

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 2021

Transplantace ledviny – kadaverózní: 456

Transplantace ledviny – žijící: 42

Transplantace jater 185

Transplantace pankreatu 39

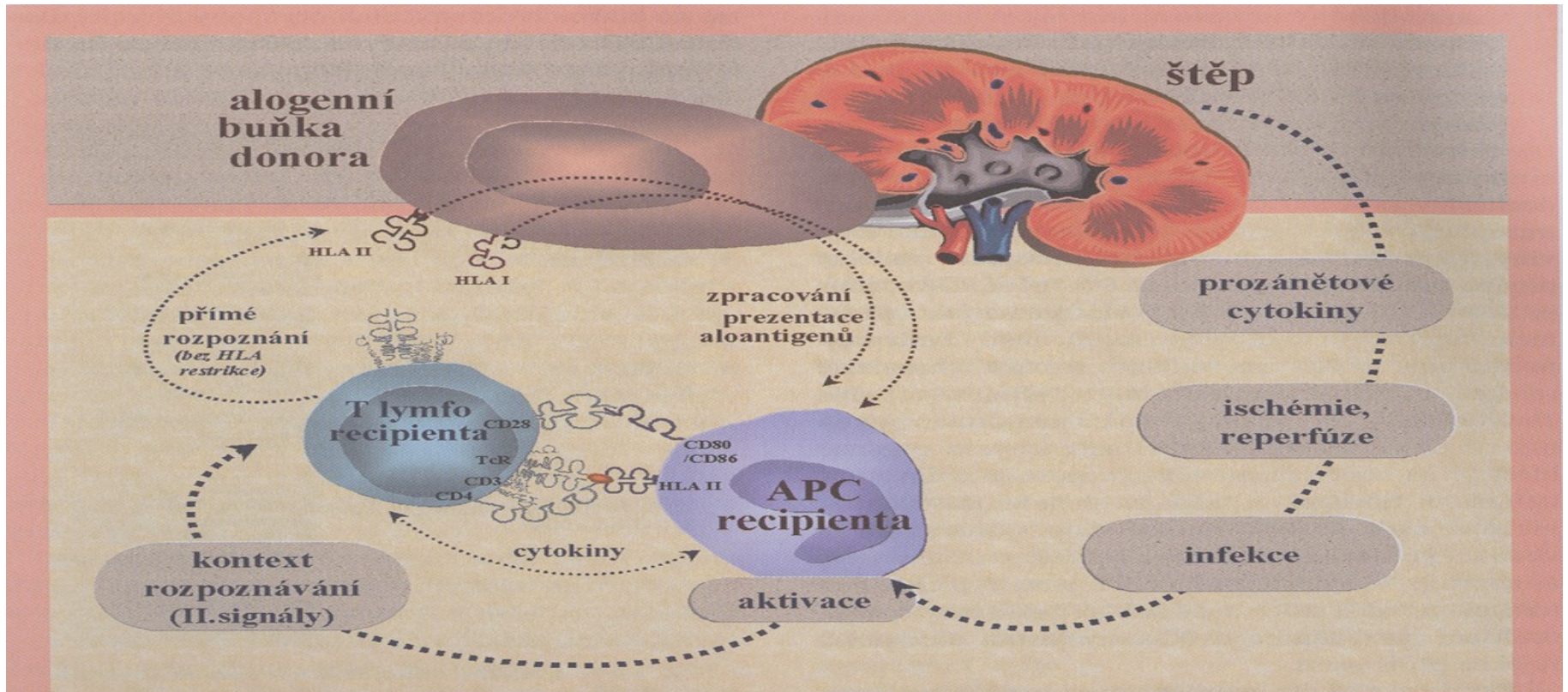
Transplantace srdce 74

Transplantace plic 52

Tenké střevo 3

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

Aloreaktivita při transplantacích solidních orgánů

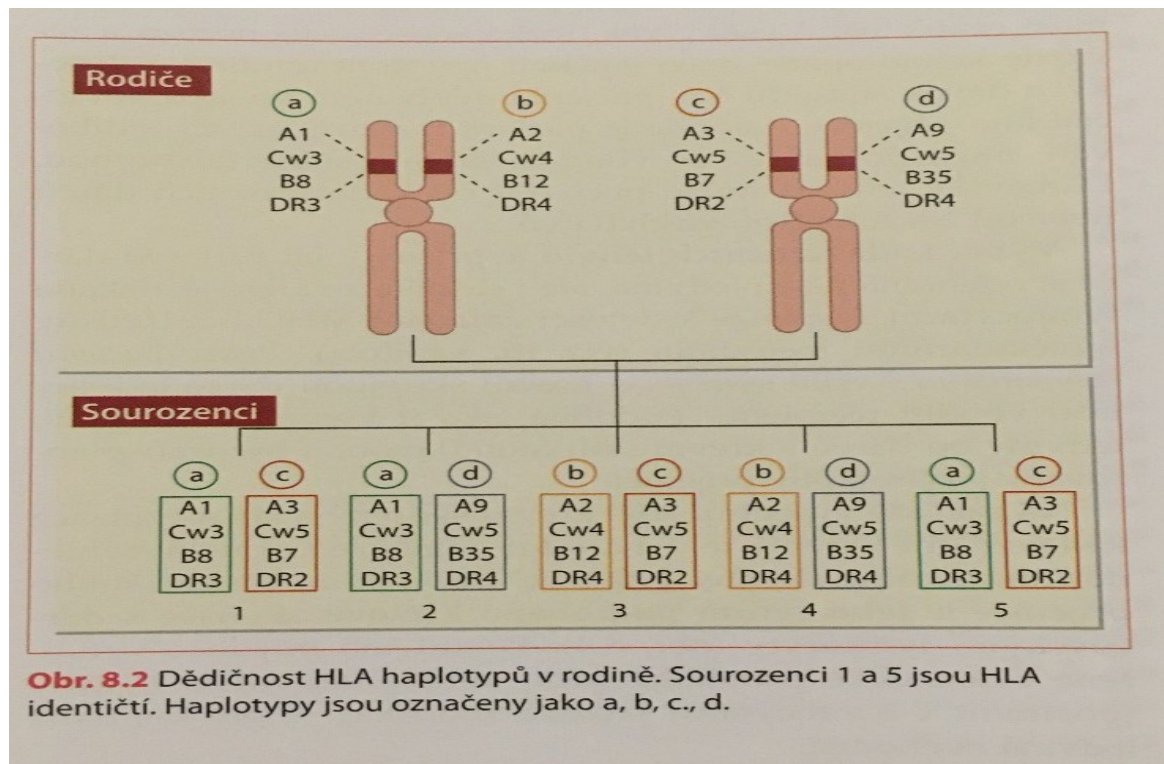


Obr. 31.6: Indukční mechanismy aloreaktivit

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.

HLA antigeny

- krátké raménko 6. chromosomu, lokusy A, B, C ...HLA I. třídy, lokus D...HLA II. třídy
- celá oblast se dědí v bloku jako tzv. haplotyp
- sourozenci mají 25 % šanci že budou HLA identičtí



Mechanismy rejekce při alo- a xenotransplantacích

REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyper-akutní	<i>hodiny</i>	vazba přirozených protilátek aktivace komplementového systému trombóza štěpu
akutní	<i>dny až 90 dnů</i>	reakce vůči HLA molekulám donora (<i>TH1 lymfocyty</i>) alospécifické cytotoxické T-lymfocyty
chronická	<i>100 dnů až roky</i>	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
hyper-akutní	<i>minuty hodiny</i>	vazba přirozených protilátek na endotelové buňky lytické působení aktivovaného komplementu imunomodulační účinek sublytického MAC
akutní vaskulární	<i>dny týdny</i>	vazba xenoprotilátek aktivace endotelových buněk prokoagulační podmínky intravaskulární koagulace ischémie
chronická	<i>měsíce</i>	mechanismy imunologické i neimunologické povahy

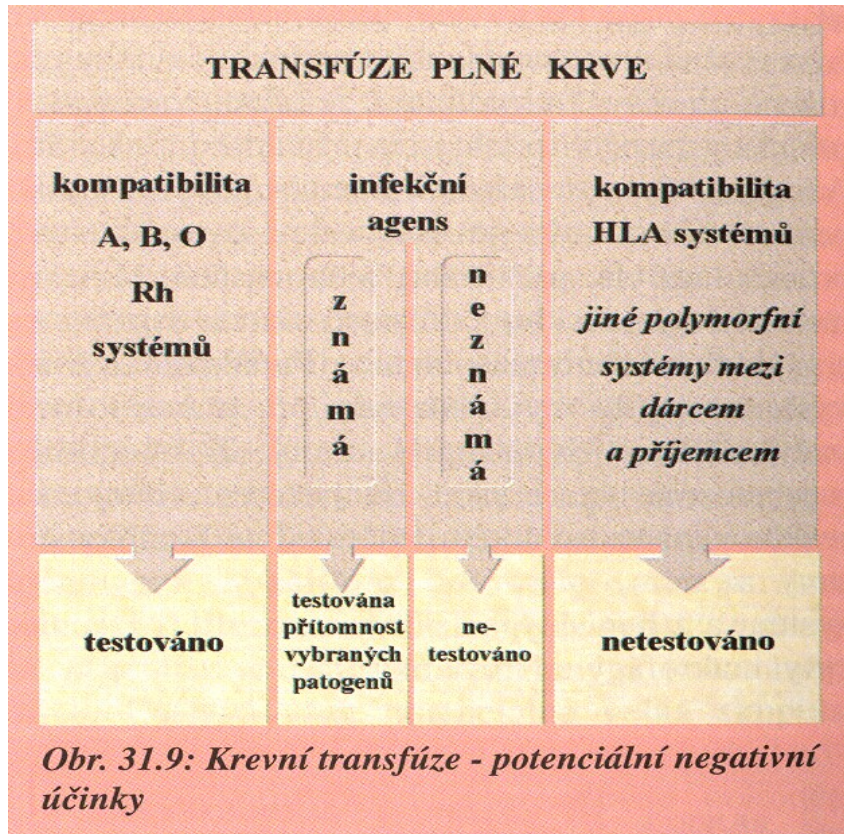
Obr. 31.8: Členění odhojovacích reakcí xenotransplantátů

Transplantace vybraných solidních orgánů

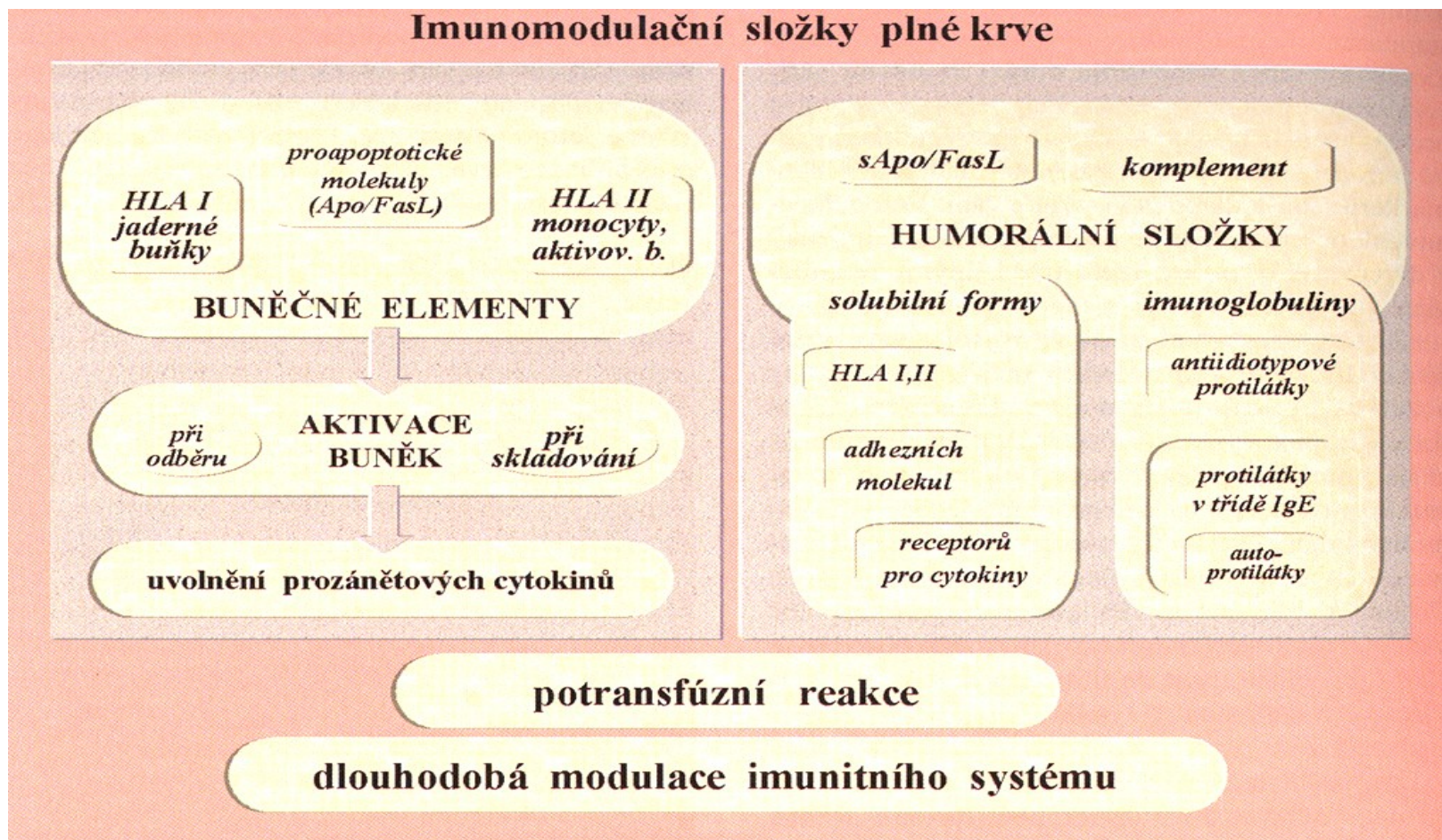
- Ledviny: terminální fáze ledvinného selhání. ABO, HLA I i HLA II se testuje, navíc i stav senzibilizace proti HLA. Hrozí akutní tubulární nekróza a proto nutná dialýza i po operaci.
- Játra: ojedinělá imunologická situace (hepatocyty, žlučové cesty a sérové proteiny dárce, Kupfferovy buňky od příjemce.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

Pozn. HLA typizace: k lymfocytům na destičce se přidávají MoAb proti jednotlivým alelám HLA. Dál se přidá králičí komplement a barvivo. Pokud si HLA a MoAb odpovídá, komplement se aktivuje a naruší lymfocyty, tzn. vsoupí do nich barvivo.

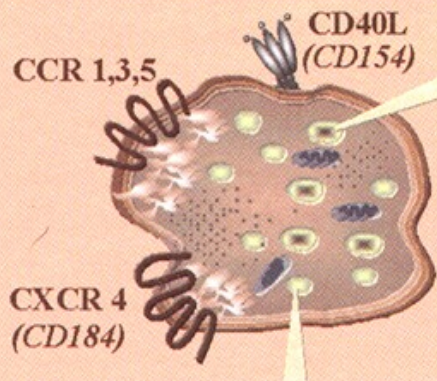
Krevní transfúze



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⁺ 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



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

Sérologické testy – dg. okno
okno o:

HIV 2-3 týdny

HBV 4-6 týdnů

HCV 2 – 6 měsíců

molekulárně biologické metody zkrátí

7 – 9 dnů

25 – 30 dnů

59 – 65 dnů

Neopterin – nespecifický marker virových infekcí. Mo-Mf po stimulaci IFN.

Celosvětově je testováno 66 -70% dárcovské populace

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).

Obecně místo protilátek testovat na přítomnost původce.

Provádí např. TTO FN Brno a OHKT ÚVN Praha.

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