

ИМУНСКА ТОЛЕРАНЦИЈА

АУТОИМУНОСТ

И

АУТОИМУНСКЕ БОЛЕСТИ

ТОЛЕРАНЦИЈА

- Доминантна толеранција
 - Регулаторни Т лимфоцити –nTregs; iTregs
- Рецесивна толеранција
 - Делеција аутореактивних клонова- негативна селекција. Није 100% ефикасна тако да се аутореактивни лимфоцити налазе у зрелој популацији ћелија на периферији.
 - Делеција и анергија аутореактивних клонова на периферији

Имунска толеранција ауто толеранција и аутоимуност

Имунска толеранција је одсуство одговора на одређени антиген, настала после излагања том антигену

Ауто толеранција је нереаговање на сопствене антигене, односно толеранција на сопствено

- **Аутоимуност**

- природна аутоимуност
- патолошка аутоимуност
- аутоимунска болест

Имунска толеранција

- централна толеранција



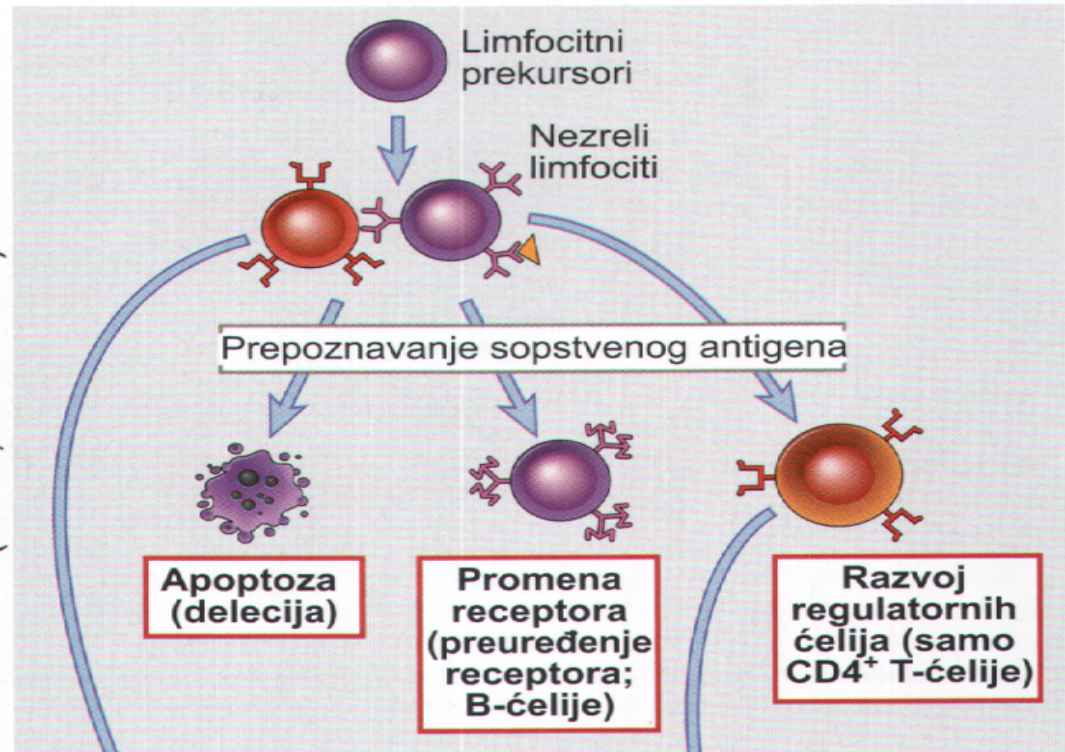
на нивоу

Т и В лимфоцита

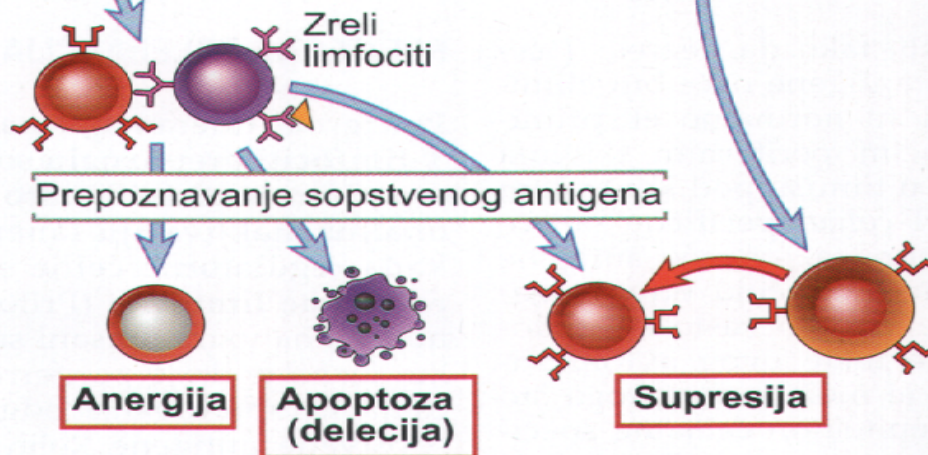


- периферна толеранција

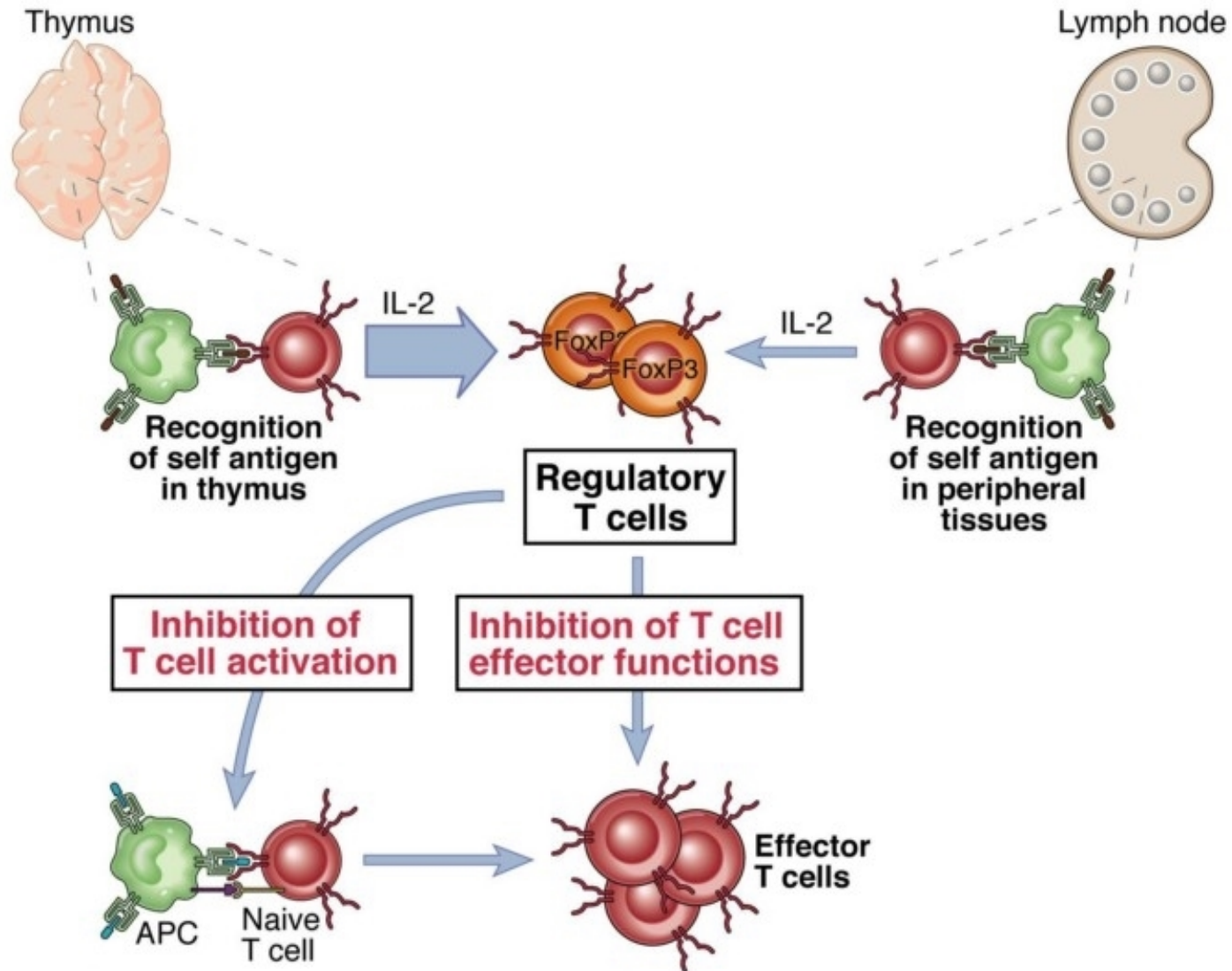
Centralna tolerancija
Primarni limfni organi
(timus, kostna srž)



Periferna tolerancija
(periferna tkiva)



Регулаторни Т лимфоцити



Природна аутоантитела

- могу **реаговати међусобно** (у оквиру идиотипске мреже) и са аутоантигенима који се налазе у различитим ткивима
- синтетишу их **CD5+ В лимфоцити**
- кодирана су **генима заметне лозе**, без мутација или са веома мало мутација
- углавном су **IgM класе** и **полиспецифична**
- **ниског су афинитета**

Патогена аутоантитела

- углавном су **IgG класе**
- **високог су афинитета** према сопственим антигенима и ограничене специфичности
- посебно су патогена:
 - изотипови који имају способност **фиксације комплемента** и
 - антитела са **катјонским карактеристикама** која се неспецифично везују за полианјоне у ћелијским мембранама (после чега се активише комплемент и оштећују ткива)

Аутоимунске болести

критеријуми

- ✓ Идентификовани аутоантигени (експериментално покретање болести након уноса тог антигена)
- ✓ Утврђена аутоантитела која реагују са антигеном(аутоантитела се детектују у свим случајевима тог обољења)
- ✓ Утврђена инфилтрација циљног ткива мононуклеарним ћелијама(експериментално индукована болест мора показати имунопатолошке лезије које су паралелне онима у природној болести)
- ✓ Остварен пасиван трансфер болести лимфоцитима или серумом у експреименталном моделу

Аутоимуност може да буде последица:

- ✓ продукције **антитела** према сопственим антигенима

или

- ✓ активације **Т лимфоцита** специфичних за сопствене антигене

Механизми аутоимуности

ГЕНЕТСКА ОСНОВА

ПРЕЖИВЉАВАЊЕ АУТОРЕАКТИВНИХ Т ЛИМФОЦИТА У
ТИМУСУ

ПОСТОЈАЊЕ ДУАЛНИХ ТСР НА Т ЛИМФОЦИТИМА

ПОСМАТРАЧКА АКТИВАЦИЈА ТLR

АКТИВАЦИЈА АУТОРЕАКТИВНИХ В ЛИМФОЦИТА/TLR

МОЛЕКУЛАРНА МИМИКРИЈА

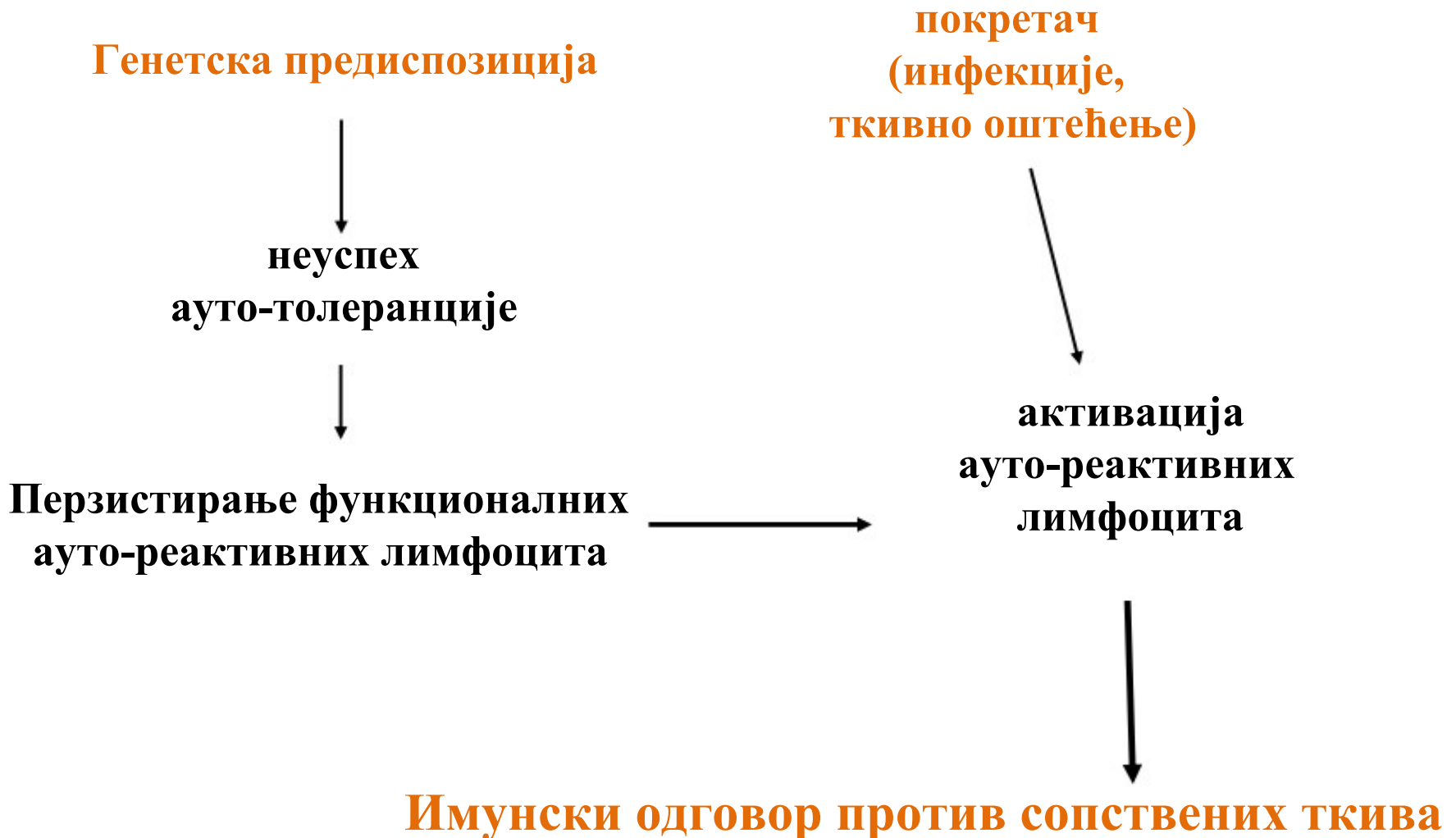
СЕКВЕСТРИРАНИ АНТИГЕНИ

ПРЕКИД ПЕРИФЕРНЕ ТОЛЕРАНЦИЈЕ

Иницијација аутоимунског процеса

- генетска предиспозиција
- покретач аутоимунског процеса

Патогенеза аутоимуности





➤ **Генетски фактори**

➤ **Инфекције**

Генетски фактори у аутоимуности

Међу многобројним генима који предиспонирају настанак аутоимунских болести најважнији су гени МНС

Многе аутоимунске болести су повезане са одређеним алелима МНС

Инциденција појединих болести већа у групацији људи који су наследили одређени алел (или алеле) него у општој популацији – **релативни ризик**. То је број који показује колико пута је одређена болест више присутна у групацији носилаца неког гена него у општој популацији

Удруженост алела МНС са аутоимунским болестима

Dokaz	Primeri		
	Bolest	MHC alel	Relativni rizik
„Relativni rizik“ obolevanja od autoimunske bolesti jedinice koja je nasledila određeni HLA alel(e) u poređenju sa jedinkama koje nemaju te alele	Ankilozirajući spondilitis	HLA-B27	90
	Reumatoidni artritis	HLA-DR4	4
	Insulin-zavisni dijabetes melitus	HLA-DR3/DR4	25
	Pemfigus vulgaris	HLA-DR4	14
Animalni modeli: udruženost bolesti sa određenim MHC alelima utvrđena je studijama ukrštanja	Dijabetes tip 1 kod NOD (<i>engl.</i> nonobese diabetic) miševa	I-A ^{g7}	

Генетска предиспозиција

Bolest	HLA	Relativni rizik
Ankilozirajući spondilitis	HLA B27	90-100
Diabetes mellitus tip I	HLA DR3/DR4	14-25
Pemphigus vulgaris	HLA DR4	14
Reumatoidni artritis	HLA DR4	4-6
Sistemiški eritemski lupus	HLA DR2/DR3	5
Adisonova bolest	HLA DR3	4
Multipla skleroza	HLA DR2	4

Генетска основа аутоимунских обољења

МНС гени

- **B27** је удружен са чешћом појавом **анкилозирајућег спондилитиса**
- **DR2** је удружен са чешћом појавом **мултипле склерозе**
- **DR3** и **DR4** су удружени са чешћом појавом **дијабетеса типа 1**, а уочена је протективна улога **DR2** хаплотипа
- **DR3** је предиспонирајући хаплотип за **Грејвсову болест**, а протективну улогу има **DR7**

non-МНС гени:

Foxp3

CTLA-4

FasL/Fas

C4

Могућа објашњења:

- Тај МНС алел не приказује сопствене антигене у тимусу—нема негативне селекције.
- Тај МНС алел не стимулише регулаторне ћелије.
- Тај МНС алел је одговоран за антигенску мимикрију.
- Тај МНС алел се наслеђује спрегнуто са одговорним геном...

Преживљавање аутореактивних Т лимфоцита у тимусу

- ✓ Могућа је експресија алтернативних варијанти ткивно специфичних антигена у тимусу
- ✓ Могуће је да сопствени пептиди показују врло слаб афинитет за МНС

Улога неких гена изван комплекса МНС у атоимуности

Gen(i)	Udruženost sa bolešću	Mehanizam
AIRE	Autoimunski poliendokrini sindrom	Smanjena ekspresija tkivnih antigena u timusu i eliminacija autoreaktivnih T-ćelija u timusu
Proteini komplementa (C2, C4)	Bolest slična lupusu	Nepotpuno uklanjanje imunokompleksa? Nedostaci u toleranciji B-limfocita?
Fas, FasL	Lpr, gld sojevi miševa; ALPS kod ljudi	Neuspešna eliminacija autoreaktivnih limfocita
FcγRIIb	Bolest slična lupusu	Poremećena povratna regulacija antitelima
Foxp3	Poremećaj imunske regulacije, poliendokrino-patija, enteropatija sindrom vezan za X-hromozom (IPEX)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
IL-2; IL-2Rα/β	Više autoimunskih bolesti (povećan rizik sa polimorfizmima)	Nedostatak regulatornih T-ćelija
NOD-2	Kronova bolest (zapaljenska bolest creva)	Smanjena otpornost ili poremećeni odgovor na crevne mikroorganizme?
PTPN22	Više autoimunskih bolesti	Poremećena regulacija tirozin-fosfataze u aktivaciji limfocita?

Инфекција и аутоимуност

- **Инфекције покрећу аутоимунске реакције**

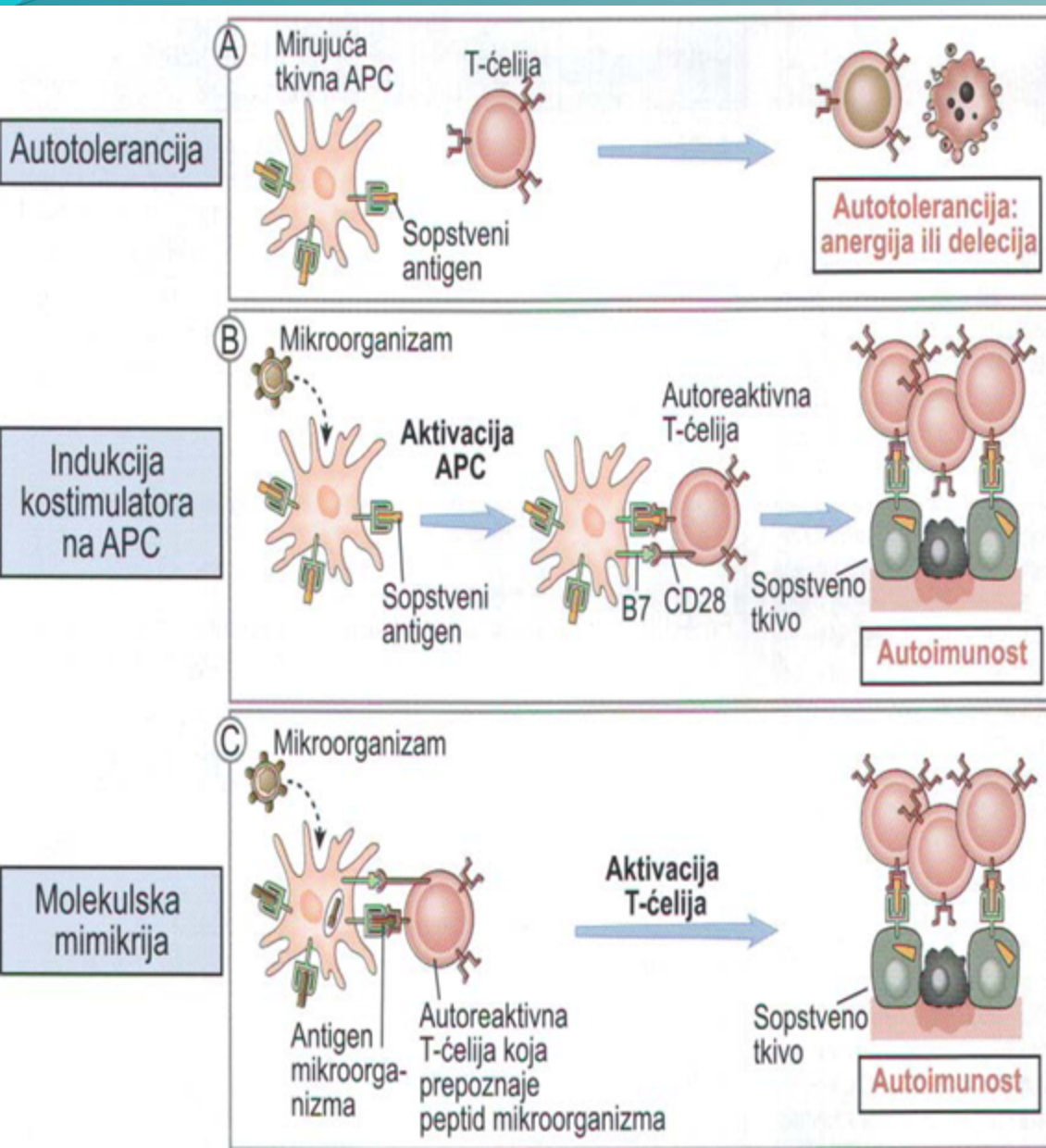
- Клинички продроми, анимални модели
- Аутоимуност се развија после окончања инфекција (аутоимунске болести су покренуте у условима инфекције али нису директно изазване инфекцијом)

- **Инфекције спречавају развој неких**

аутоимунских болести (тип 1 дијабетеса, мултипла склероза, друге...? - повећава се инциденца у развијеним земљама западне цивилизације): механизам непознат

- „хигијенска хипотеза”

Инфекција и аутоимуност



Инфекције могу да активирају аутореактивне клонове на најмање четири начина:

1. прекидом анергије на сопствено јер индукује експресију костимулатора.

2. молекулском мимикријом

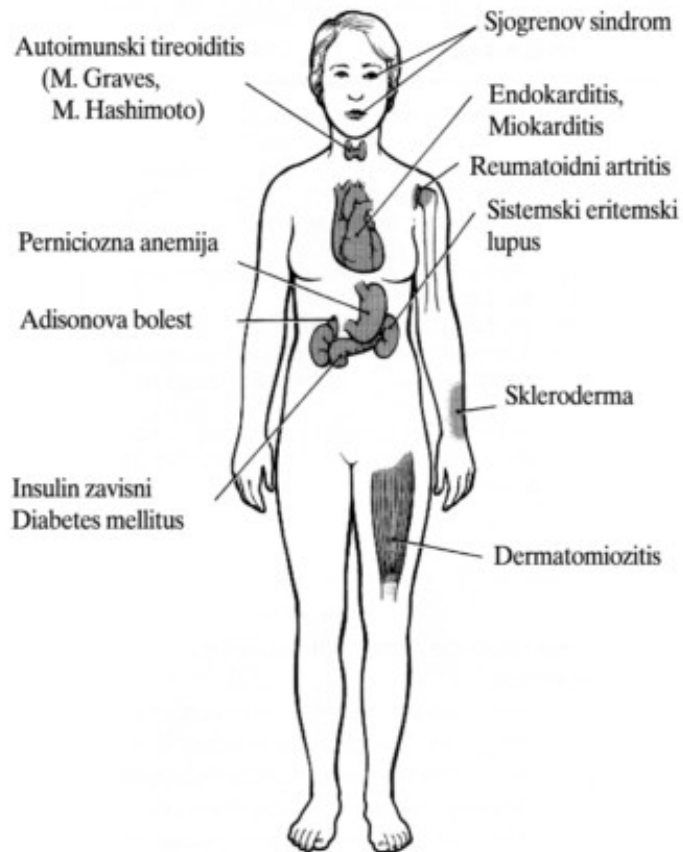
3. Ослобађањем “невидљивих” антигена

4. Ангажовање TLR на аутореактивним В лимфоцитима

Активација аутореактивних лимфоцита у току инфекције

- експресија **нових антигена** (неоантигена), оштећење ткива прати промена и ослобађање сопствених протеина – **ширење епитопа**
- **укрштена реактивност** активисаних лимфоцита или синтетисаних антитела са сопственим антигенима
- **поликлонска активација** В и/или Т лимфоцита
- активација **антиген-презентујућих ћелија**
- **локална продукција цитокина**
- **неадекватно уклањање** имунских комплекса
- синтеза **анти-идиотипских антитела**

Аутоимунске болести



Трансплантација

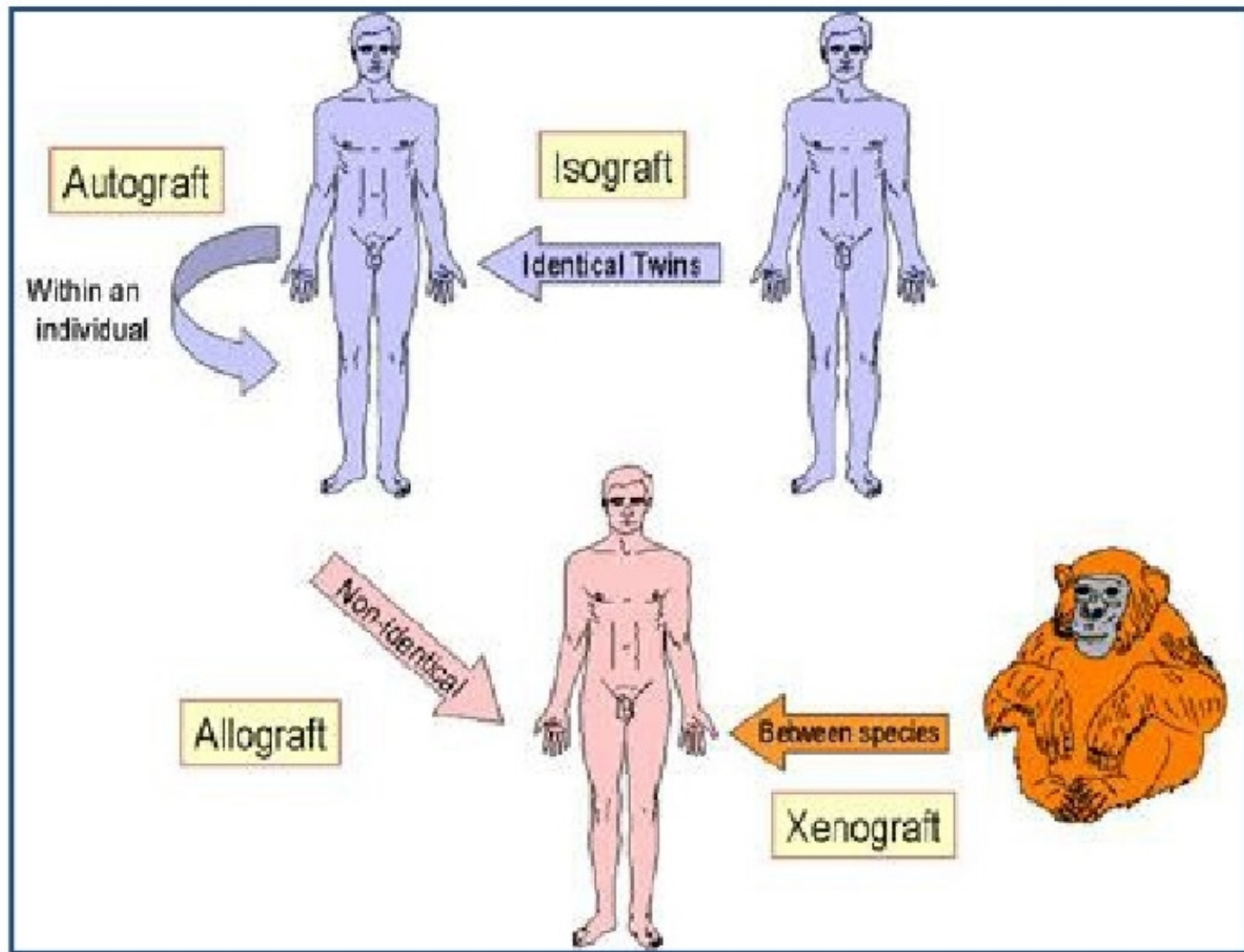
- Код трансплантације и аутоимунских обољења циљ терапије је да се супримира имунски одговор.
- Код тумора и имунодефицијенција циљ терапије је да се поспеши имунски одговор.

Имуномодулатори су супстанце, природног или синтетског порекла, које **модулишу** активност имунског система.

Дејство:

- **имуносупресивно** (супримирају имунски одговор)
- **имуностимулаторно** (појачавају имунски одговор)

Трансплантација ткива (органа)



Неспецифична имуност и оштећење услед исхемије/реперфузије

- Траума графта
- Експресија молекулских образаца удружених са оштећењем DAMPS (енг. *damage-associated molecular patterns*), као што су хепарин сулфат, *heat shock* протеини, нуклеинске киселине и HMGB
- Локална продукција инфламаторних медијатора, IL-1 и IL-6, хемокина и експресија адхезионих молекула у графту
- Активирање дендритских ћелија, презентација антигена

- Неки елементи имунског система одговарају на трауму која прати трансплантацију органа, док други реагују након одређеног препознавања антигенских разлика између даваоца и примаоца.
- Тако пресађивање аутографта (пресађивање ткива са једног места појединца на другу локацију) и изографта или сингеног калема (пресађивање ткива између два генетски идентична лица) има мање компликација, док **алографт** (трансплантација ткива генетски различитих појединаца) обично изазива агресивну реакцију имунског система која настаје услед антигенских разлика између даваоца и примаоца; развија се **интензиван специфични имунски одговор**

Антигени ткивне компатибилности

- **Главни антигени** ткивне компатибилности
(енг. Major histocompatibility antigens, МНС)
- **“Minor” антигени** ткивне компатибилности
(minor histocompatibility antigens)
- **Други алоантигени**

...значајно за имунску реакцију на трансплантате:

- У реакцији на трансплантате имунски систем одговара, не на микроорганизме, већ на неинфективне ћелије које препознаје као стране
- Ови антигени могу бити исказани на било ком типу ћелија које су пресађене
- Главни механизам којим се одстрањују трансплантиране ћелије укључује антитела и Т лимфоците

Докази да је запаљенска реакција одбацивања калема у основи имунска реакција

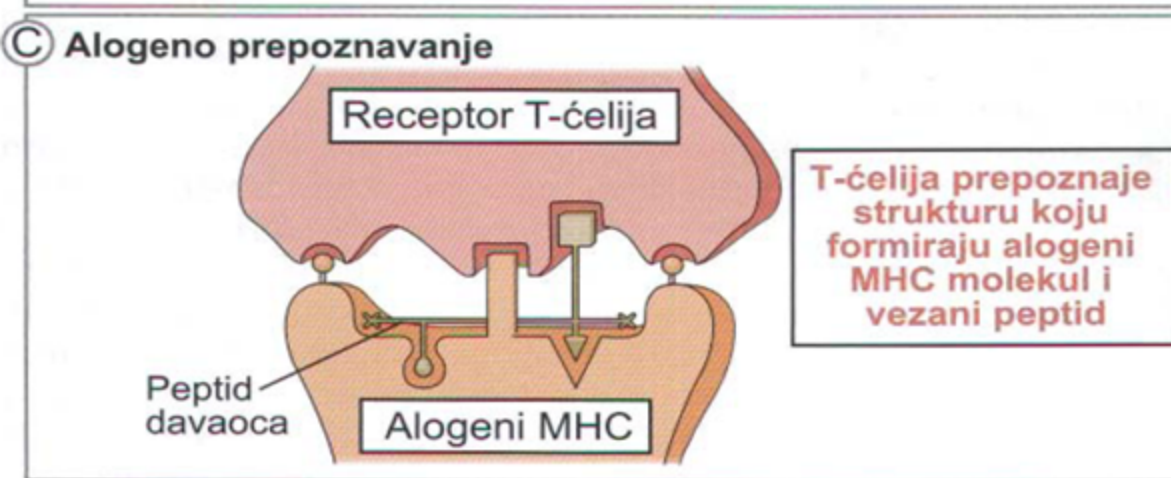
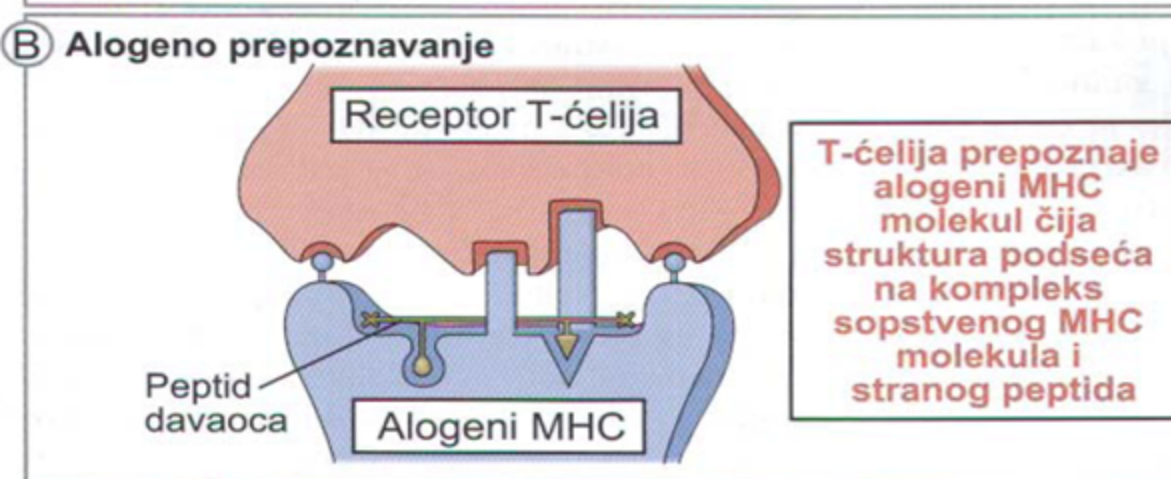
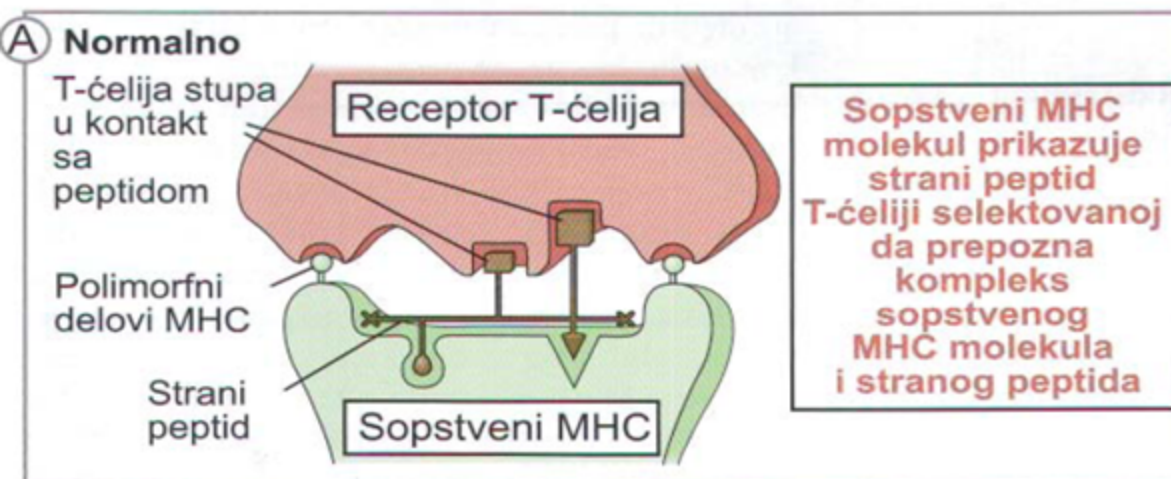
Dokaz	Zaključak
Prethodno izlaganje MHC molekulima davaoca vodi ubrzanom odbacivanju kalema	Odbacivanje kalema pokazuje memoriju i specifičnost, dve osnovne osobine stečene imunosti
Sposobnost da se odbaci kalem može se preneti na naivnu jedinku limfocitima senzibilisane individue	Odbacivanje kalema je posredovano limfocitima
Deplecija ili inaktivacija T-limfocita lekovima ili antitelima dovodi do inhibicije odbacivanja kalema	Odbacivanje kalema može biti posredovano T-limfocitima

Селекцијом у тимусу селектовани они CD4+ и CD8+ Т лимфоцити који препознају сопствени МНС (МНС рестрикција)

...дакле сви зрели CD4+ и CD8+ Т лимфоцити на периферији препознају пептиде приказане само у контексту сопствених МНС

Јединка нема клонове Т лимфоцита којима би препознавала пептиде у контексту продуката туђег МНС !

Зашто Т лимфоцити једне особе препознавали МНС молекуле друге особе?



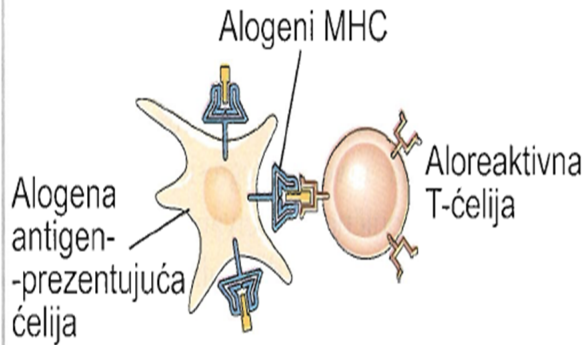
Алогени молекул МНС који приказује пептиде алогене ћелије могу да изгледају као сопствени МНС са страним пептидом – одличан пример **унакрсне реакције**

Види се да многи клонови могу учествовати у реакцијама

Осим тога једна ћелија алокалема експримира десетине хиљада молекула МНС, док у случају инфекције само мали број сопствених МНС молекула презентује пептид – микроорганизма **зато је реакција Т лимфоцита на алоантигене толико јака.**

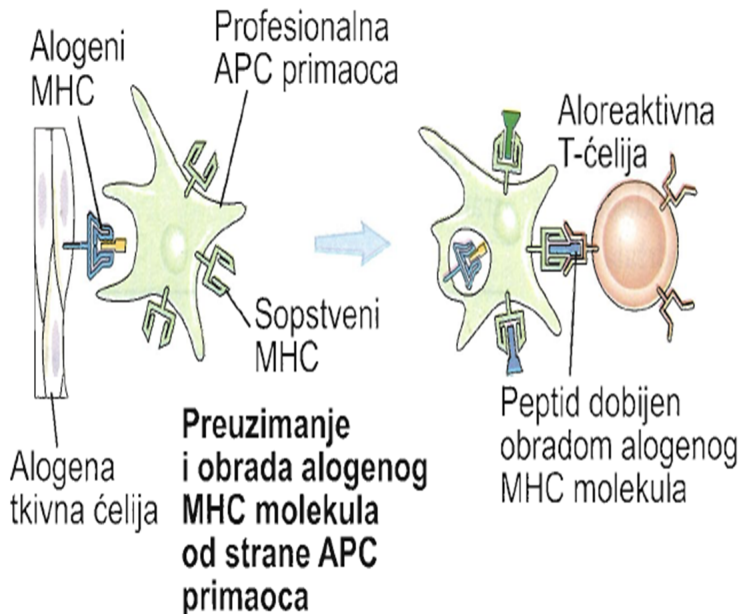
Индукција имунског одговора против калема

A Direktno alopepoznavanje



T-ćelija prepoznaje neobrađeni alogeni MHC molekul na APC kалема

B Indirektno alopepoznavanje



T-ćelija prepoznaje obrađeni peptid alogenog MHC molekula vezan za sopstveni MHC molekul na APC домаћина

ДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

Могуће само ако калем садржи APC (дендритичне ћелије). Овако настају ефекторски аloreактивни Т лимфоцити (CTL)

АКУТНО ОДБАЦИВАЊЕ

2% лимфоцита

ИНДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

APC домаћина фагоцитује ћелије донора, обрађује алоантигене донора (MHC и други протеини) и приказује их у контексту сопственог MHC (Th).

ХРОНИЧНО ОДБАЦИВАЊЕ

0.2% лимфоцита

Ефекторски Т лимфоцити би тада препознавали сопствени MHC??? Како онда убијају ћелије које исказују алогени MHC????

Тестови компатибилности донора и реципијента

- Тест АВО компатибилности
- HLA типизација
HLA-A, HLA-B, HLA-DR
- Провера присуства преформираних антитела
- Унакрсна типизација (серум реципијента се меша са лимфоцитима донора)

Трансплатација бубрега

Два типа бубрежних донора

ЖИВИ ДОНОР
ОБА ФУНКЦИОНАЛНА БУБРЕГА
НЕМА ТРАНСМИСИВНИХ БОЛЕСТИ
НЕМА АНОМАЛИЈЕ КРВНИХ СУДОВА
УРЕДАН ПСИХОЛОШКИ НАЛАЗ
ДОБРОГ ЗДРАВЉА

КАДАВЕР
ОЧУВАНА БУБРЕЖНА ФУНКЦИЈА
БЕЗ ИНФЕКЦИЈА (СЕПСА, HIV)
НЕМА ТУМОРА
НЕМА СИСТЕМСКИХ БОЛЕСТИ (ДИЈАБЕТЕС, ХИПЕРТЕНЗИЈА)
КРАТКО ВРЕМЕ ИСХЕМИЈЕ ТКИВА < 30 мин. пре хлађења ткива топла исхемија < 48 сати хлађења ткива пре трансплатације хладна исхемија

Било да је у питању кадаверични бубрег или бубрег живог донора, обавезна је перфузија бубрега хладним физиолошким раствором, тако да хлађење започиње унутар 30 минута од уклањања. То је време **топле исхемије**. Следи период **хладне исхемије** када се обавља даља перфузија бубрега (не дуже од 48 сати). Овакви бубрези имају већу шансу преживљавања.

Критеријуми у одабиру пацијената за трансплатацију бубрега се разликују међу здравственим центрима

Најчешће као потенцијални реципијенти се **не узимају** пацијенти ако имају:

Дубоку старост,
Сепсу,
Остеопорозу,
Склоност крварењима,
Друге контраиндикације за примену кортикостероида....

ОДАБИР РЕЦИПИЈЕНТА

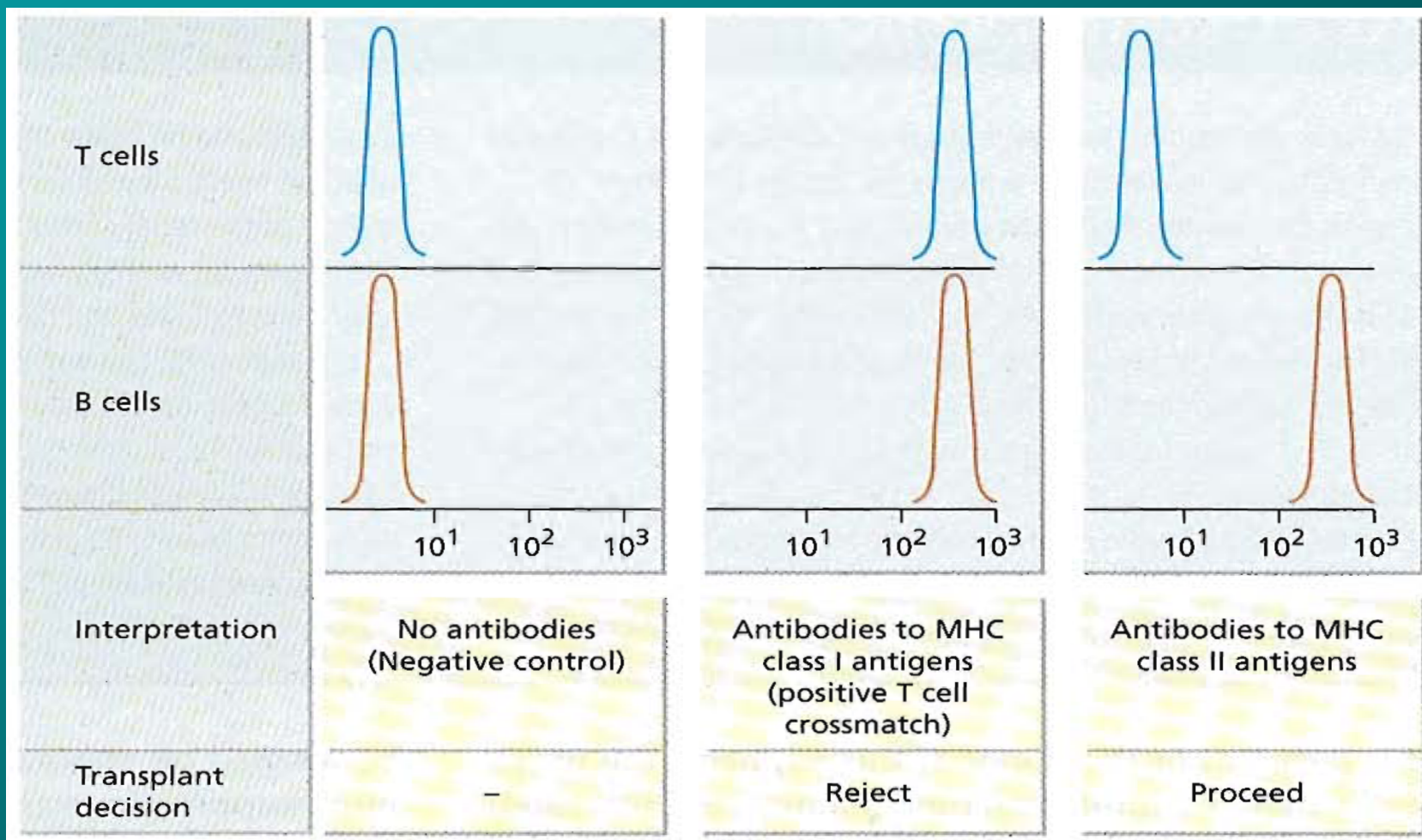
АВО КОМАТИБИЛНОСТ

HLA ТИПИЗАЦИЈА (НАРОЧИТО D ЛОКУСА)

НЕГАТИВНА УНАКРСНА ТИПИЗАЦИЈА
СЕРУМА РЕЦИПИЈЕНТА СА ЛИМФОЦИТИМА
ДОНОРА

За трансплатацију бубрега најважније је да постоји подударност у
HLA-DR локусу донора и реципијента.

При узимању бубрега са кадавера за трансплатацију обавезно се узима и **слезина** због **унакрсне типизације** серума реципијента са лимфоцитима донора.

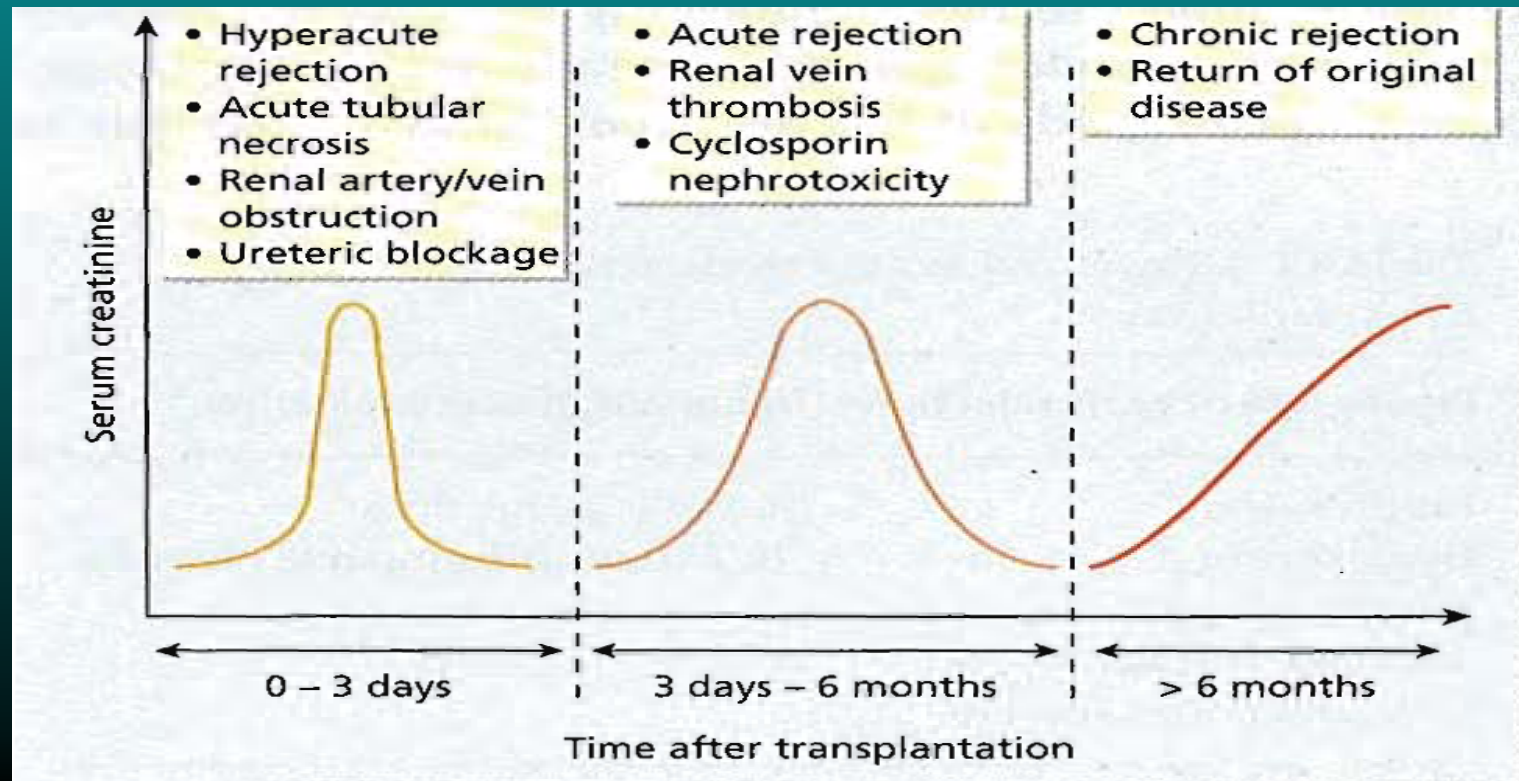


Период након трансплатације бубрега

Праћење стања пацијента:

- Перкутана аспирација ћелија бубрега
- Разликовање инфекције (увођење антибиотика) од одбацивања трансплантата

Одбацивање трансплантираног бубрега



Превенција и терапија одбацивања калема

Употреба имуносупресива:

Лек	Механизам дејства
Циклоспорин А	Блокира продукцију Т ћелијских цитокина инхибицијом фосфатазе калцинеурин чиме је спречена активација NFAT транскрипционог фактора Нефротоксичан - терапија 9-12 месеци
FK506 (Такролимус) замена за циклоспорин А	Блокира продукцију Т ћелијских цитокина инхибицијом фосфатазе калцинеурин чиме је спречена активација NFAT транскрипционог фактора
Азатиоприн	Блокира сазревање прекурсора и пролиферацију зрелих лимфоцита
Микофенолат мофетил замена за азатиоприн	Блокира пролиферацију лимфоцита инхибицијом синтезе гуанинских нуклеотида у лимфоцитима Спречава размножавање <i>Pneumocistis jirovecii</i>
Кортикостероиди	Смањују запаљење инхибицијом макрофагне продукције цитокина

ИМУНОСУПРЕСИЈА - пацијент обично умире од инфекције

- Подложност **инфекцијама** (нарочито интрацелуларним патогенима)
- **Малигни тумори** изазвани онкогеним вирусима (EBV, HHV-8)

Због нежељених ефеката имуносупресије крајњи циљ успешне трансплатације је индукција **ТОЛЕРАНЦИЈА** 

Терапија

Кортикостероиди Pronison

Monocytes/macrophages

- ↓ number of circulating cells (↓ myelopoiesis, ↓ release)
- ↓ expression of MHC class II molecules and Fc receptors
- ↓ synthesis of proinflammatory cytokines (e.g., IL-2, IL-6, TNF- α) and prostaglandins

T cells

- ↓ number of circulating cells (redistribution effects)
- ↓ production and action of IL-2 (most important)

Granulocytes

- ↓ number of eosinophil and basophil granulocytes
- ↑ number of circulating neutrophils

Endothelial cells

- ↓ vessel permeability
- ↓ expression of adhesion molecules
- ↓ production of IL-1 and prostaglandins

Fibroblasts

- ↓ proliferation
- ↓ production of fibronectin and prostaglandins

ИНДУКЦИЈА ТОЛЕРАНЦИЈЕ:

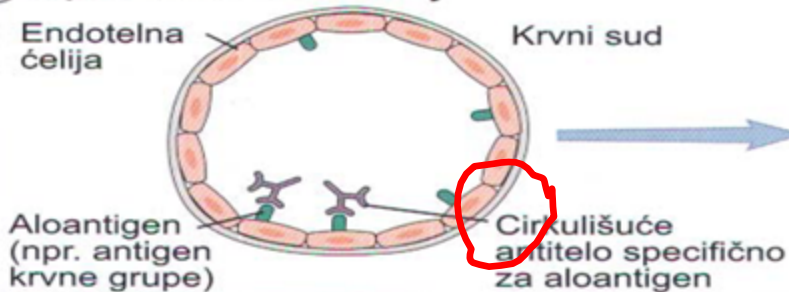
- Основни циљ је постизање селективне имунске толеранције на антигене калема

Испитивања:

- Промена централне толеранције након тоталне зрачне деплеције лимфоцита и апликације донорових матичних ћелија
- Стимулисање алореактивних ћелија да постану регулаторне
- Коришћење моноклонских антитела за одржавање алореактивних ћелија у стању анергије

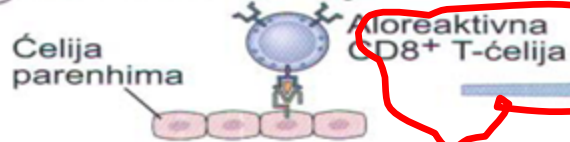
Имунски механизми одбацивања калема

A Hiperakutno odbacivanje

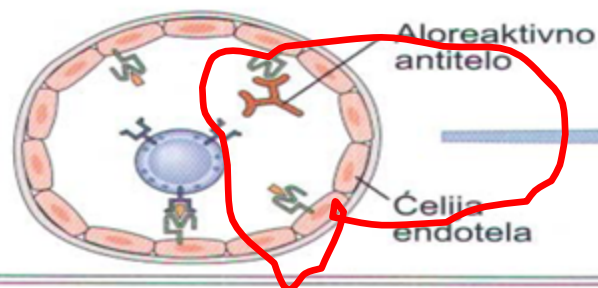


Aktivacija komplementa, oštećenje endotela, zapaljenje i tromboza

B Akutno odbacivanje

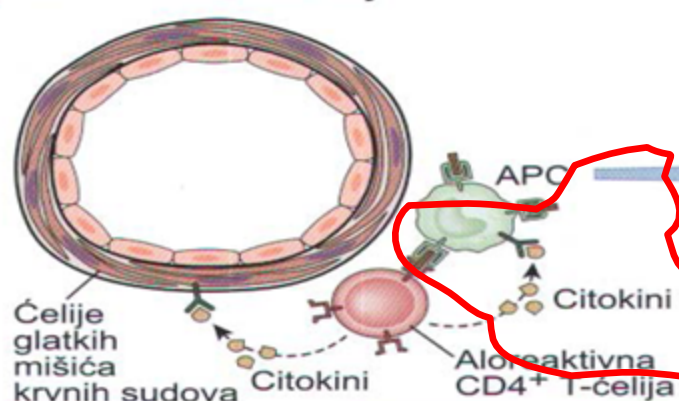


Oštećenje ćelija parenhima, intersticijalno zapaljenje



Zapaljenje endotela

C Hronično odbacivanje



Hronična reakcija kasne preosetljivosti (DTH) u zidu krvnog suda, proliferacija ćelija glatkih mišića intime, okluzija krvnog suda

Хиперакутно одбацивање калема

- Преформирана „природна антитела“ **IgM**
 - ABO инкоматибилност
- Преформирана „цитотоксична антитела“ **IgG** (трансфузије, трудноћа, молекулска мимикрија, трансплантација)
 - реагују са MHC молекулима I класе на ћелијама трансплантираног бубрега

Везивање за ендотел и активација комплекса



Инфлукс FcR позитивних полиморфонуклеара
Агрегација тромбоцита



Интраваскуларну тромбозу и исхемију ткива



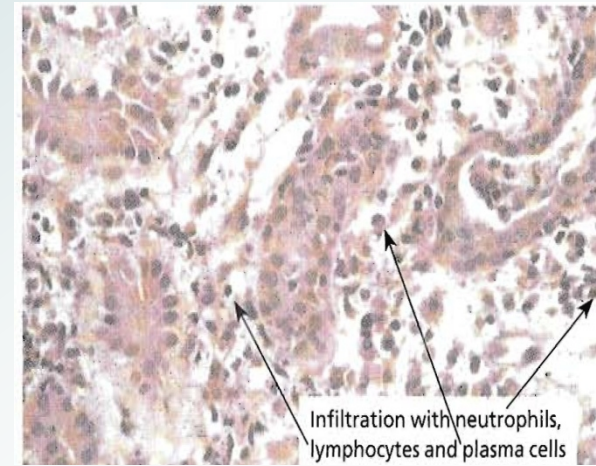
Присуство еритроцита и десквамираних ћелија тубула у урину



Уклањање трансплантата

Акутно одбацивање калема

- CTLs и антитела (васкуларна компонента)
 - Директно оштећење паренхимских и ендотелних ћелија трансплантираног бубрега
 - **Тубулитис** – лимфоцитна пенетрација перитубуларне базалне мембране
 - **Ендоваскулитис** – инфилтрација лимфоцита у зид крвног суда
 - Карактеристична је инфилтрација мононуклеара у кортекс бубрега и **некроза** зида крвних судова
 - Високе дозе метилпреднизолона и одговарајућих моноклонских антитела



Хронично одбацивање калема

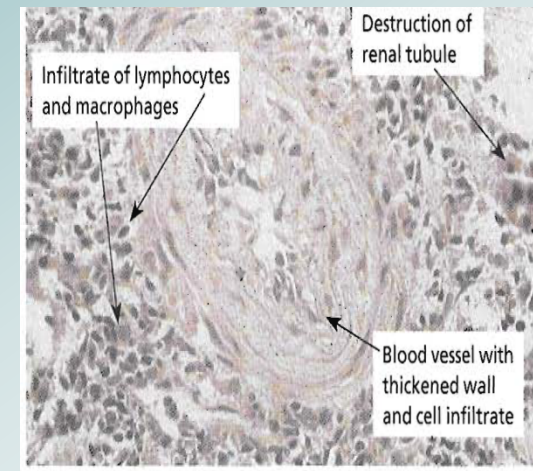
- Доминантно учествују $CD4^+$ Т лимфоцити

- Оклузија артерија калема - нагомилавање глаткомишићних ћелија у интими

$TNF-\alpha$ и $IFN-\gamma$ → фактори раста + хемокини

- Фиброза калема – $TGF-\beta$, FGF, PDGF

- Хијалинизација гломерула, двоструке контуре базалне мембране, интерстицијална фиброза, пролиферација и нагомилавање глаткомишићних ћелија у интими артерија
- Високе дозе кортикостероида
- Фиброза је иреверзибилна



Компликације

- Инфекције
- Тумори
- Повратак примарне болести бубрега
- Инфаркт миокарда
- Тип 1 дијабетеса

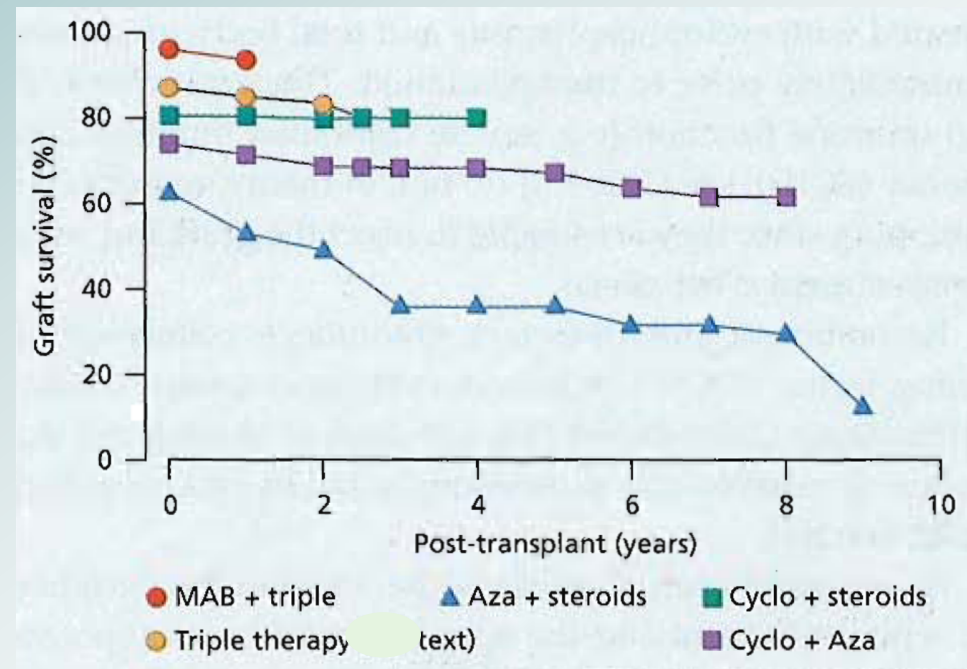
Трансплантација јетре

- HLA типизација
HLA-A, HLA-B, HLA-DR
(корелација са преживљавањем)
- Тест АВО
компатибилности
(у хитним случајевима
успешна је трансплатација
и без компатибилности)
- Мања осетљивост на
цитотоксична антитела
- Мање дозе
имуносупресива
- Индикације:
 - ✓ Билијарна атрезија
 - ✓ Хепатоцелуларни карцином
 - ✓ Примарни билијарни ~~цироза~~
(холангитис)
 - ✓ Алкохолна цирроза
- Проблеми за успешну
трансплантацију:
 - Склоност крварењу
 - Тешка операција
реваскуларизације калема

Трансплантација срца

- **Тест АВО**
компатибилности
(реципијенти се одређују
на основу овог теста)
- **HLA типизација** није
неопходна
HLA-DR (корелација са
преживљавањем)
- **Циклоспорин А** је
најважнији лек за
опстанак калема →
- **Мања осетљивост на**
цитотоксична антитела

- **Важна је рана дијагноза**
одбацивања калема:
 - ✓ Ендомиокардна биопсија
(аспирација ћелија)
- **Постоперативни проблем:**
 - Атеросклероза коронарних
артерија



Трансплантација плућа

- HLA типизација
HLA-A, HLA-B, HLA-DR
- Тест АВО компатибилности
- Индикације:
 - ✓ Хронична опструктивна болест плућа
 - ✓ Примарна плућна хипертензија
- Постоперативни проблеми:
 - Бронхиолитис облитеранс
 - Акутне респираторне инфекције

Трансплантација коже

- HLA типизација се не ради у пракси
HLA типизација корелира са опстанком калема
- Индикације:
 - ✓ Тешке опекотиве
- Најважније је да калем спречи настанак инфекције

Трансплантација панкреаса

- HLA типизација
HLA-A, HLA-B, HLA-DR
- Индикације:
 - ✓ Дијабетес типа 1

Трансплантација хематопоеетских матичних ћелија

- Болест калем против домаћина (GVHD од енг. - Graft-versus-host disease)

Индикације за трансплантацију ћелија костне сржи

➤ Имунодефицијенције

➤ Тумори

➤ Метаболички дефекти

- 1 Severe aplastic anaemia
Idiopathic
Iatrogenic
- 2 Acute/chronic myeloid leukaemia — in first remission
- 3 Acute lymphoblastic leukaemia
- 4 Immunodeficiency
Severe combined immunodeficiency (SCID)
Chronic granulomatous disease, severe cases only
Wiskott–Aldrich syndrome
CD40 ligand deficiency
- 5 Inborn errors of metabolism

При одабиру пацијената за трансплантацију ћелија костне сржи важни су:
АВО КОМАТИБИЛНОСТ и ПОТПУНО ПОДУДАРАЊЕ HLA ГЕНА између
донора и реципијента. Разлог је настанак GVHD

Процедура за трансплантацију ћелија костне сржи

- Припрема пацијента 10 дана пре трансплантације
 - Смањење ризика од настанка инфекције (антисептици, антибиотици и антимикотици)
- Узимање мале количине ћелија костне сржи са више различитих места
- Уклањање фрагмената кости и имунокомпетентних Т лимфоцита
- Интравенозна администрација $\approx 10^9$ ћелија/кг т.т.

Проблеми након трансплантације

- Недовољан број апликованих ћелија и одбацивање ћелија костне сржи

- ✓ Превенција: зрачење и имуносупресиви

- Инфекције (бактерије, вируси, гљиве)

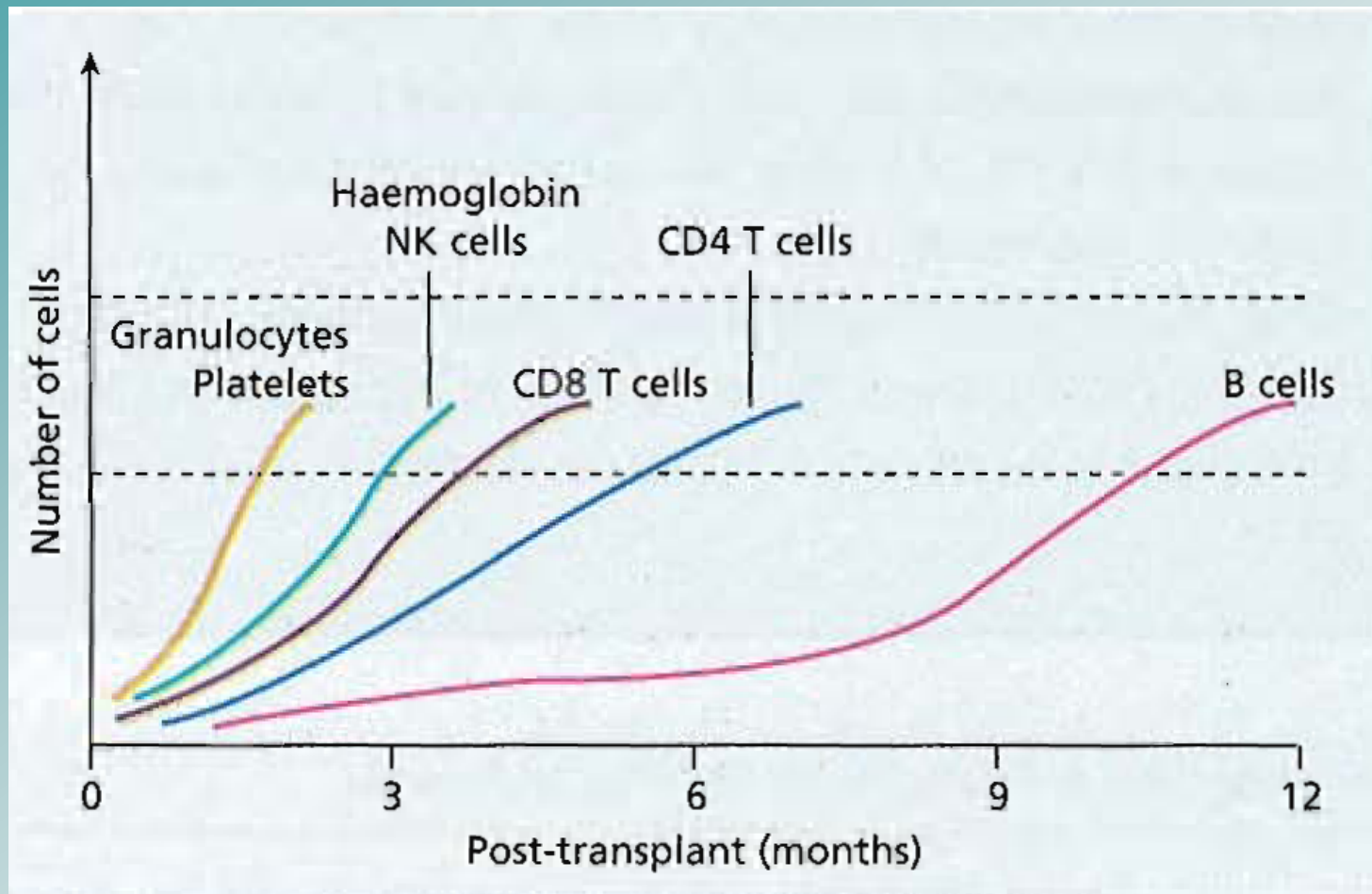
- ✓ Превенција: G-CSF, GM-CSF

- GVHD

- ✓ Превенција: уклањање имунокомпетентних Т лимфоцита

Време опоравка

✓ Успешну трансплатацију означава појава прекурсора ћелија крви након 2-3 недеље



Поређење трансплантације ћелија костне сржи у примарној имунодефицијенцији и леукемији

	Primary immune deficiency	Leukaemia
Age	Infants and young children	Adults
Need for pretransplant conditioning	On theoretical grounds, not required but in practice some conditioning is beneficial	Yes
T-cell depletion of graft	Yes	Yes (but certain degree of GVHD is beneficial in view of its antileukaemia effect)
Complications (infections, GVHD)	Similar	Similar
Pace of immunological and haematological reconstitution	Similar	Similar

GVHD, Graft-versus-host disease.

Болест калем против домаћина (енгл. Graft-versus-host disease - GVHD)

- Алогена трансплантација
- У 20-50% сингене трансплантације
(non-MHC антигени - минорни антигени ткивне подударности)

❖ Клиничка слика:

- ✓ Осип
- ✓ Температура
- ✓ Хепатоспленомегалија
- ✓ Отежано дисање
- ✓ Хеморагична дијареја

❖ Терапија: уклањање имунокомпетентних Т лимфоцита (моноклонска антитела)

❖ Graft-versus-leukaemia (донорови имунокомпетентни Т лимфоцити уништавају туморске ћелије леукемије)

Трансфузија

ABO антигени су гликофинголипиди исказани на:

- еритроцитима
- ћелијама ендотела
- и многим другим типовима ћелија

non-MHC антигени

Садржај предавања

- Основни појмови
- Подела реакција преосетљивости
- Етиологија и патогенеза анафилактичког типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза цитотоксичног типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза имунокомплексног типа преосетљивости, са примерима
- Етиологија и патогенеза позног типа преосетљивости, са примерима
- Механизми успостављања и одржања ауто толеранције
- Механизми прекида ауто толеранције и настанка аутоимунских болести
- Трансплантационе имунске реакције: “домаћин против калема” и “калем против домаћина”

Шта студент треба да зна:

- Шта су: реакције преосетљивости, алергија, атопија, анафилакса и анафилактоидна реакција
- Улогу генских фактора и фактора средине у настанку анафилактичких реакција
- Механизме настанка анафилактичких реакција (посебно анафилактичког шока)
- Механизме настанка цитотоксичних реакција
- Механизме настанка имунокомплексних реакција
- Механизме настанка реакција касне преосетљивости
- Основне механизме покретања аутоимунског процеса и настанка аутоимунских болести
- Основни принципе трансплантационе имунопатологије

Шта студент треба да зна:

Кључни појмови:

- Реакције преосетљивости
- Анафилакса
- Атопија
- Анафилактоидна реакција
- Трансфузионе реакције
- Серумска болест
- Туберкулинска реакција
- Грануломатозна реакција
- Аутоимуност
- Реакција “домаћин против калема”
- Реакција “калем против домаћина”