

НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 6

**ИМУНСКИ ОДГОВОР НА ТРАНСПЛАНТИРАНА
ТКИВА**

КОНГЕНИТАЛНЕ ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈЕ

ИМУНСКИ ОДГОВОР НА ТРАНСПЛАНТИРАНА ТКИВА

Речник

трансплантат	калем
особа која даје трансплантат (калем)	доно́р (давалац)
особа која прима калем	реципијент (прималац; домаћин)
генетски идентичне животиње (и калеми)	сингене животиње (сингени калеми)
трансплантација унутар исте врсте	алогена или ало- трансплантација
трансплантација међу различитим врстама	ксеногена или ксено- трансплантација
антигени који су мета при одбацивању	алоантигени и ксеноантигени
антитела и Т лимфоцити који реагују против тих антигена	алореактивни и ксенореактивни

Докази да је одбацивање калема у основи имунска реакција

Dokaz

Prethodno izlaganje MHC molekulima davaoca ubrzava odbacivanje kalema

Sposobnost brzog odbacivanja kalema može da se prenese na naivnu jedinku limfocitima senzibilisane jedinke

Deplecija ili inaktivacija T-limfocita lekovima ili antitelima rezultira smanjenim odbacivanjem kalema

Zaključak

Odbacivanje kalema pokazuje dve osnovne osobine stečene imunosti – memoriju i specifičnost

Odbacivanje kalema je posredovano limfocitima

Za odbacivanje kalema potrebni su T-limfociti

Трансплантациони антигени

Протеини кодирани МНС генима:

- ✓ по три гена за α ланац I класе на сваком од хромозома:
 $3 \times 2 = 6$ различитих продуката I класе на свакој ћелији.
- ✓ по три гена за α ланац и три или четири гена за β ланац (који се могу комбиновати) II класе на сваком од хромозома:
 ≈ 20 различитих продуката II класе на свакој професионалној APC
- ✓ 350 алела HLA-A, 620 алела HLA-B, 400 алела HLA-DR, 90 алела DQ... у популацији

A Normalno

T-ćelija stupa
u kontakt
sa
peptidom

Polimorfni
delovi MHC

Strani
peptid

Receptor T-ćelija

Sopstveni MHC

Sopstveni MHC
molekul prikazuje
strani peptid
T-ćeliji selektovanoj
da prepozna
kompleks
sopstvenog
MHC molekula
i stranog peptida

B Alogeno prepoznavanje

Receptor T-ćelija

Peptid
davaoca

Alogeni MHC

T-ćelija prepoznaje
alogeni MHC
molekul čija
struktura podseća
na kompleks
sopstvenog MHC
molekula i
stranog peptida

C Alogeno prepoznavanje

Receptor T-ćelija

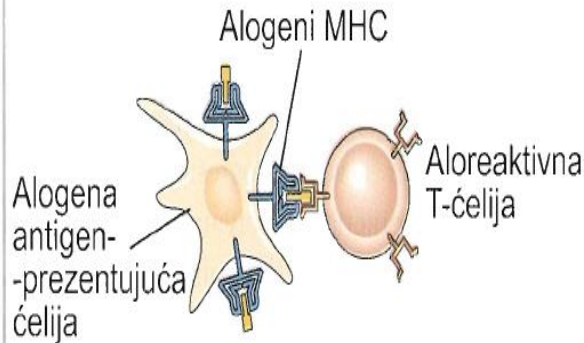
Peptid
davaoca

Alogeni MHC

T-ćelija prepoznaje
strukturu koju
formiraju alogeni
MHC molekul i
vezani peptid

Индукција имунског одговора против калема

A Direktno aloprepoznavanje



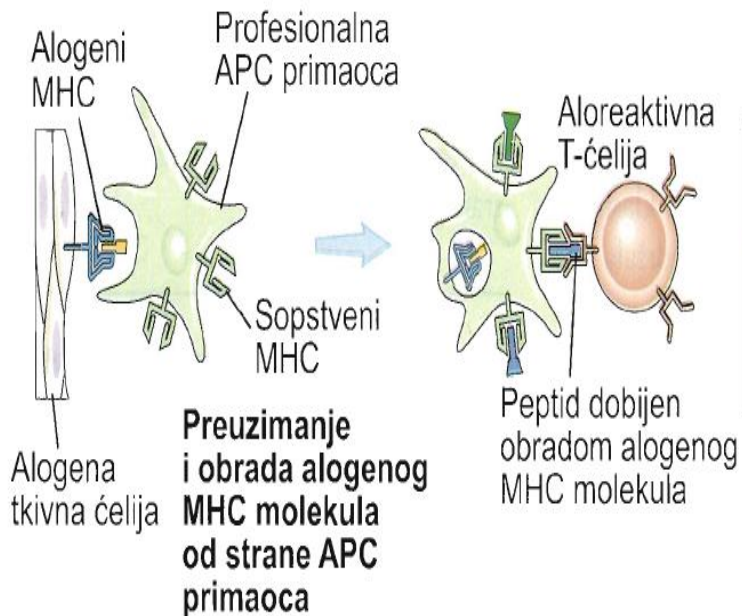
T-ćelija prepoznaje neobrađeni alogeni MHC molekul na APC kalema

ДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

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

АКУТНО ОДБАЦИВАЊЕ

B Indirektno aloprepoznavanje



T-ćelija prepoznaje obrađen peptid alogenog MHC molekula vezan za sopstveni MHC molekul na APC domaćina

ИНДИРЕКТНО ПРЕПОЗНАВАЊЕ:

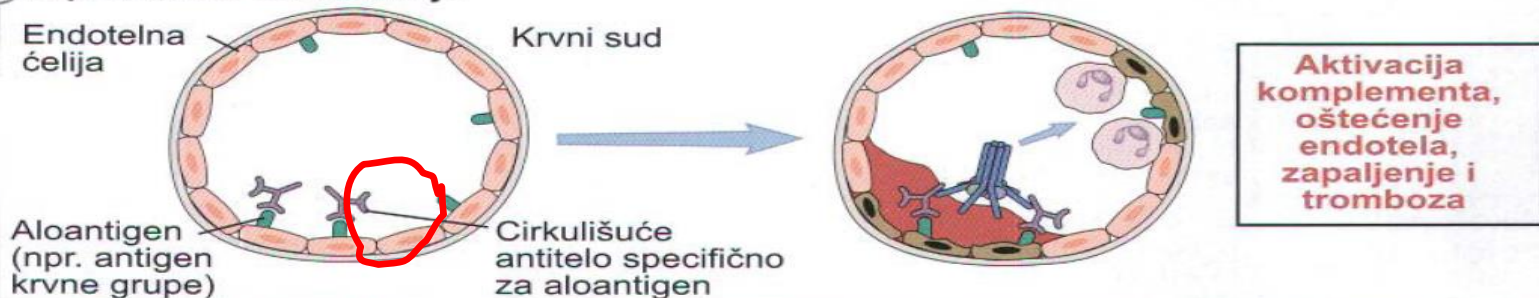
APC домаћина фагоцитује ћелије донора, обрађује доноров MHC и приказује га у контексту сопственог MHC (Th).

ХРОНИЧНО ОДБАЦИВАЊЕ

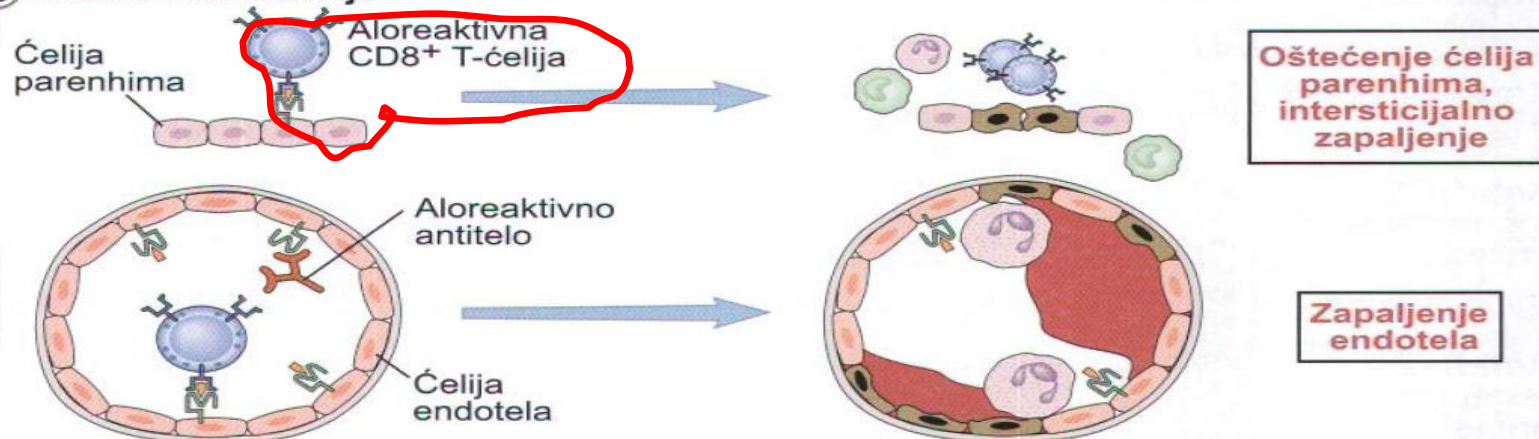
Ефекторски Т лимфоцити би тада препознавали сопствени MHC??? Како онда убијају ћелије које исказују алогени MHC????

Имунски механизми одбацивања калема

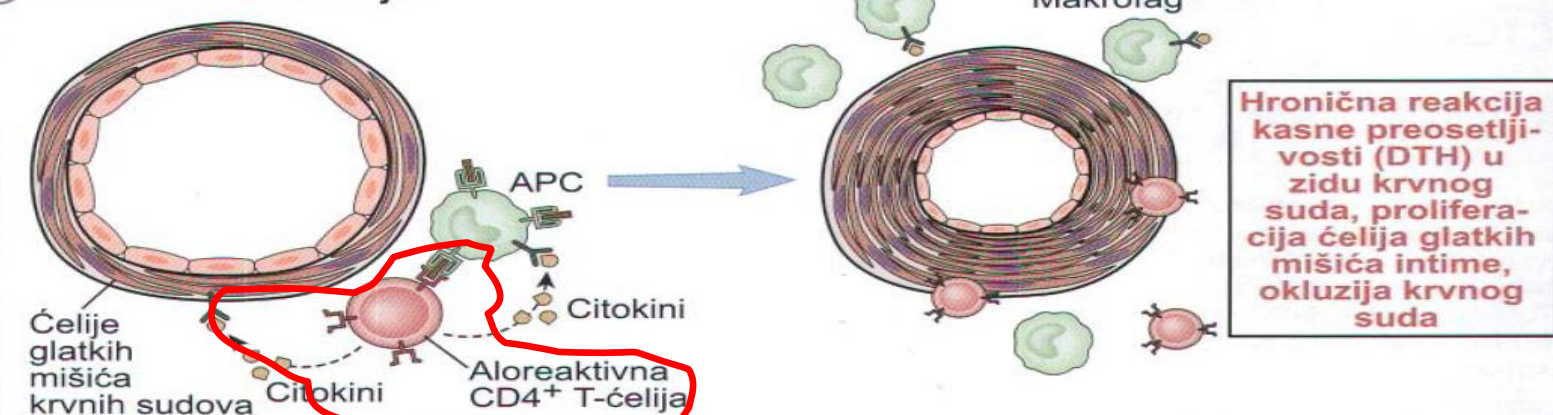
A Hiperakutno odbacivanje



B Akutno odbacivanje



C Hronično odbacivanje



Превенција и терапија одбацивања калема

- Спаривање HLA алела даваоца и примаоца
- Имуносупресија:

Lek	Mehanizam delovanja
Ciklosporin i FK506	Blokira produkciju T-ćelijskih citokina inhibicijom fosfataze kalcineurina što dovodi do blokiranja aktivacije transkripcionog faktora NFAT.
Mikofenolat mofetil	Blokira proliferaciju limfocita inhibicijom sinteze guaninskih nukleotida u limfocitima.
Rapamicin	Blokira proliferaciju limfocita inhibicijom prenosa signala posredstvom IL-2.
Kortikosteroidi	Smanjuju zapaljenje inhibicijom lučenja citokina od strane makrofaga.
Anti-CD3 monoklonsko antitelo	Vrši depleciju T-ćelija vezujući se za CD3 i pomaže fagocitozu ili komplementom-posredovanu lizu (koristi se za tretman akutnog odbacivanja).
Anti-IL-2 receptor antitelo	Inhibira proliferaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja IL-2. Može takođe da opsonizuje i tako eliminiše aktivirane T-ćelije koje ekspimiraju IL-2R.
CTLA4-Ig	Inhibira aktivaciju T-ćelija blokiranjem vezivanja kostimulatora B7 i CD28 molekula T-ćelija (kliničke studije).

ИМУНОСУПРЕСИЈА:

- Подложност интрацелуларним инфекцијама
- Малигни тумори изазвани онкогеним вирусима

ТОЛЕРАНЦИЈА:

- Блокирање костимулатора
- Стимулисање алореактивних ћелија да постану регулаторне

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Професор физике имао је 48 година када се јавио свом изабраном лекару због умора и недостатка даха. До тада није редовно ишао код лекара. Од пре годину дана почео је да осећа тешкоће када се пење уз степенице и игра кошарку са својом децом. Током протеклих 6 месеци имао је проблем са дисањем при лежању у кревету. Није могао да се сети да је икада имао јачи бол у грудима и негирао је постојање срчаних обољења у породици. Сетио се, ипак, да је отприлике пре 18 месеци морао да изостане два дана са посла због теже болести оја је личила на грип.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- При прегледу имао је пулс од 105 откуцаја у минути, број респирација од 32 удисаја у минути, крвни притисак 100/60 mm Hg и није имао повишену температуру. Лекар је чуо пукоте (доказ накупљања течности) у базама оба плућна крила. Стопала и скочни зглобови били су му отечени. Рендгенски снимак грудног коша показао је едем плућа и плеуралне изливе, као и значајно увећану леву комору.
- Пацијент је примљен на кардиолошко одељење Интерне клинике. Урађени су додатни тестови, коронарна ангиографија и ехокардиографија и на основу њих је постављена дијагноза дилатационе кардиомиопатије. Доктори су објаснили пацијенту да је његов срчани мишић оштећен. Рекли су му да би узрок тога могла да буде једна епизода запаљења насталог као компликација вирусне инфекције пре извесног времена. Једина терапија која би могла да му спасе живот је пресађивање срца.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Серум пацијента испитан је тестом панел-реактивних антитела са циљем да се одреди да ли је пацијент претходно био сензибилисан на алоантигене. Тест је показао да пацијент нема циркулишућих антитела на хумане леукоцитне антигене (HLA антигене), тако да даља имунолошка испитивања нису обављена. Две недеље касније, у оближњем граду срце даваоца је одстрањено из жртве једне саобраћајне несреће. Давалац је имао исту АВО крвну групу као и пацијент. Сама операција пресађивања обављена је 4 сата по острањивању срца даваоца, протекла је добро и успостављена је адекватна постоперативна функција алокалема.
- Какви проблеми би могли да настану ако пацијент и давалац срца имају различите крвне групе или ако пацијент има висок ниво анти HLA антитела?

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Да су пацијент и давалац срца имали различиту крвну групу или да је пацијент имао висок титар анти HLA антитела, после пресађивања могло би да дође до једног облика одбацивања калема, названог хиперакутно одбацивање. Особе које су А, В или О крвне групе имају циркулишућа IgM антитела на оне антигене које не поседују. Особе које супретходно примале трансфузије крви, имале трансплантацију или биле трудне, могу да имају циркулишућа анти HLA антитела. Антигени крвних група и HLA антигени присутни су на ћелијама ендотела. Преформирана антитела, већ присутна код примаоца у време трансплантације, могу да се вежу за те антигене на ендотелним ћелијама калема и да доведу до активације комплемента, привлачења леукоцита и тромбозе. Услед тога, смањено је снабдевање трансплантата крвљу, па пресађени орган може брзо да подлегне некрози услед исхемије.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Сутрадан после пресађивања, пацијент је подвргнут имуносупресивној терапији која обухвата свакодневно коришћење циклоспорина, микофенолске киселине и преднизона. Биопсија ендомиокарда извршена је недељу дана после операције и није показала никакве знаке оштећења миокарда или присуства инфламаторних ћелија. Пацијент је отпуштен кући 10 дана после операције и у року од месец дана био је способан да без икаквих проблема ради лаке вежбе. Током прва три месеца после трансплантације налази рутински спроведених биопсија ендомиокарда били су нормални.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Током прва три месеца после трансплантације налази рутински спроведених биопсија ендомиокарда били су нормални. Али, биопсија урађена 14 недеља после операције показала је присуство бројних лимфоцита и по неког апоптотичног мишићног влакна у миокарду. Такав налаз је протумачен као доказ постојања акутног одбацивања алокалема.
- На шта је био усмерен имунски одговор пацијента и који ефекторски механизми су били укључени у епизоду акутног одбацивања?

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- У епизоди акутног одбацивања, имунски систем пацијента одговара на алоантигене калема. Вероватно је да су ти антигени HLA молекули даваоца кодирани алелима које прималац нема. Ти алоантигени могу да буду експримирани на ендотелним ћелијама, леукоцитима и паренхимским ћелијама срца даваоца. Ефекторски механизми у епизоди акутног одбацивања су и целуларни и хуморални имунски одговор. Помагачки Т лимфоцити примаоца луче цитокине који стимулишу активацију макрофага и изазивају запаљење, што изазива оштећење и дисфункцију миоцита и ендотелних ћелија. Цитотоксични Т лимфоцити директно убијају ћелије калема. Антитела примаоца створена у одговору на антигене калема, везују се за ћелије калема чиме се активира комплемент и привлаче леукоцити.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Ниво креатинина, као показатеља бубрежне функције, био је висок у серуму пацијента (2,2mg/dl; нормално је мање од 1,5mg/dl). Због тога његов доктор није желео да повећа дозу циклоспорина јер тај лек може да буде токсичан за бубреге. Пацијент је добио три додатне дозе стероида током 18 часова и на поновљеној биопсији ендомиокарда, недељу дана касније, видело се само неколико макрофага и мали фокус ткива у опоравку. Пацијент се потом добро осећао, могао је да се врати кући и настави релативно нормалан живот, уз свакодневно узимање циклоспорина, микофенолске киселине и преднизона.
- Који је циљ лечења имуносупресивним лековима?

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Циљ терапије имуносупресивним лековима је да ослаби имунски одговор примаоца на алоантигене калема и на тај начин спречи његово одбацавање. Ти лекови делују тако што блокирају активацију Т лимфоцита (циклоспорин), пролиферацију лимфоцита (микофенолска киселина) и продукцију имфламаторних цитокина (преднизон). При томе се покушава да се неке имунске функције очувају да би особа могла да се бори против инфекција.

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

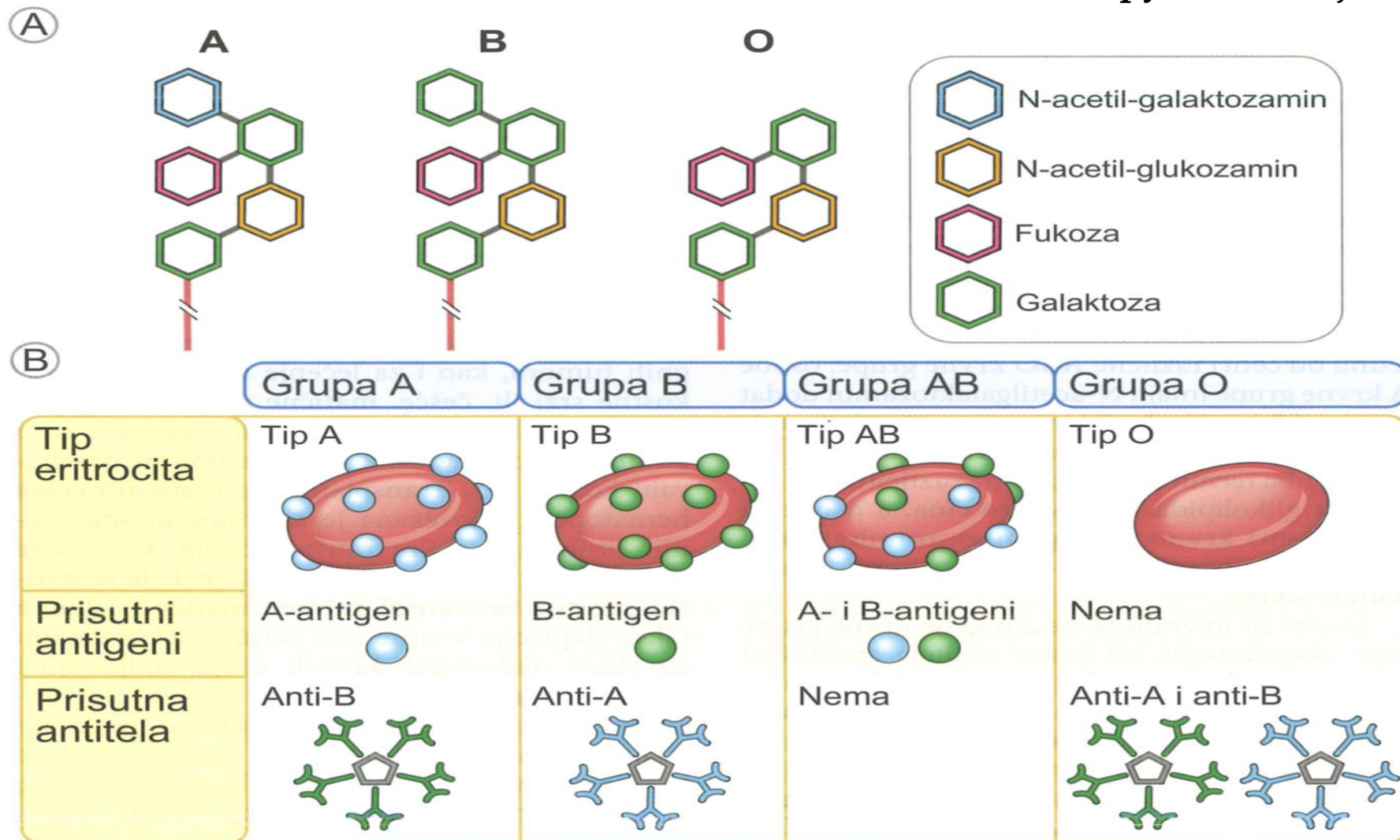
- Коронарна ангиографија која је рађена сваке године после пресађивања, показивала је постепено сужавање лумена коронарних артерија. У шестој години после трансплантације, пацијент је почео да осећа недостатак даха после лаганог вежбања, а радиографским испитивањем уочена је дилатација леве коморе. Ултразвучно интраваскуларно испитивање показало је значајно задебљање зидова и сужење лумена коронарних артерија. Биопсија ендомиокарда показала је зоне некрозе услед исхемије. Пацијент и његови лекари сада разматрају могућност поновне трансплантације срца.
- Који процес је довео до одбацивања калема после 6 година?

Приказ болесника са трансплантацијом срца који прима циклоспорин

- Калем се није одржао због хроничног одбацивања које се манифестовало задебљањем зидова и сужавањем лумена артерија калема. Та васкуларна промена, названа артериосклероза калема или артериосклероза удружена са трансплантатом, изазива исхемијско оштећење срца и најчешћи је разлог за хронично одбацивање калема. Њу може да узрокује хронична реакција касног типа преосетљивости на алоантигене зида крвних судова, што доводи до цитокинима стимулисане миграције глатко-мишићних ћелија у интиму и пролиферације тих ћелија.

Трансплантација ћелија крви (трансфузија)

ABO антигени су угљени хидрати на мембранским гликопротеинима или гликосфинголипидима, исказани на еритроцитима, ћелијама ендотела и многим другим ћелијама



превенција одбацивања трансплантата

- <https://www.youtube.com/watch?v=UAW1Sjuyr2Y>
- <https://www.youtube.com/watch?v=vSi9eHAFvGA>

Имунодефицијенције

*Болести изазване недовољним
имунским одговором*

Имунодефицијенције су поремећаји једне или више компоненти имунског система

**Примарне
(конгениталне)**

**група урођених
болести**

**Секундарне
(стечене)**

**настају деловањем
фактора средине
HIV**

**хемотерапија
радијација
малнутриција**

Физиолошке имунодефицијенције

- **Физиолошка имунодефицијенција новорођенчади**
- **Физиолошка селективна IgA имунодефицијенција деце**
- **Физиолошка имунодефицијенција старих**

Конгениталне (примарне) имунодефицијенције

*Конгениталне имунодефицијенције су
последице генских поремећаја који су узрок
прекида у сазревању или функционисању
различитих компоненти имунског система*

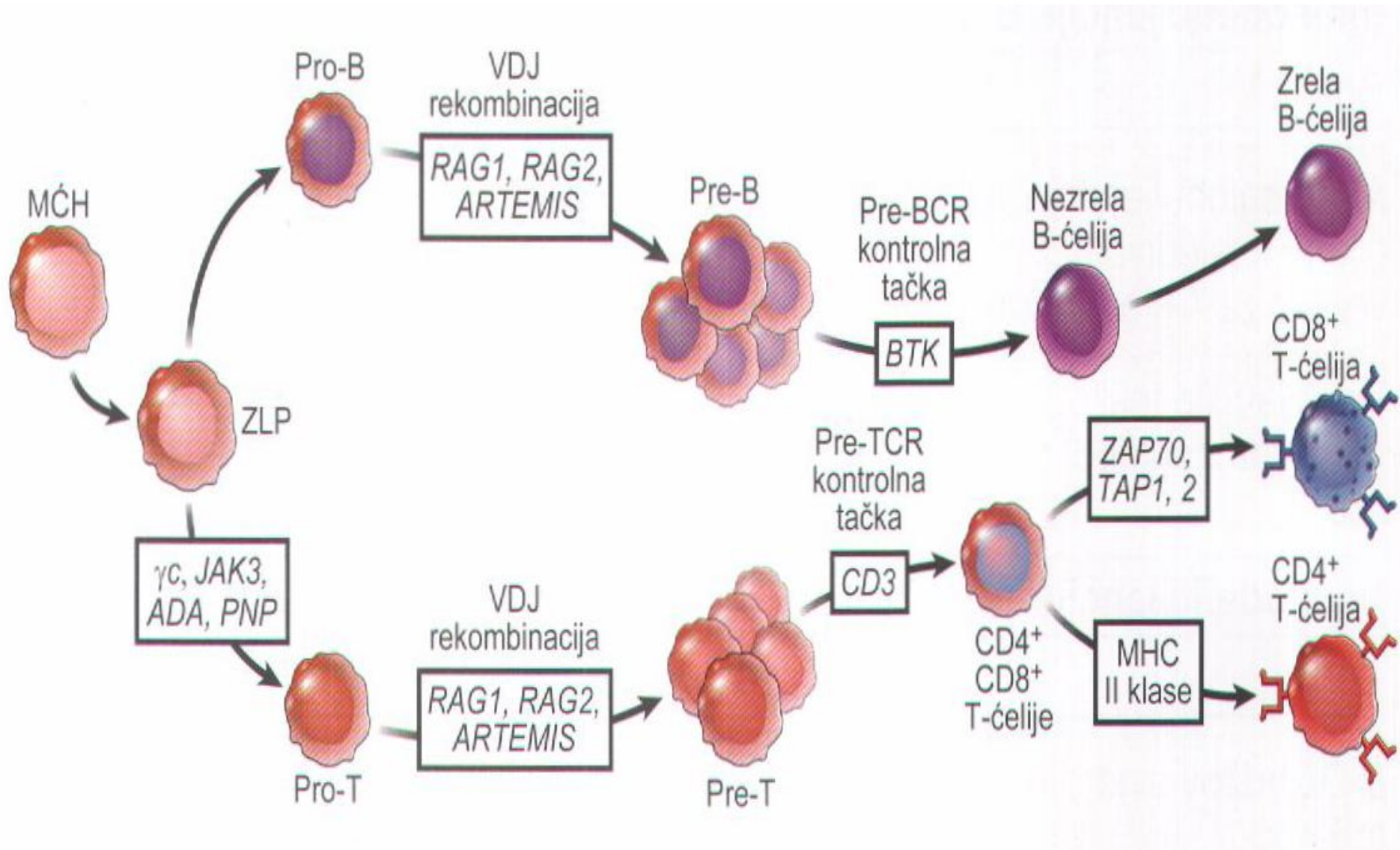
**Једна на сваких 500 особа пати од неке
имунодефицијенције**

Карактеристике имунодефицијенција и њихове манифестације

Tip imunodeficijencije	Histopatološki i laboratorijski poremećaji	Najčešće infektivne posledice
Deficijencije B-ćelija	Ne postoje, ili smanjeni folikuli i germinativni centri u limfnim organima Snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Infekcije piogenim bakterijama, crevne bakterijske i virusne infekcije
Deficijencije T-ćelija	Mogu biti smanjene T-ćelijske zone u limfnim organima Slabije reakcije kasne preosetljivosti na ubikvitarne antigene Poremećen proliferativni odgovor T-ćelija na stimulaciju mitogenima <i>in vitro</i>	Infekcije virusima i drugim intracelularnim patogenima (npr. <i>Pneumocystis jiroveci</i> , druge gljivice, netuberkulozne mikobakterije) Maligniteti udruženi sa virusnim infekcijama (npr. limfomi udruženi sa EBV-om)
Deficijencije urođene imunosti	Varijabilni, zavise od toga koja je komponenta urođene imunosti defektna	Varijabilne; infekcije piogenim bakterijama

Тешки облици имунодефицијенција отварају врата за инфекције микроорганизмима који се обично не сматрају вирулентним, укључујући многе чланове нормалне микрофлоре организма или микроорганизме из окружења

Поремећаји у сазревању лимфоцита



Teške kombinovane imunodeficijencije (SCID)

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
SCID čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Izrazito smanjen broj T-ćelija; normalan ili povećan broj B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Mutacije gena za zajednički γ -lanac citokinskih receptora, defekt u sazrevanju T-ćelija usled nedostatka IL-7 signala
Autozomno-recesivni oblik SCID, usled deficijencije ADA i PNP	Progresivno smanjenje broja T i B-ćelija (naročito T)	Deficijencija ADA ili PNP dovodi do akumulacije toksičnih metabolita u limfocitima
Autozomno-recesivni oblik SCID, usled drugih poremećaja	Smanjenje broja T i B-ćelija; snižene vrednosti serumskih imunoglobulina	Poremećaj u sazrevanju T i B-ćelija; mutacije RAG gena i drugih gena uključenih u VDJ rekombinaciju ili prenos signala preko IL-7R

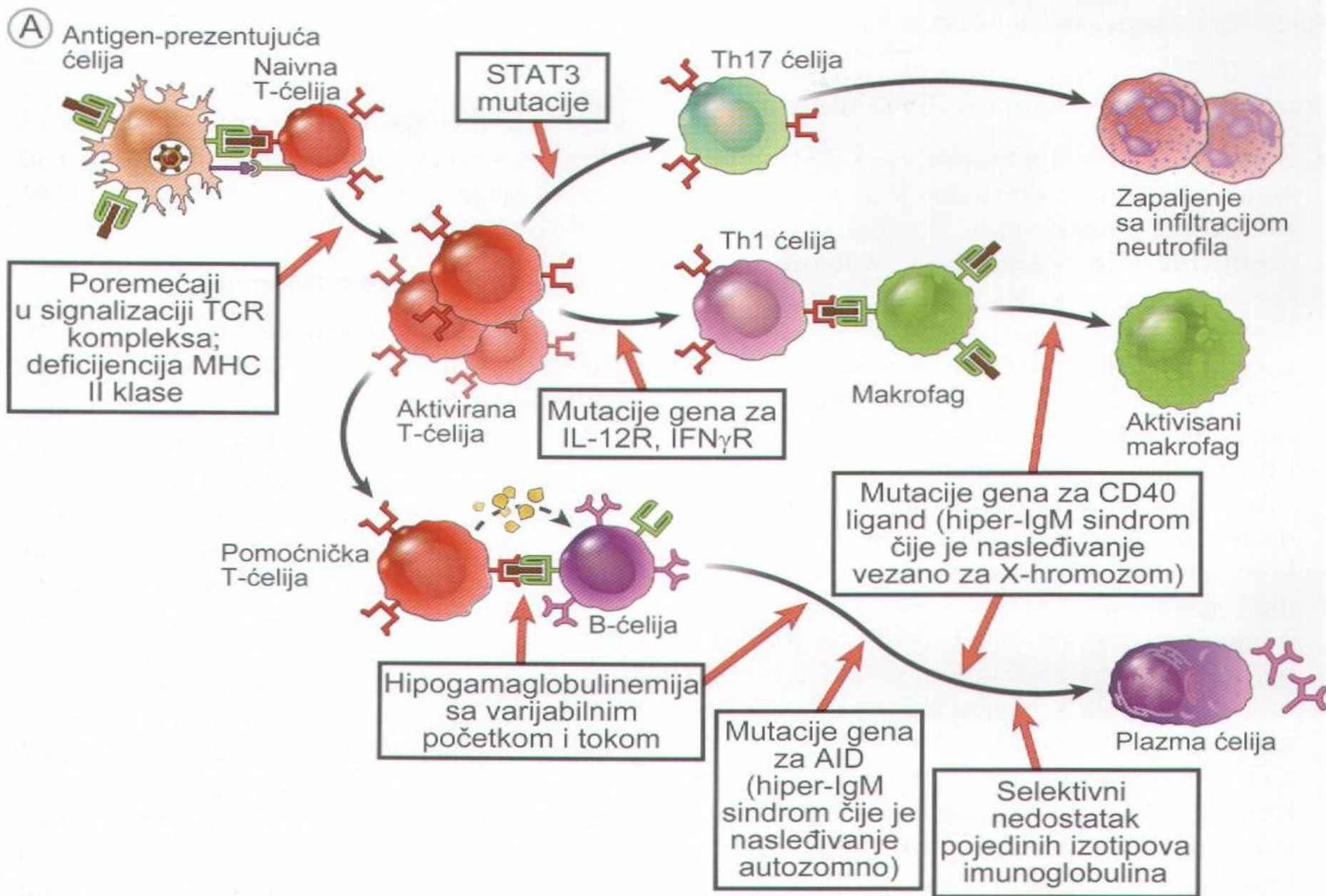
Imunodeficijencije B-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Agamaglobulinemija čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Snižene vrednosti svih izotipova serumskih imunoglobulina; smanjenje broja B-ćelija	Poremećaj u sazrevanju posle pre-B-ćelija, usled mutacije gena za Brutonovu tirozin kinazu (BTK)
Deficijencije teškog lanca imunoglobulina	Nedostaju IgG potklase; ponekad udruženi sa nedostatkom IgA ili IgE	Delecija hromozoma 14q32 koja uključuje lokus za teški lanac imunoglobulina

Imunodeficijencije T-ćelija

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
DiDžordžov sindrom	Smanjen broj T-ćelija; normalan broj B-ćelija; normalne ili snižene vrednosti imunoglobulina u serumu	Poremećaj razvoja 3. i 4. faringealnog špaga, što dovodi do hipoplazije timusa

Поремећаји активације и функције лимфоцита



Поремећаји активације и функције лимфоцита

B Bolest	Funkcionalni poremećaji	Mehanizmi poremećaja
Hiper-IgM sindrom čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Poremećaj u T-zavisnoj aktivaciji B-ćelija i makrofaga	Mutacije gena za CD40 ligand
Imunodeficijencija sa varijabilnim početkom i tokom	Smanjenje ili nedostatak produkcije pojedinih izotipova imunoglobulina; osetljivost na bakterijske infekcije ili bez kliničkih manifestacija	Mutacije gena za receptore faktora rasta B-ćelija i kostimulatora
Deficijentna ekspresija MHC II klase: sindrom golih limfocita	Nedostatak ekspresije MHC II klase i poremećaj aktivacije CD4 ⁺ T-ćelija; defekt celularne imunosti i humoralne imunosti zavisne od T-ćelija	Mutacije gena koji kodiraju transkripcione faktore potrebne za ekspresiju gena MHC II klase
Poremećaji u ekspresiji TCR kompleksa ili TCR signalizaciji	Smanjen broj T-ćelija ili poremećen odnos CD4 ⁺ i CD8 ⁺ subpopulacija; smanjena celularna imunost	Retki slučajevi usled mutacija ili delecija gena koji kodiraju CD3 proteine, ZAP-70
Poremećaji u Th1 diferencijaciji	Smanjena aktivacija makrofaga zavisna od T-ćelija, podložnost infekcijama	Retki slučajevi usled mutacija gena koji kodiraju receptore za IL-12 ili interferon- γ
Poremećaji u Th17 diferencijaciji	Smanjen zapaljenjski odgovor posredovan T-ćelijama, mukokutana kandidijaza, bakterijski kožni apscesi	Retki slučajevi usled mutacija gena koji kodiraju STAT3, IL-17, IL-17R
Limfoproliferativni sindrom čije je nasleđivanje vezano za X-hromozom	Nekontrolisana proliferacija B-ćelija koja je indukovana EBV virusom i aktivacija CTL; poremećena funkcija NK ćelija i CTL i poremećen imunski odgovor antitelima	Mutacije u genu koji kodira SAP (adapterski protein uključen u prenos signala u limfocitima)

Поремећаји урођене имуности

Bolest	Funkcionalni poremećaj	Mehanizam poremećaja
Hronična granulomatozna bolest	Poremećaj produkcije reaktivnih oblika kiseonika u fagocitima	Mutacije gena koji kodiraju komponente fagocitne oksidaze, najčešće citohrom b558
Deficijencija adhezivnih molekula tip-1	Nepostojanje ili deficitarna ekspresija $\beta 2$ integrina koja izaziva slabljenje funkcija leukocita koje zavise od adhezije	Mutacije gena koji kodiraju β -lanac (CD18) $\beta 2$ integrina
Deficijencija adhezivnih molekula tip-2	Nepostojanje ili deficitarna ekspresija leukocitnih liganada za E i P-selektine na endotelu koja izaziva poremećenu migraciju leukocita u tkiva	Mutacije gena koji kodiraju protein potreban za sintezu sialil-Lewis X-komponente liganada za selektine E i P
Deficijencija C3 komponente komplementa	Poremećaj u aktivaciji komplementa	Mutacije gena koji kodira C3
Deficijencija C2 i C4 komponenti komplementa	Poremećaj aktivacije komplementa klasičnim putem, što dovodi do nemogućnosti uklanjanja imunskih kompleksa i nastanka bolesti slične sistemskom eritemskom lupusu	Mutacije gena koji kodiraju C2 ili C4
Čedijak-Higaši sindrom	Poremećaj funkcionisanja lizozoma u neutrofilima, makrofagima i dendritskim ćelijama, i poremećaj u funkcionisanju granula NK ćelija	Mutacije gena koji kodira regulatorni protein u transportu lizozoma
Encefalitis izazvan herpes simpleks virusom 1 (HSV-1)	Poremećena antivirusna odbrana u CNS	Mutacija gena koji kodira TLR3
Rekurentne piogene bakterijske infekcije	Poremećen odgovor urođene imunosti na piogene bakterije	Mutacija gena koji kodira MyD88

Терапија конгениталних имунодефицијенција

- Трансплантација матичних ћелија хематопоезе (SCID)
- Интравенска инјекција пулованих имуноглобулина-IVIG (селективни поремећаји В лимфоцита)
- Генска терапија