

Transplantační imunologie

Historie transpantací

Experimenty na zvířatech už před více než 100 lety

1902 – ledviny u psa

1952 – ledviny u člověka

1963 – jater

1967 – srdce

1968 – kostní dřeně

V ČR:

1961 – ledviny

1983 – játra

1986 – rozvoj transplantačního programu

Nyní 7 transplantačních center, z toho 4 jen ledviny



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 2023

Dárci celkem 343 (44)

Transplantace ledviny – zemřelí/žijící: 488 (36)

Transplantace jater 189 (8)

Transplantace srdce 84

Transplantace pankreatu 30 (ostrůvky 5)

Transplantace plic 67

Tenké střevo 0

Děloha 0

Pro ilustraci údaje z USA

Orgán	Průměrné přežití:				
	1 rok	2 roky	3 roky	4 roky	5 let
Játra*	93 %	–	–	–	78 %
Plíce ⁺	90 %	–	72 %	–	63 %
Srdce a plíce ⁺	87 %	–	–	–	76 %
Pankreas ⁺	90–95 %	–	84 %	–	77 %

* údaje z Pittsburghu, USA
⁺ Kolumbijská univerzita, New York City

HLA antigeny

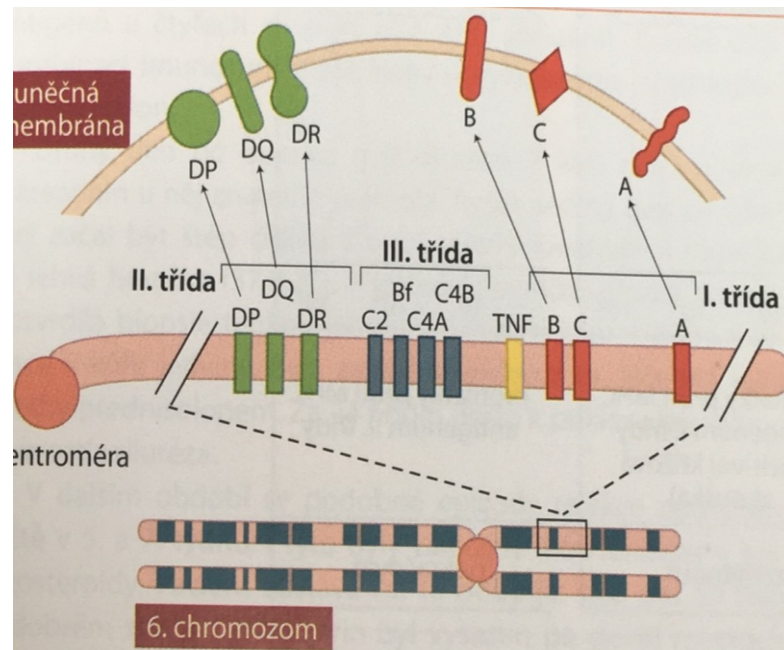
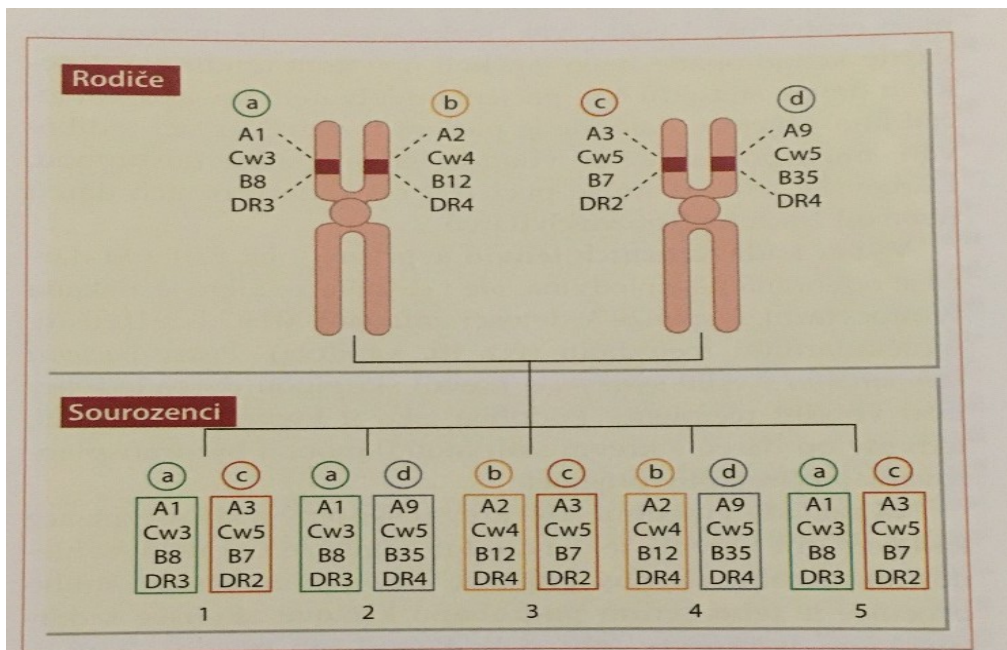
krátké raménko 6. chromosomu

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 být HLA identičtí



HLA typizace

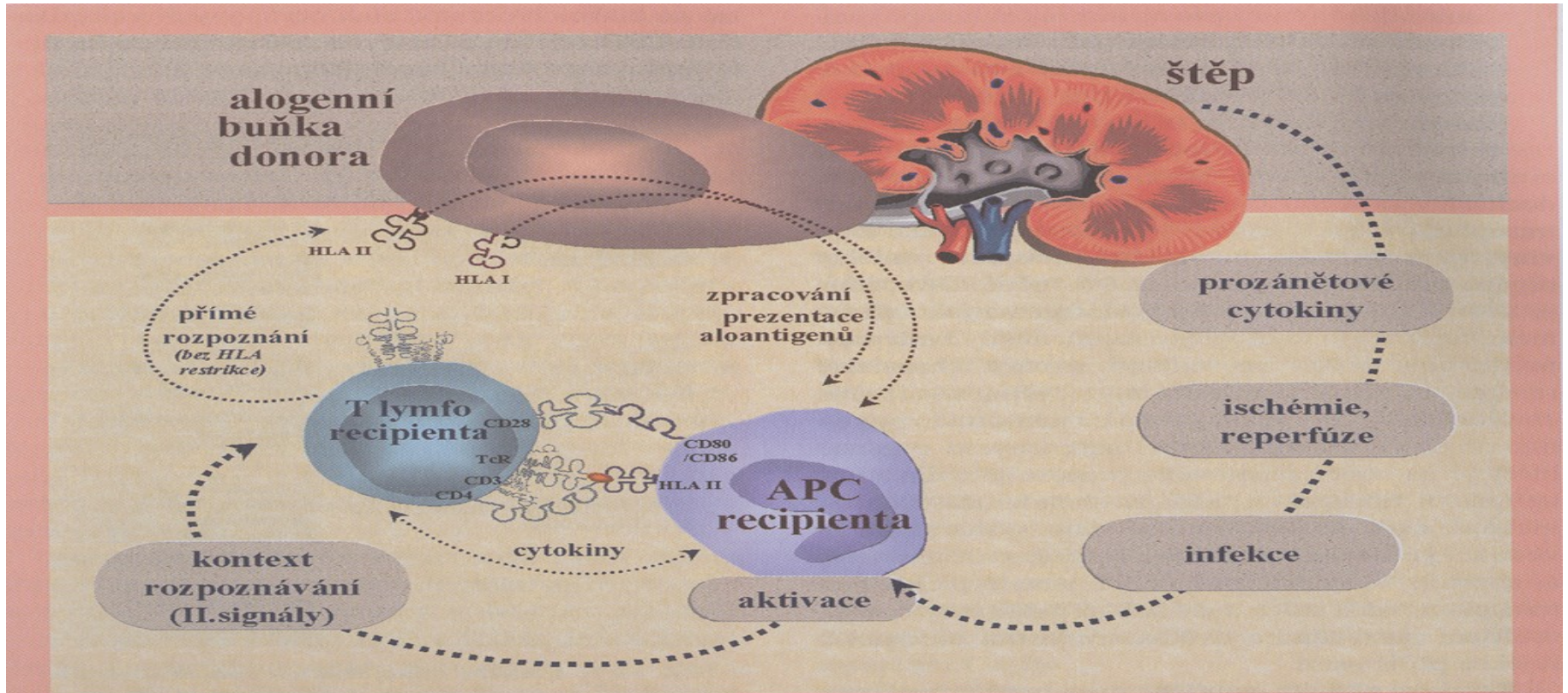
Sérologické metody: k lymfocytům na destičce se přidávají MoAb (dříve séra) proti jednotlivým alelám HLA. Dál se přidá králičí komplement a barvivo. Pokud si HLA a MoAb odpovídá, komplement se aktivuje a naruší lymfocyty, tzn. vstoupí do nich barvivo.

Směsné lymfocytární reakce: lymfocyty dárce a příjemce, které se liší v HLA, reagují po smíchání zvýšením proliferace. Jednu populaci lze ozářit – proliferuje pak jen ta druhá.

Molekulárně biologické metody: pro jednotlivé molekuly (alely) HLA jsou specifické primery a po PCR jsou namnožené produkty vizualizovány na ELFO.

Sekvenační typizování: namnožen a sekvenován je celý polymorfní úsek vyšetřovaných HLA genů a následně porovnán s databází sekvencí známých alel.

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:

alotransplantace

REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyper-akutní	<i>hodiny</i>	<ul style="list-style-type: none"> vazba přirozených protilátek aktivace komplementového systému trombóza štěpu
akutní	<i>dny až 90 dnů</i>	<ul style="list-style-type: none"> reakce vůči HLA molekulám donora (<i>TH1 lymfocyty</i>) alospécifické cytotoxické T-lymfocyty
chronická	<i>100 dnů až roky</i>	<ul style="list-style-type: none"> zánětová reakce namířená proti endotelovým buňkám štěpu obliterace cévního řečiště fibrotická přestavba parenchymu štěpu dyslipidemie

xenotransplantace

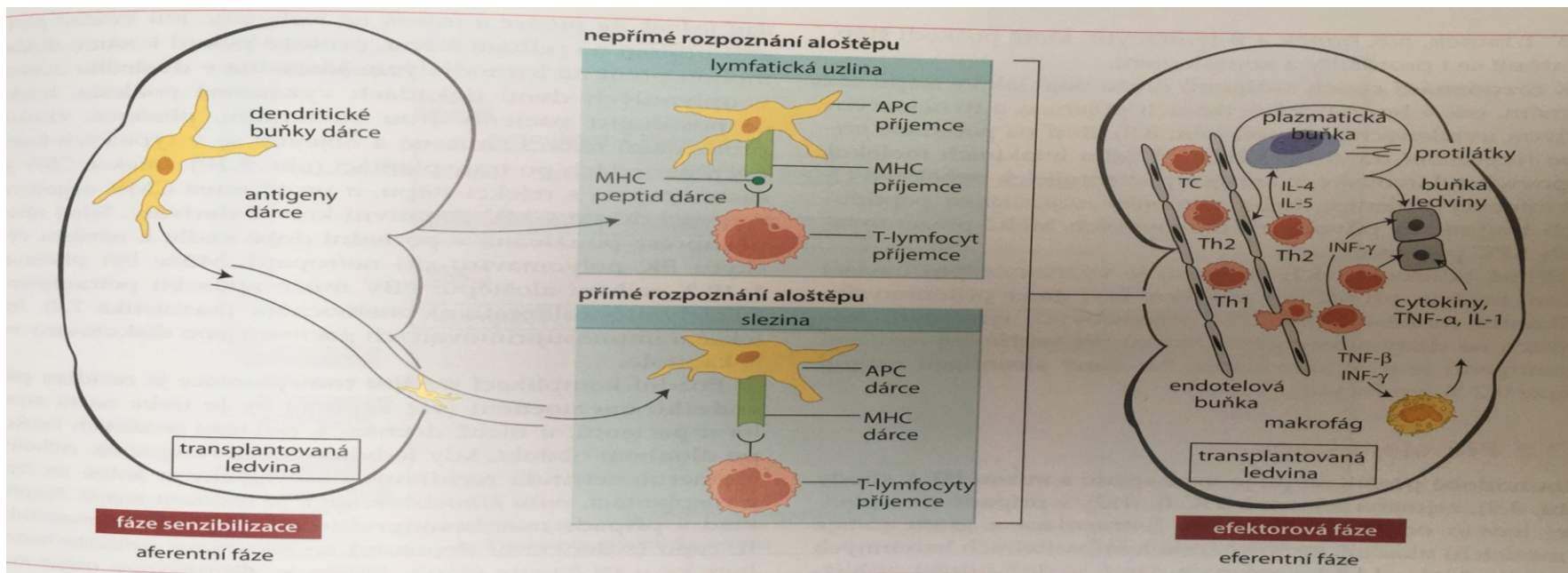
REJEKCE	DOBA NÁSTUPU	PATOGENETICKÉ MECHANISMY
hyper-akutní	<i>minuty hodiny</i>	<ul style="list-style-type: none"> vazba přirozených protilátek na endotelové buňky lytické působení aktivovaného komplementu imunomodulační účinek sublytického MAC
akutní vaskulární	<i>dny týdny</i>	<ul style="list-style-type: none"> vazba xenoprotilátek aktivace endotelových buněk prokoagulační podmínky intravaskulární koagulace ischémie
chronická	<i>měsíce</i>	<ul style="list-style-type: none"> mechanismy imunologické i neimunologické povahy

Rozpoznávání dárcových Ag ze štěpu

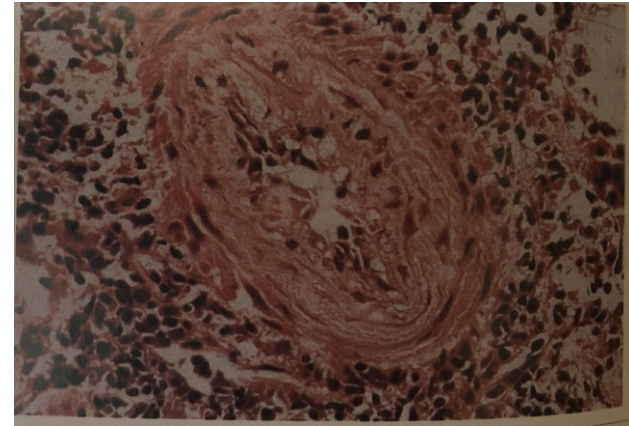
Přímé: molekuly MHC dárce na dárcových APC buňkách přijemcovými T lymfocyty

Nepřímé: peptidové fragmenty dárcových MHC prezentované přijemcovými APC přijemcovým lymfocytům

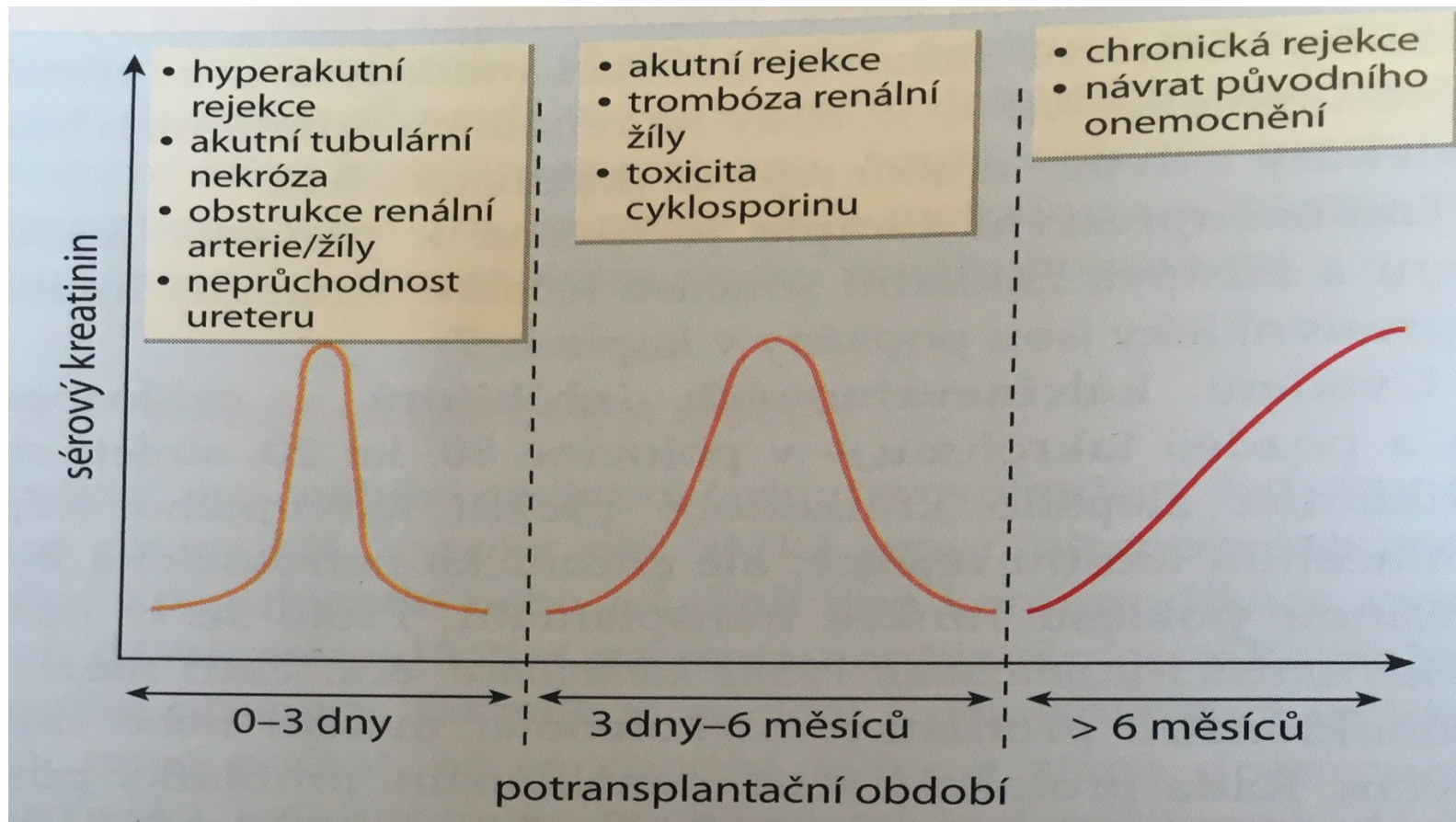
Probíhá ve štěpu i v lymfatických tkáních příjemce



Změny cévní stěny při chronické rejkci



Rizika a časové aspekty rejkce u transplantace ledviny

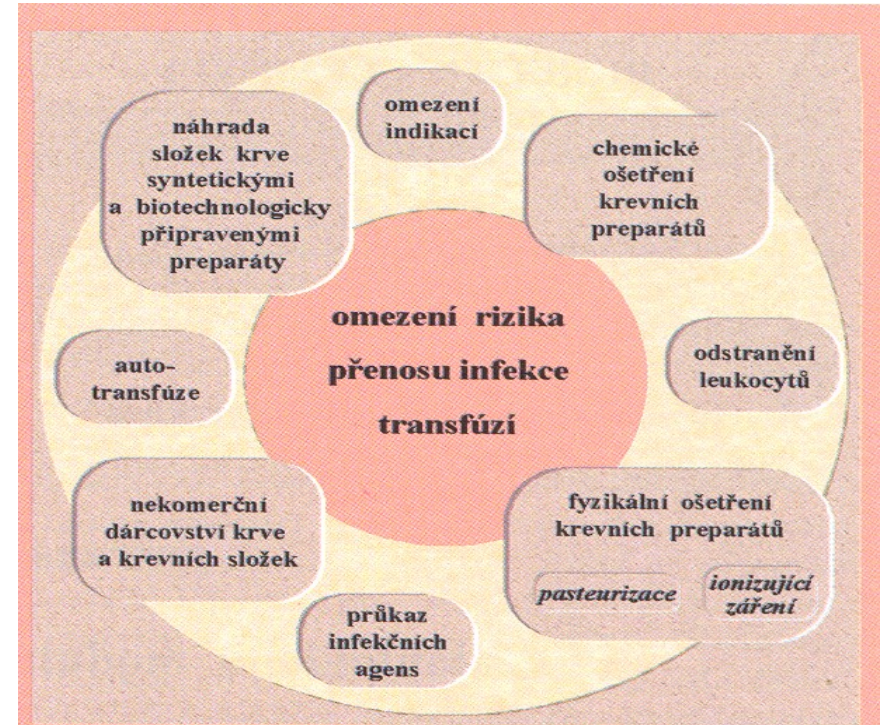
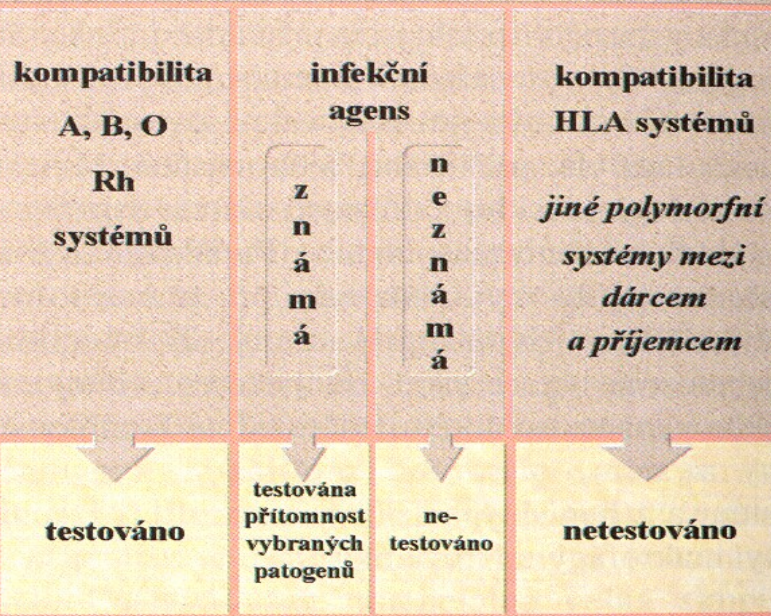


Transplantace vybraných solidních orgánů

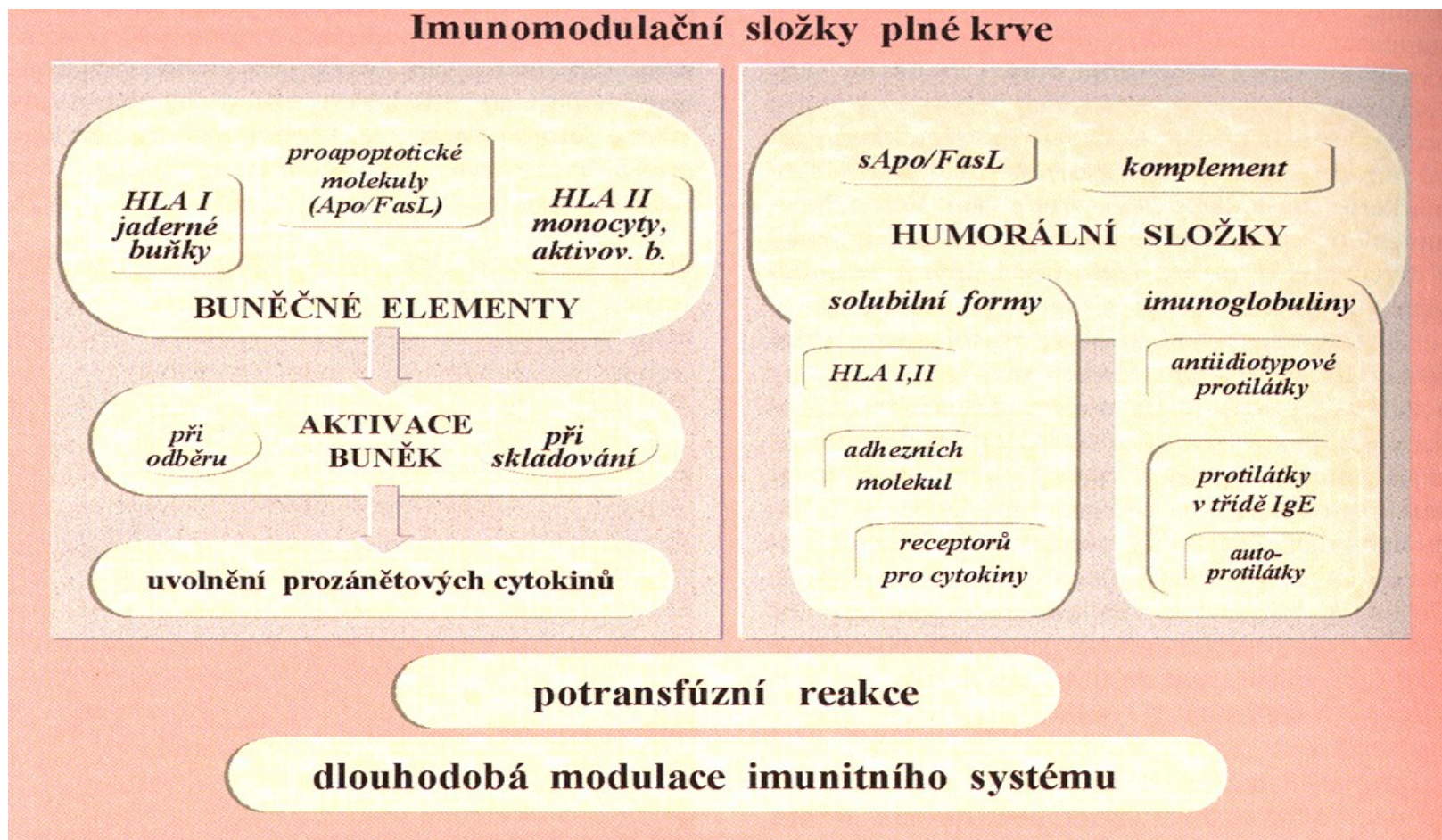
- **Ledviny:** terminální fáze ledvinného selhání. ABO, HLA I i HLA II se testuje, navíc i stav senzibilizace proti HLA. Hrozí akutní tubulární nekróza a proto nutná dialýza i po operaci.
- **Játra:** ojedinělá imunologická situace (hepatocyty, žlučové cesty a sérové proteiny dárce, Kupfferovy buňky 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.
- **Plíce:** cystická fibróza, primární plicní hypertenze, i spolu se srdcem, hrozí obliterující bronchiolitida (fibrotizace)
- **Pancreas:** u diabetiků, i s ledvinou, i samotné ostrůvky
- **Kožní štěpy:** alogenní u popálenin jako dočasná náhrada, autologní po kultivaci a zmnožení buněk, také acelulární dermis u popálenin.
- **Rohovka:** cca 50 let již se dělá, není nutná HLA typizace, nebezpečí vaskularizace

Krevní transfúze

TRANSFÚZE PLNÉ KRVE



Imunomodulační působení krevní transfúze



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*

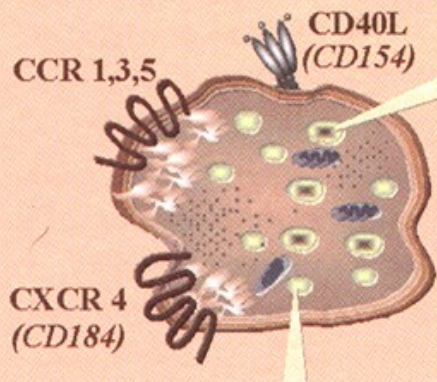
negativní působení

*povrchové molekuly
jsou receptory pro
infekční agens*

*umožňují skrytost
infekčních agens
před imunitou*

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

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 Tlymfocytů, 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 protizáněťové 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 (TXA₂, PGF₂ α , PGE₂, 12-HETE)

chemokiny (PF-4, MIP-1 α , RANTES)

růstové faktory (PDGF β , VEGF, TGF β)

cytokiny: (IL-1 β)

imunoglobuliny: (IgG, IgA, IgM, IgE)

trombocidiny