- Výber darcu
 - MHC identita s príjemcom – identické dvojča, HLA rovnaký príbuzný (95-100%), pri identite 1 haplotypu musia byť zhodné D oblasti.....
 - Vždy musí byť AB0 kompatibilita
- Príprava príjemca
 - skríning na anti HLA protilátky donor špecifické – musia byť negatívne,
 - pacient bez infekcie a hypertenzie.
 - 1-5 transfúzií 100-200 ml plnej krvi zlepšuje prežívanie štepu
- + imunosupresívna terapia (cyclosporín – inhibícia IL2 syntézu, blokáda T bb proliferácia), celotelové ožiarenie

Transfúzia krvi

- Krv = ery, leu, Len Ery majú viac ako 400 typov antigénov – väčšia bez klinického významu

AB0: povrchové štruktúry na ery a niektorých endotelových a epitelových bb.- syntéza kódovaná na H (2alely – pre produkciu H substancie) (HH,Hh,hh) a AB0 lokusoch (antigény rozpoznávané prirodzenými protilátkami IgM)

Transfúzia krvi

Rh: antigén na povrchu ery: Rh- exponovaný Rh+ krvi vytvorí IgG protilátky.

Rh incompatibilita tehotných

(DD, Dd, = Rh+., dd = Rh-)

Rh-matka môže mať Rh+plod a vytvára antiRh IgG

- 1.tehotenstvo – bez komplikácii, málo IgG
- 2. a ďalšie tehotenstvo (alebo potrat) – protilátky rýchlo narastajú a kolujú v cirkulácii aj plodu (Rh+ vs. anti Rh IgG) => hemolytická anémia novorodencov – aktivácia C', reaktívne uvoľňovanie nezrelých erytroblastov - erythroblastosis fetalis

Prevenca: antiRh protilátky po 12.týždni tehotenstva, alebo po potrate či pôrode príp.transfúzii Rh-žene

Transplantácia kostnej drene

- Kostná dreň obsahuje kmeňové bunky pre celý krvetvorný systém – zdroj pre pacientov s deficitom buniek (ale aj riziko).
- Transplantácia imunokompetentných buniek do imunodeficitného príjemcu
- GvH odmietnutie
- Príprava kostnej drene – odstránením T buniek pred transplantáciou. Bunky KD podstúpia pozit a negat selekciu v týmuse recipienta
- Obdobie do vytvorenia funkčného systému – riziko oportúnnych infekcií.

Imunologicky privilegované miesta

- aj allo či xeno transplantácie

Oko – vnútroočná tekutina prednej komory – výživa oka bez vaskulatúry, inhibícia apoptózy = transplantácia rohovky

Lumen testes – uzatvorené pred vývojom im. systému – spermatogónia nie je rozpoznaná ako vlastná

Mozog – hematoencefalická bariéra – obmedzená výmena buniek a molekúl + imunitné mechanizmy brániace reakcii

Placenta – existencia cudzích histokompatibilných antigénov bez útoku materskej imunity.

Zdroj tkanív

Ľudské tkanivá a orgány

- Darcovia živí – mŕtvi
- Kmeňové bunky – dospelé, embryonálne, vlastné, fetálne
- Etické a právne otázky

Xenotransplantáty

MHC komplex

skupina génov na 6 chromozóme

- MHC I: komplex génov pre MHC I na chromozóme má 3 hlavné miesta – locus B,C a A ktoré kódujú alfa reťazec.

MHCI v spolupráci s B2 mikroglobulínom umožní vyjadrenie antigénu na povrchu bunky.

(Pacienti s defektom B2mikroglobulínu) nevyjadrujú MHC I antigény a majú deficit funkcie cytotoxických T bb.)

- MHC II: má tiež 3 miesta DP, DQ a DR, každý kóduje jeden alfa a niekoľko beta reťazcov, ktoré vytvárajú MHC II antigény.

HLA špecificita sa určuje písmenom locusu a číslom (A1, B5...)

Dedičnosť MHC génov

- MHC sa dedí ako skupina – 1 haplotyp od 1 rodiča obsahujúci 3 triedy I (B,C,A) a 3 triedy II(DP, DQ, DR)
- Heterozygot bude mať 6 špecifických tried I, ale viac špecificít DR (imunogenetika)
- Výskyt crossing over rekombinácii v 2 rodičovských chromozómoch je príčinou veľkej heterogenicity
- MHC antigény sa prejavia na povrchu buniek – kodominantne – na tej istej bunke sa prejavia gény obidvoch rodičov (MHC I na všetkých jadrových a doštičkách, MHC II na B lymfo, makrofágoch