

Transplantační imunologie

„Transplantace“ (sv. Kosma a Damián), 3. století n.l.



Transplantace

- přenosy tkání nebo orgánů
- nahrazují nefunkční tkáň nebo orgán příjemce zdravým ekvivalentem
- zásadní úloha imunitních pochodů

Typy transplantací

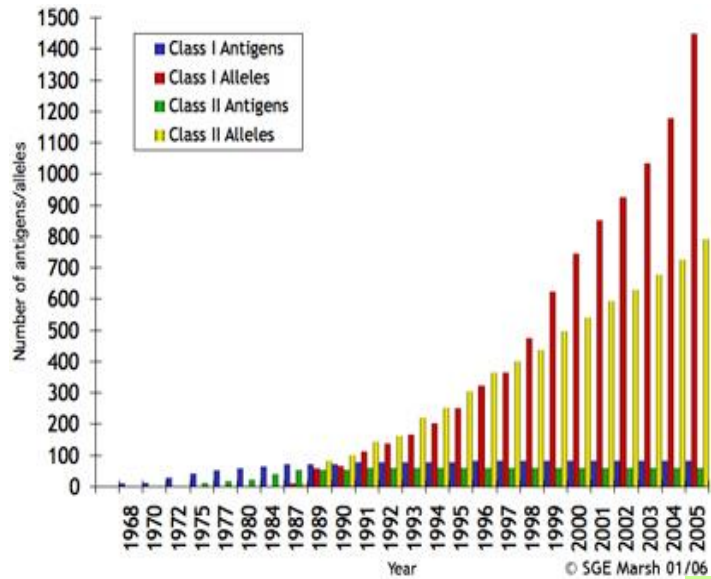
- Dle vztahu a dárce a příjemce
 - autologní
 - alogenní
 - syngenní
 - xenogenní

Dle charakteru transplantátu (štěpu)

- orgánové - ledvina, srdce, plíce, pankreas, játra, - rohovka
- tkáňové - kostní dřeň (kmenové buňky krvetvorby), kožní štěpy

HLA a transplantace

- Shoda mezi dárce a příjemcem štěpu v HLA znacích
 - snížení výskytu komplikací
 - vyšší úspěšnost transplantací
 - delší přežívání pacientů i transplantátů
 - zvýšení kvality života pacientů po transplantaci
- Imunitně zprostředkované komplikace transplantace
 - rejekce štěpu
 - reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)



2010

Numbers of HLA Alleles

HLA Class I Alleles 3,411

HLA Class II Alleles 1,222

HLA Alleles 4,633

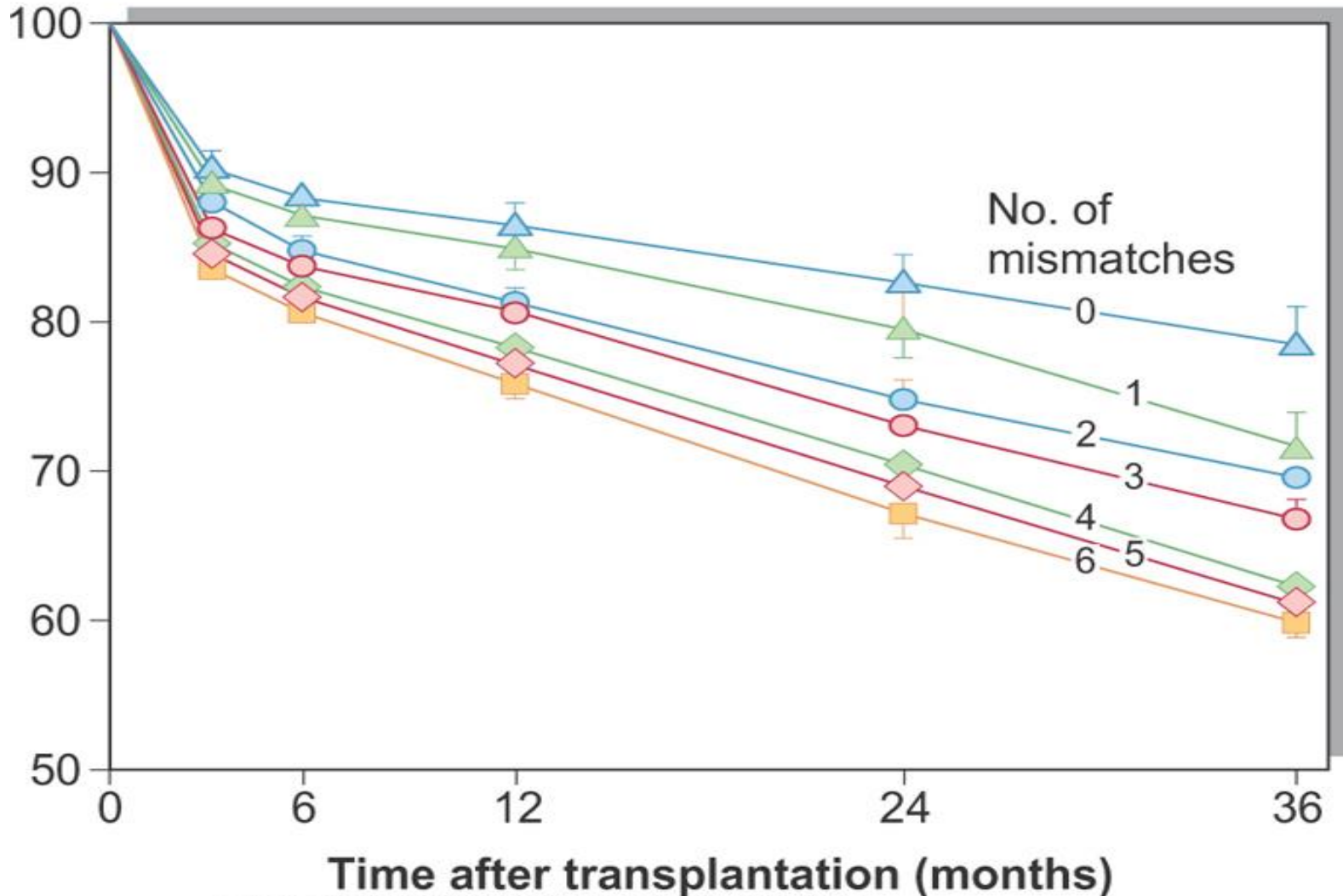
Other non-HLA Alleles 110

Transplantace – vyšetření příjemce štěpu

- Určení krevní skupiny AB0
 - transplantace orgánů
- Typizace HLA I (A, B, C), HLA II (DR, DQ)
 - Tx ledvin (A, B, DR – nízké rozlišení)
 - HSCT (A, B, C, DR, DQ – vysoké rozlišení)
- Preformované aloprotilátky (panel reactive antibody)
- „Crossmatching“ – přítomnost preformovaných protilátek specifických pro potenciálního donora

Vliv počtu neshod v HLA systému mezi dárce

Graft-survival rate
(% total grafts)



Odvržení – rejekce štěpu

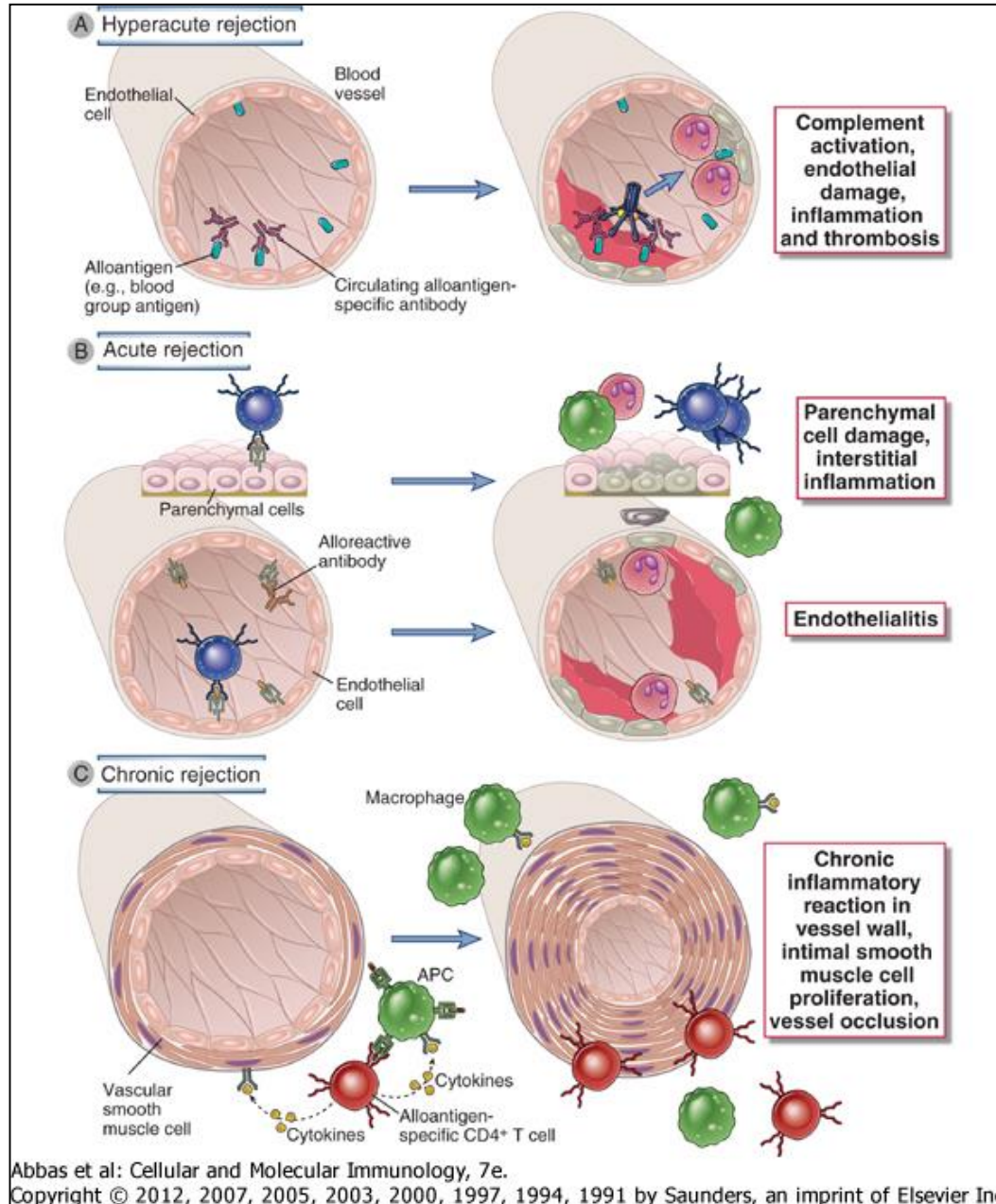
Rejekce **hyperakutní** - během minut- protilátky proti ABO nebo preformované protilátky proti HLA antigenům.

Nyní velmi zřídka. Stav je ireversibilní, je nutné odstranění štěpu.

Rejekce **akutní** – po prvním týdnu - je způsobena efektorovými lymfocyty T příjemce, odpovídajícími na HLA dárce, a protilátkami. Jedná se o častou komplikaci, obvykle zvládnutelnou intenzivní imunosupresí.

Rejekce **chronická** – asi po půl roce- reakce pozdní přecitlivělosti, vedoucí k fibróze, poškození cév a ztrátě funkce štěpu. Jedná se o pomalou, obvykle mnoho let progredující ireversibilní ztrátu funkce transplantovaného orgánu.

Mechanizmy rejekce štěpu



Transplantace hematopoetických buněk

- Užívá se buď kostní dřeň nebo izolované periferní CD34+ kmenové buňky
- Indikace:
 - Maligní nádory (leukémie, lymfomy neuroblastom...)
 - Selhání kostní dřeně
 - Primární imunodeficiency

Reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host reaction, GvHR)

- Makulopapulární exantém, generalizovaná erythrodermie, puchýře, deskvamace
- Hepatopatie, zvýšení koncentrace bilirubinu v séru
- Průjem, velké bolesti břicha, ileus

Imunosupresivní léčba

Chronická reakce štěpu proti hostiteli (GvHR) *orální manifestace*

Ústní dutina bývá postižena u 45% - 83% pacientů s GvHR:

mukokéla

atrofie, periorální fibróza

postižení temporomandibulárního kloubu

otok sliznice

ulcerace

lichenoidní léze

slizniční erytém

pocit suchosti v ústech, bolest, zvýšená citlivost

Imunologická reakce na zubní implantáty

- Prevalence „periimplantatidy“ v souvislosti s titanovými implantáty se odhaduje cca u 20% pacientů.
- Uvádí se úloha titanium oxidu jako faktoru, podílejícího se na biologických komplikacích.
- K vyšetřování reakce hostitele v parodontálních tkáních se využívá analýzy sulkulární tekutiny, především cytokinů ; především jde o IL-1 beta a TNF alfa, jejichž koncentrace je zvýšena.
- Podobná exprese vybraných biomarkerů implantátů titanu, zirkonia a zdravých zubů patrně odráží individuální zánětlivou reaktivitu pacientů, která není lokálně modifikována implantátem.

(Cionca N et al.: Pro-inflammatory cytokines at zirkonia implants and teeth, A cross-sectional assesment. Clin Oral Invest 2016; 20: 2285 – 2291)

Transfúze krve = transplantace krve

- Transfúze krve – nejčastější druh transplantace v klinické praxi
- Krevní skupiny
 - polysacharidové a peptidové antigeny
 - protilátky
- Inkompatibilita krve v těhotenství
- Komplikace transfúze

Polysacharidové antigeny krevních skupin

- Nejdůležitější je systém **ABO**
- Antigeny mohou být přítomny i v sekretech a na mnoha epiteliálních a endoteliálních buňkách
- „Základní strukturou“ ABO antigenů je substance H; velmi řídké se vyskytuje „bombajský fenotyp“, tj. nepřítomnost H-substance
- **Protilátky** jsou **IgM isotypu**, vyskytují se přirozeně

Polysacharidové antigeny systému ABO

0: ceramid-Glu - Gal - GluNAc - Gal
|
Fuc

A: ceramid-Glu - Gal - GluNAc - Gal - **GalNAc**
|
Fuc

B: ceramid-Glu - Gal - GluNAc - Gal - **Gal**
|
Fuc

Přirozené isohemaglutininy (IgM)

Krevní skupina A: isohemaglutininy anti-B

Krevní skupina B: isohemaglutininy anti-A,

Krevní skupina 0: isohemaglutininy anti-A, anti-B

Krevní skupina AB: isohemaglutininy anti-A ani anti-B
nejsou přítomny

- **Křížová zkouška** (cross-match test):
sérum příjemce + erytrocyty dárce

Bílkovinné antigeny krevních skupin

- Nejdůležitější je systém Rh
- Protilátky jsou IgG isotypu, objevují se pouze po antigenním stimulu

Malé krevní skupiny

- **System MNS**
 - silně glykosylované proteiny (glycophoriny) nesou antigeny M, N, S, s
 - protilátky IgG i IgM (podle cílového antigenu)
- **System Duffy**
 - glykoprotein, nejvýznamnější antigeny jsou Fy^a a Fy^b
 - protilátky IgG
- **System Kell**
 - glykoprotein, nejvýznamnější je K antigen
 - protilátky IgG
 - třetí nejčastější příčina hemolytické reakce novorozenců
- **System Lewis**
 - antigeny Le^a a Le^b jsou součástí antigenů ABO systému
 - protilátky IgM

Inkompatibilita v Rh systému mezi matkou a plodem

- senzitivace Rh- matek plodem Rh+
- v následné graviditě protilátky proti Rh (IgG), přestupují přes placentu
- hemolytický účinek (+ C-systém, fagocyty, buňky K): erythroblastosis fetalis
- Dg: Coombsův antiglobulinový test (přímý, nepřímý)
- Profylaxe: anti Rh sérum do 72 hod. po porodu (abortu...)

Transfúze krve - komplikace

Po převodu krve **neslučitelné v systému AB0** dochází k **hemolytické reakci**, která je způsobena intravaskulární destrukcí červených krvinek protilátkami příjemce

Příznaky: Bolesti na hrudi, v zádech, dušnost, neklid, horečka s třesavkou, zvracení, hypotenze, šokový stav. Přežije-li nemocný šokový stav, objeví se do 24 hod. žloutenka, selhání ledvin, krvácení z diseminované intravaskulární koagulace, trombocytopenie a fibrinolýzy

Transfúze krve - komplikace

- Reakce **vyvolané protilátkami proti leukocytům a trombocytům** - asi u 1/3 nemocných s těmito protilátkami po opakovaných transfuzích – do 3 hod. po převodu
Příznaky: horečka, třesavka, zimnice, bolesti hlavy, zrudnutí, tlak na hrudi, kašel)
- Alergické reakce - kopřivka, larygospasmus
- Anafylaktoidní reakce – IgA-anti IgA
- Aloimunizace
- Reakce z přetížení oběhu - u zdravého lze převést 1l/za 2-3 hod., přetížení vede k akutnímu srdečnímu selhání