

# Transplantační imunologie

## Historie

Experimenty na zvířatech už před 100 lety

1902 – tr. ledviny u psa

1952 – tr. ledviny u člověka

1963 – tr. jater

1967 – tr. Srdce

1968 – tr. kostní dřeně

V ČR:

1961 – tr. ledviny

1983 – játra

1986 – rozvoj transplantačního programu



## Christiaan Neethling Barnard (1922 -2001)

**V sobotu jsem byl málo známým jihoafrickým lékařem. V pondělí jsem byl světoznámý.**

Citát z knihy „Druhý dech“ 1994

3. prosince 1967 v nemocnici Groote Schuur v Kapském městě transplantoval srdce *Louisi Washkansky*mu, který měl srdeční vadu a umíral na selhání. Srdce, které mu bylo voperováno, patřilo mladé dívce *Denise Darvallové*, která se stala obětí autonehody. Samotná transplantace byla úspěšná a vyvolala celosvětovou senzaci. Následně se však dostavily komplikace a pacient po 18 dnech zemřel na infekci.

Další pacient byl zubař *Philip Blaiberg* (2. ledna 1968), který žil po operaci 563 dní. V době rehabilitace napsal knihu *Looking at My Heart*.

# Počty transplantací V ČR za rok 2017

Transplantace ledviny – kadaverózní 418

Transplantace ledviny – žijící 51

Transplantace jater 205

Transplantace pankreatu 39, ostrůvky 5

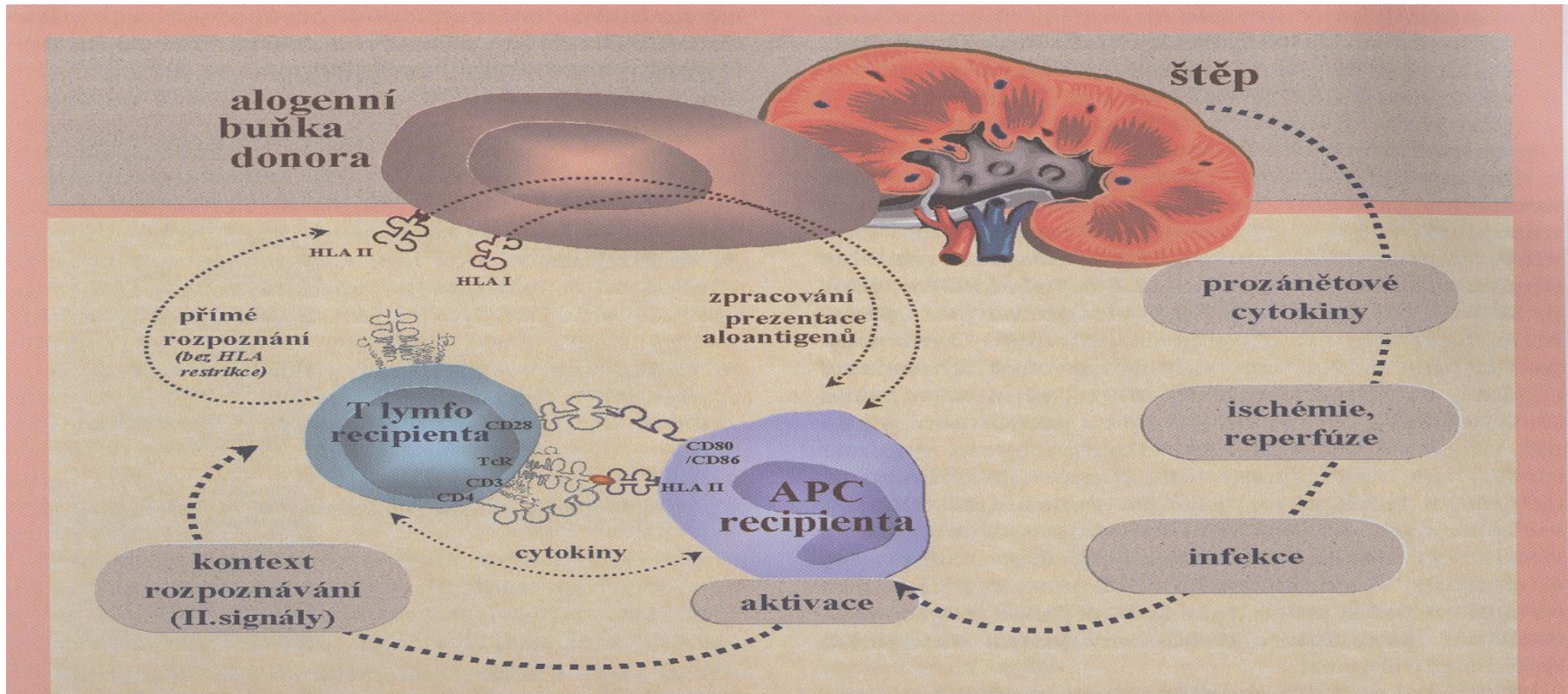
Transplantace srdce 75

Transplantace plic 44

Tenké střevo 5

<http://www.kst.cz/> Koordinační středisko transplantací

# Aloreaktivita při transplantacích solidních orgánů



**Obr. 31.6: Indukční mechanismy aloreaktivit**

Rozhodující pro indukci odhojovací reakce v recipientovi jsou rozdíly ve struktuře molekul HLA. Aloantigeny dárce jsou rozpoznávány T lymfocytárním systémem příjemce buď přímo bez požadavků zpracování v antigen-prezentujících buňkách a bez podílu HLA systému příjemce, nebo jsou aloantigeny standardní cestou zpracovány v antigen-prezentujících buňkách a prezentovány T lymfocytům po vazbě na HLA molekuly příjemce. Rozpoznání aloantigenů prostřednictvím TcR nepostačuje k aktivaci a klonální expanzi aloreaktivních T lymfocytů příjemce. Ta vyžaduje „kontext rozpoznávání“, který je poskytován prostřednictvím cytokinového mikroprostředí a kostimulačních interakcí zajištěných buňkami přirozené imunity.

# Mechanismy rejekce při alo- a xenotransplantacích

REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyperakutní	hodiny	vazba přirozených protilátek aktivace komplementového systému trombóza štěpu
akutní	dny až 90 dnů	reakce vůči HLA molekulám donora (TH1 lymfocyty) alospécifické cytotoxické T-lymfocyty
chronická	100 dnů až roky	zánětová reakce namířená proti endotelovým buňkám štěpu obliterace cévního řečiště fibrotická přestavba parenchymu štěpu dyslipidemie

Obr. 31.7: Členění odhojovacích reakcí alotransplantátů

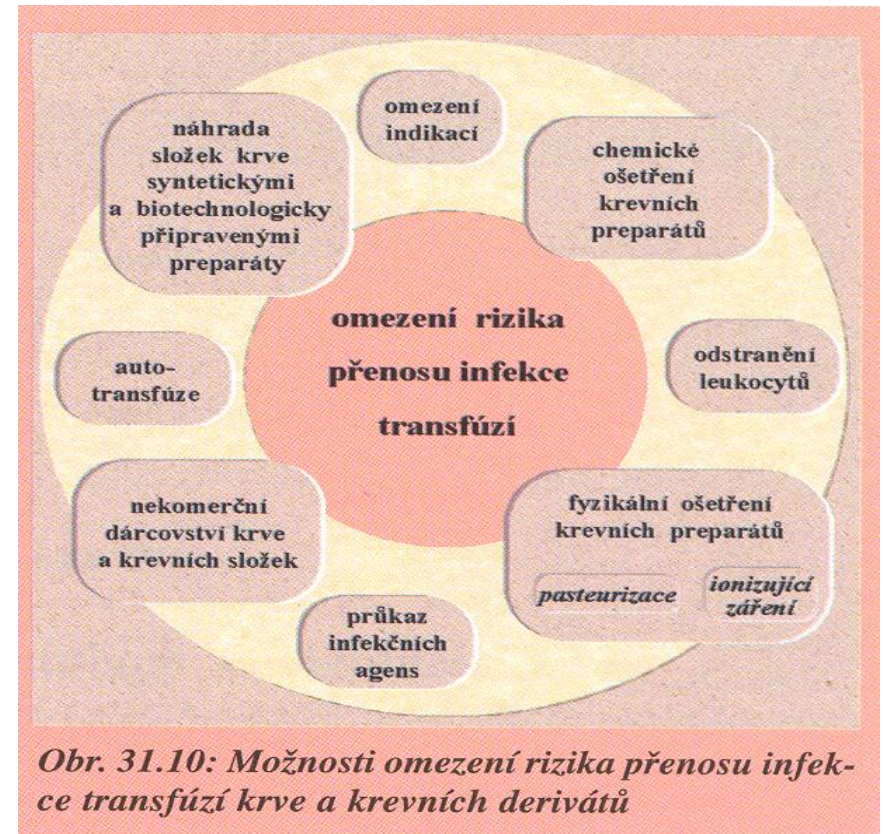
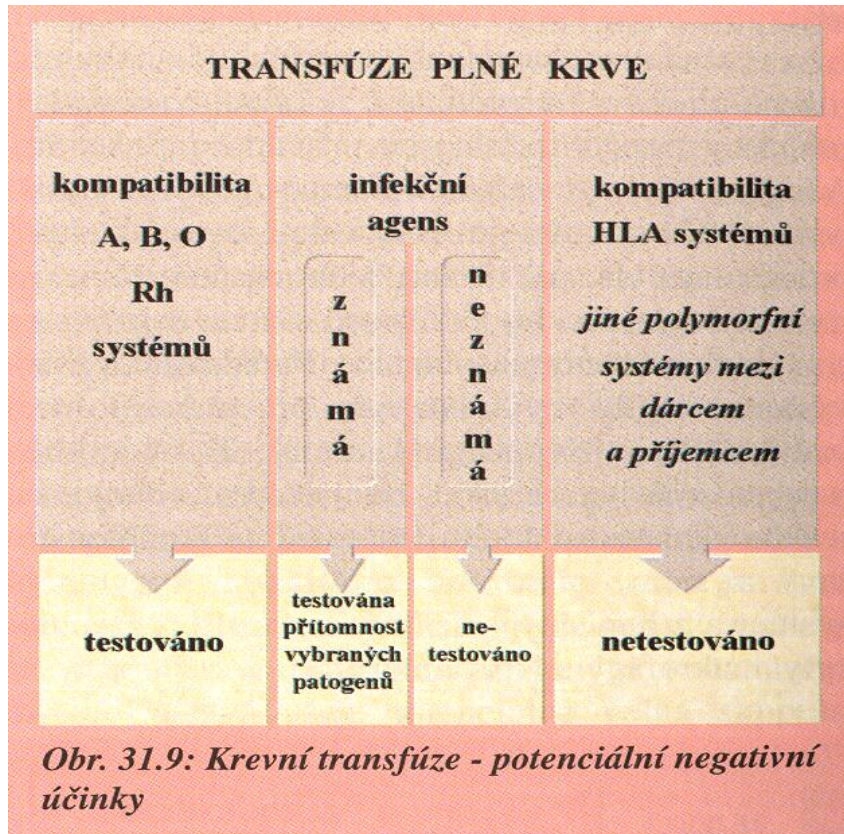
REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyperakutní	minuty hodiny	vazba přirozených protilátek na endotelové buňky lytické působení aktivovaného komplementu imunomodulační účinek sublytického MAC
akutní vaskulární	dny týdny	vazba xenoprotilátek aktivace endotelových buněk prokoagulační podmínky intravaskulární koagulace ischémie
chronická	měsíce	mechanismy imunologické i neimunologické povahy

Obr. 31.8: Členění odhojovacích reakcí xenotransplantátů

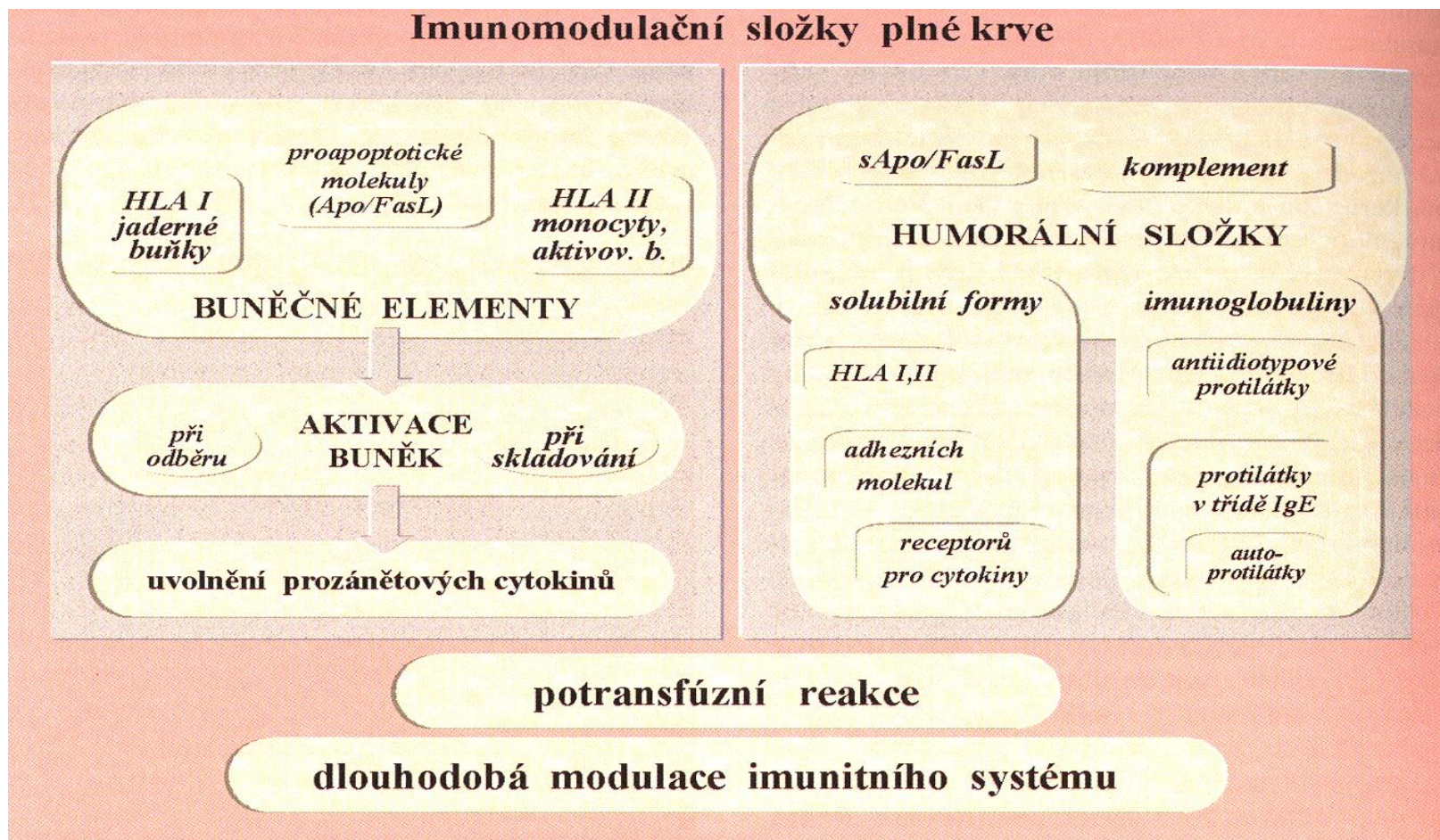
# Transplantace vybraných solidních orgánů

- Ledviny: terminální fáze ledvinného selhání. ABO, HLA I i HLA II se testuje, navíc i stav senzibilizace proti HLA. Hrozí akutní tubulární nekróza a proto nutná dialýza i po operaci.
- Játra: ojedinělá imunologická situace (hepatocyty, žlučové cesty a sérové proteiny dárce, Kupfferovy buňky od příjemce. Schopnost vychytávat protilátky z oběhu – menší riziko rejekce. Testuje se ABO, HLA I.
- Srdce: shoda v ABO, HLA není nutná. Riziko – zrychlený proces aterosklerózy štěpu, neprojevuje se obvyklou bolestí.

# Krevní transfúze

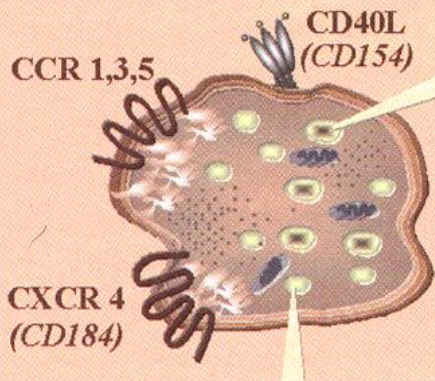


# Imunomodulační působení krevní transfúze





# BIOLOGICKY AKTIVNÍ LÁTKY V GRANULÍCH TROMBOCYTŮ



## denzní granula

ADP: ↑ oxidativní vzplanutí neutrofilů

serotonin: ↑ cévní permeabilita

histamin: ↑ cévní permeabilita  
↑ oxidativní vzplanutí makrofágů

## α-granula

**chemokiny:** PF-4: chemotaxe, aktivace neutrofilů, monocytů, fibroblastů  
MIP-1α: chemotaxe CD8<sup>+</sup> T lymfocytů, uvolnění histaminu z bazofilů, agregace trombocytů  
RANTES: chemotaxe T lymfocytů, monocytů, agregace trombocytů

**růstové faktory:** PDGF: chemotaxe neutrofilů a monocytů, migrace fibroblastů a buněk hladké svaloviny  
VEGF: extravasace plazmatických proteinů → edém  
migrace, proliferace endotelových buněk → angiogeneze  
TGFβ: aktivace, chemotaxe neutrofilů, monocytů, později protizánětlivé působení, stimulace fibroblastů k tvorbě matrix, fibrotické procesy  
FGF: chemotaxe, proliferace fibroblastů, tvorba mezibuněčné hmoty → angiogeneze  
EGF: proliferace, migrace epitelových buněk a fibroblastů, granulace tkání, hojení

**trombocidiny:** antibakteriální peptidy

**imunoglobuliny:** IgG, IgA, IgM, IgE

## ÚLOHA TROMBOCYTŮ V IMUNITNÍ ODPOVĚDI



**prozáněťové mediátory** (serotonin, histamin, ADP)

**eikosanoidy** (TXA<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, 12-HETE )

**chemokiny** (PF-4, MIP-1 $\alpha$ , RANTES)

**růstové faktory** (PDGF $\beta$ , VEGF, TGF $\beta$ )

**cytokiny:** (IL-1 $\beta$ )

**imunoglobuliny:** (IgG, IgA, IgM, IgE)

**trombocidiny**

# Působení erytrocytů na imunitní systém

## ERYTROCITY A IMUNITNÍ SYSTÉM

### pozitivní působení

*neutralizace chemokinů  
CXC, CC prostřednictvím  
DARC (CD234)*

*odstraňování  
komplexů AgAb  
po vazbě na CR1*

*zpomalením pohybu  
leukocytů v kapilárách  
zvyšují jejich adhezi  
na endotel*

### negativní působení

*povrchové molekuly  
jsou receptory pro  
infekční agens*

*umožňují skrytost  
infekčních agens  
před imunitou*

*hemoglobin je zdrojem  
 $Fe^{3+}$  pro bakterie*

# Využití molekulárně biologických metod při testování dárců krve, situace v r. 2016

Sérologické testy – dg. okno	mol. – biol. metody zkrátí okno o:
HIV 2-3 týdny	7 – 9 dnů
HBV 4-6 týdnů	25 – 30 dnů
HCV 2 – 6 měsíců	59 – 65 dnů

Ve světě je testováno 66 -70% dárcovské populace, v Evropě 61%.

V ČR serologické vyšetření HBsAg, anti HCV, anti HIV(+ Ag p24) a syfilis. Rozšíření o další metody – diskuse...riziko...

*Výskyt HCV 10/100 000 obyvatel, 1988 -2015 záchyt 54 HIV+ dárců*

Ročně v ČR 500 000 odběrů – riziko přenosu u virových hepatitid 1: 300 000, u HIV 1 : 500 000.

Riziko lze výrazně snížit zavedením povinné detekce nukleových kyselin minimálně uvedených tří původců (HCV, HBV, HIV).

Dnes provádí TTO FN Brno a OHKT ÚVN Praha.

<http://www.fnbrno.cz/nemocnice-bohunice/transfuzni-a-tkanove-oddeleni/laboratorni-prirucka/t4556>