

ТРАНСПЛАНТАЦИЈА

на клетки, ткива и органи

20/05/2010

Проф. д-р Кочо Димитровски

Преглед на денешното предавање

- Вовед
- Имунолошки основи на отфрлањето на трансплантати
- Клинички манифестации на отфрлањето на трансплантати
- Општа имуносупресивна терапија
- Специфична имуносупресивна терапија
- Имунолошка толеранција кон алогографтот
- Клиничка трансплантација

- Прашања и одговори

20/05/2010

Трансплантации во светот – годишна проценка

Органи

Бели дробови	Срце	Хепар	Бубрег
1000	6000	13.000	50.000

Ткива

3-5 милиони ткива се трансплантираат годишно во светот

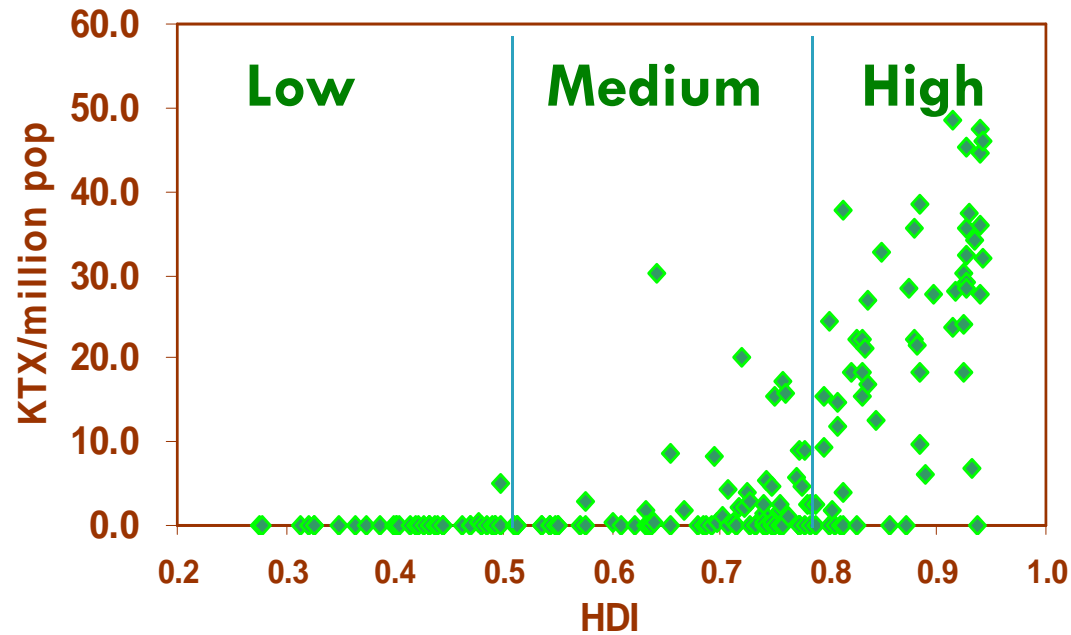
Клетки

20.000 алогени трансплантации на хематопоеетични матични клетки

20/05/2010

Бубрежни трансплантации / милион жители / според развој на земјите

Human Development Index



20/05/2010

Имунолошки основи на отфрлањето на трансплантатите

Трансплантација е чин на префрлање на клетки, ткива или органи од едно место на друго:

□ АВТОГРАФТ

сопствено ткиво префрлено од едно на друго место на телото од индивидуата

□ ИЗОГРАФТ

генетски идентични индивидуи

□ АЛОГРАФТ

генетски различни индивидуи, од иста врста.

□ КСЕНОГРАФТ

суштества од различни врсти

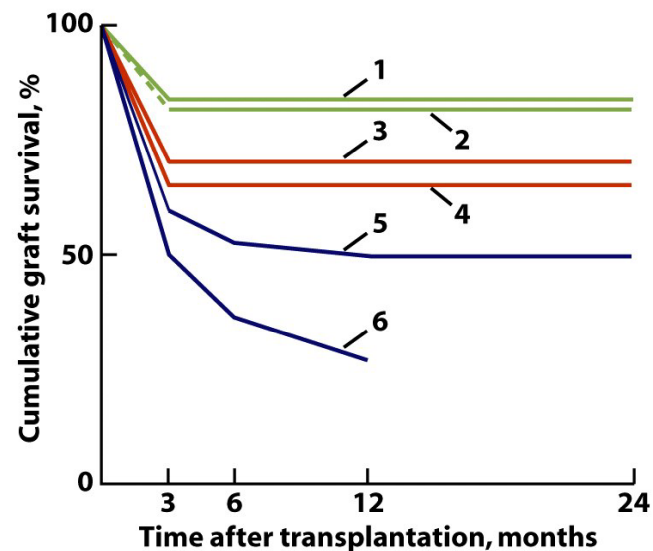
20/05/2010

Имунолошки основи на отфрлањето на трансплантатите

Хистокомпатибилност: 40-тина различни локуси, но најважни се major histocompatibility complex – МНС.

Хистокомпатибилноста се одредува преку:

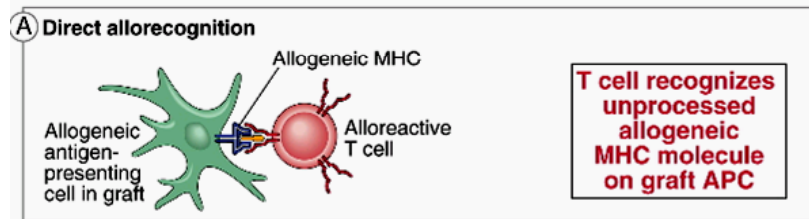
- АБО крвните групи
- ХЛА типизацијата
- мешаната лимфоцитна култура – МЛЦ
- вкрстената проба



Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2

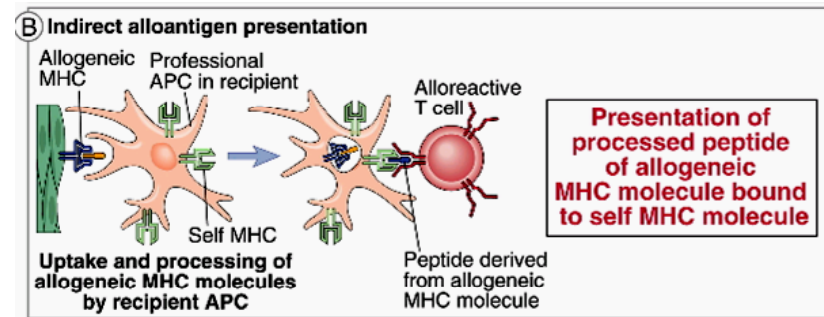
Имунолошки основи на отфрлањето на трансплантатите

□ Фаза на сензитизација



Директно препознавање:

- препознавање на целосна MHC молекула, прикажана на донорска APC, која мигрирала во лимфните јазли на приматлот.
- Вклучува CD4+ и CD8+ T-клетки



Индиректно препознавање:

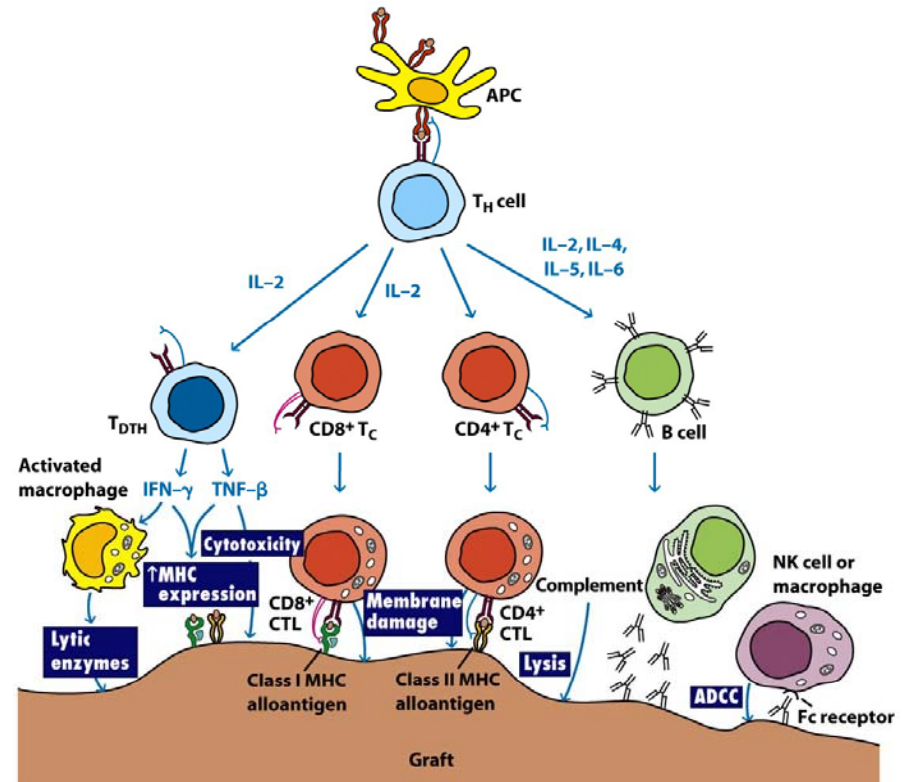
- Донорските MHC се процесирани и презентирани од APC на примателот.
- Вклучува само CD4+ T-клетки, кои го презентираат антигенот преку сопствените класа-2 MHC

20/05/2010

Имунолошки основи на отфрлањето на трансплантатите

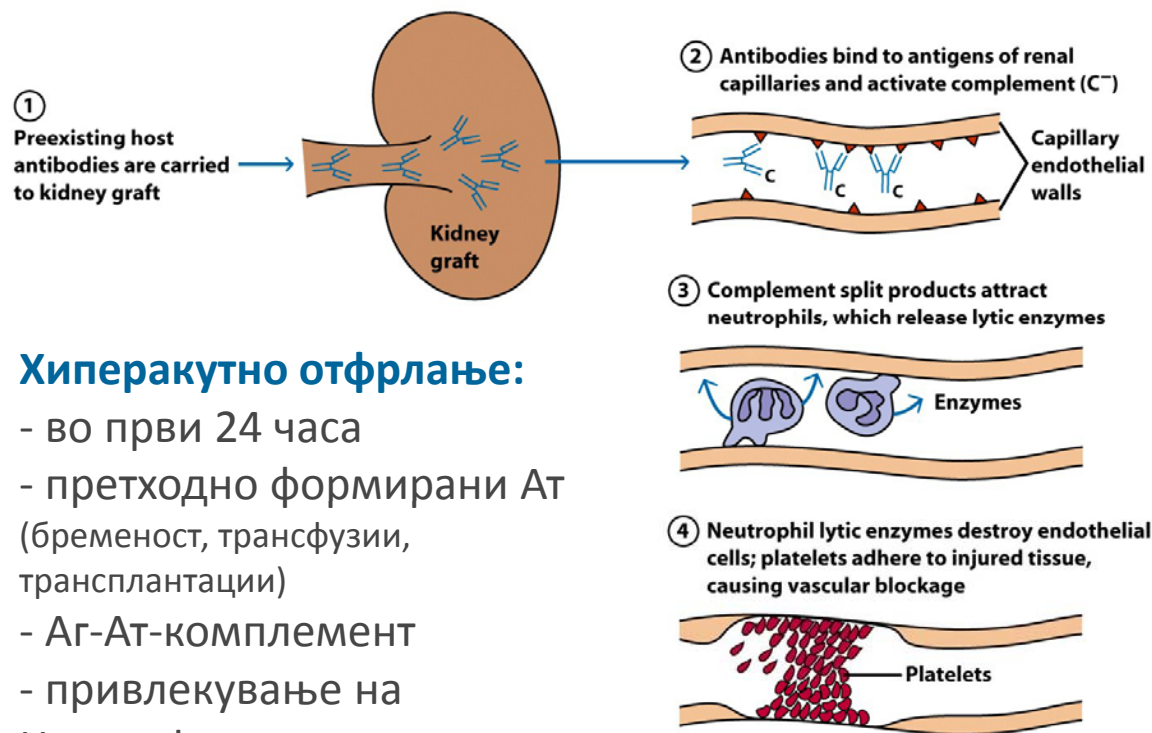
Ефекторна фаза

1. DTH (сензитизација + ефект: Т-клетки *CD4+ и макрофаги)
2. CTL (сензитизација + ефект: CTL_{CD8+}/CD4+)
3. At-Ag + complement (при хиперакутно и забрзано отфрлање)
4. ADCC (при хиперакутно и забрзано отфрлање)



20/05/2010

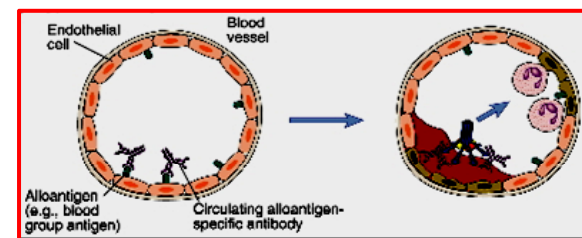
Клинички манифестации на отфрлањето на трансплантати



Хиперакутно отфрлање:

- во први 24 часа
- претходно формирани Ат (бременост, трансфузии, трансплантации)
- Аг-Ат-комплемент
- привлекување на Неутрофили и нивен литички ефект

забрзано отфрлање:
Ат кои се формираат
непосредно после
трансплантацијата



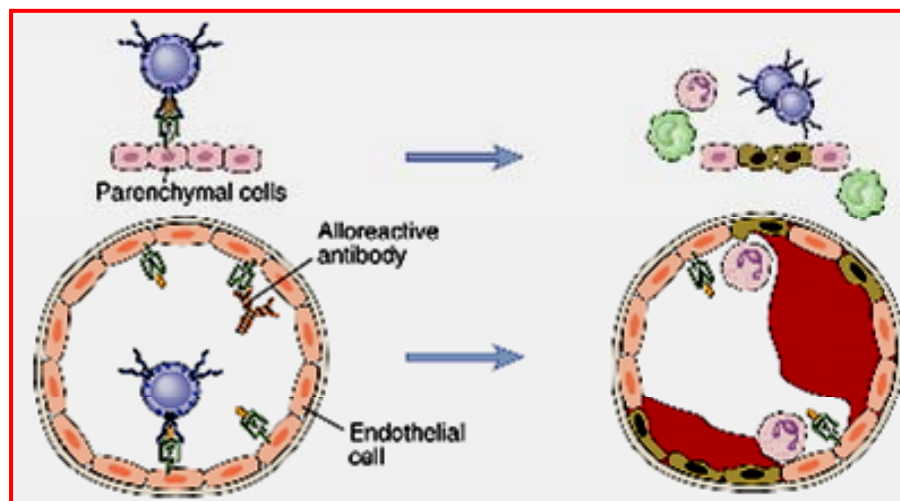
20/05/2010

Клинички манифестации на отфрлањето на трансплантати

Акутно отфрлање:

Васкуларно и паренхимско оштетување на трансплантатот, медирано од Т клетки и антитела, кое обично почнува после првата недела од трансплантацијата, со инциденца од 30% во првите 90 дена.

1. Т-клетки, макрофаги и антитела,
2. оштетување на ендотел и мускулен слој,
3. Воспаление



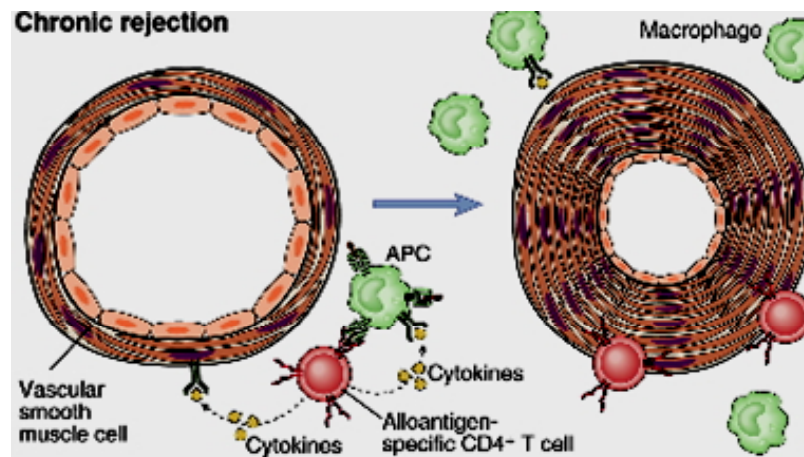
20/05/2010

Клинички манифестации на отфрлањето на трансплантати

Хронично отфрлање:

- Месеци и години после трансплантацијата.
- Вклучен хуморален и клеточен имун одговор
- Се карактеризира со фиброза и васкуларни нарушувања, што доведува до губење на функцијата на графот

1. Макрофаги и Т клетки
2. Концентрична хиперплазија на медијата
3. Хронична DTH реакција



20/05/2010

Општа имуносупресивна терапија

Општа имуносупресија кон на имуниот одговор кон сите антигени

зголемен ризик од инфекции и лимфоидни малигни заболувања

го успоруваат пролиферирањето и активирањето на клетките, но со тоа е зафатена и делбата на неимуните клетки во коскената срцевина = метаболни коскени болести (остеопороза), хипертензија

Инхибитори на митозата

Против воспалителни лекови

Метаболити од габички

Целосна лимфоидна ирадијација

20/05/2010

Општа имуносупресивна терапија

Инхибитори на митозата

azathioprine – IMURAN
cyclophosphamide
mycophenolate mofetil
metotrexate

Против воспалителни лекови

кортикостероиди: prednisone, dexamethasone

Метаболити од габички

cyclosporin A (CsA),
FK506 (Tacrolimus), rapamycin (Sirolimus) 10-100 x помоќни

Целосна лимфоидна ирадијација

200 ради X ден X неколку недели = 3400 рада

20/05/2010

Специфична имуносупресивна терапија

Идеална би била ако е антиген-специфична имуносупресија, која сеуште не е достапна

Антитела

специфични за различни површински молекули на имуните клетки

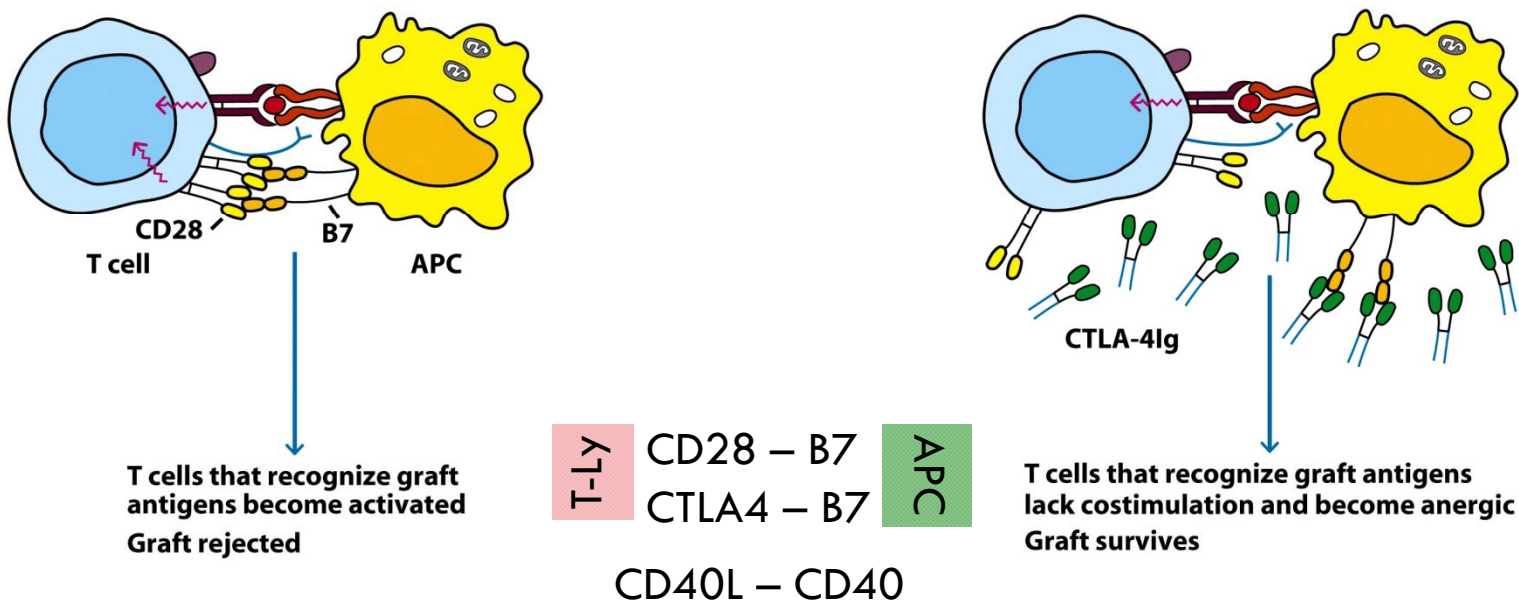
- Антитимоцитен глобулин (anti-CD3) опсонизација на Т-клетките
- Антитело за високоафинитетниот IL2 рецептор (anti-CD25)
- Антитела кон површинските адхезивни молекули: ICAM-1, LFA-1
- JAK3 инхибитор (орална апликација – во фаза на испитување)

опасност од себумска болест !!!

20/05/2010

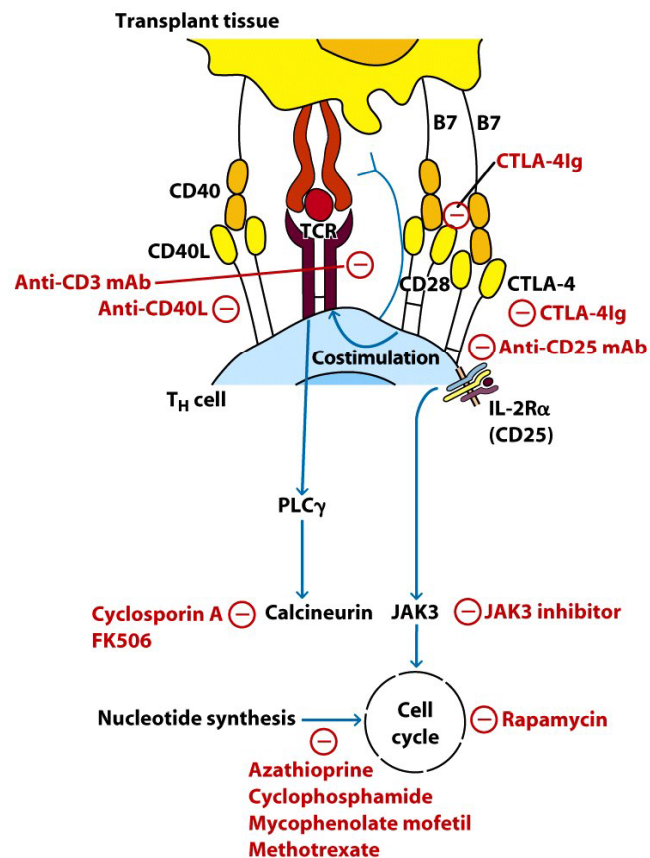
Специфична имуносупресивна терапија

блокираат костимулаторни сигнали, што индуцира АНЕРГИЈА



20/05/2010

Место на делување на имunosупресивна терапија



20/05/2010

Имунолошка толеранција кон алогографтот

Ткива кои немаат алоантигени: 'рскавица на срцеви валвули

Имунолошки привилегирани места: предна очна комора, корнеа, утерус, тестис, мозок

Имунолошки привилегираните места не предизвикуваат имун одговор бидејќи тие ефективно се одделени од клетките на имуниот систем, заради тоа што отсутствуют лимфни и крвни садови, или постои бариера меѓу крвта и ткивото.

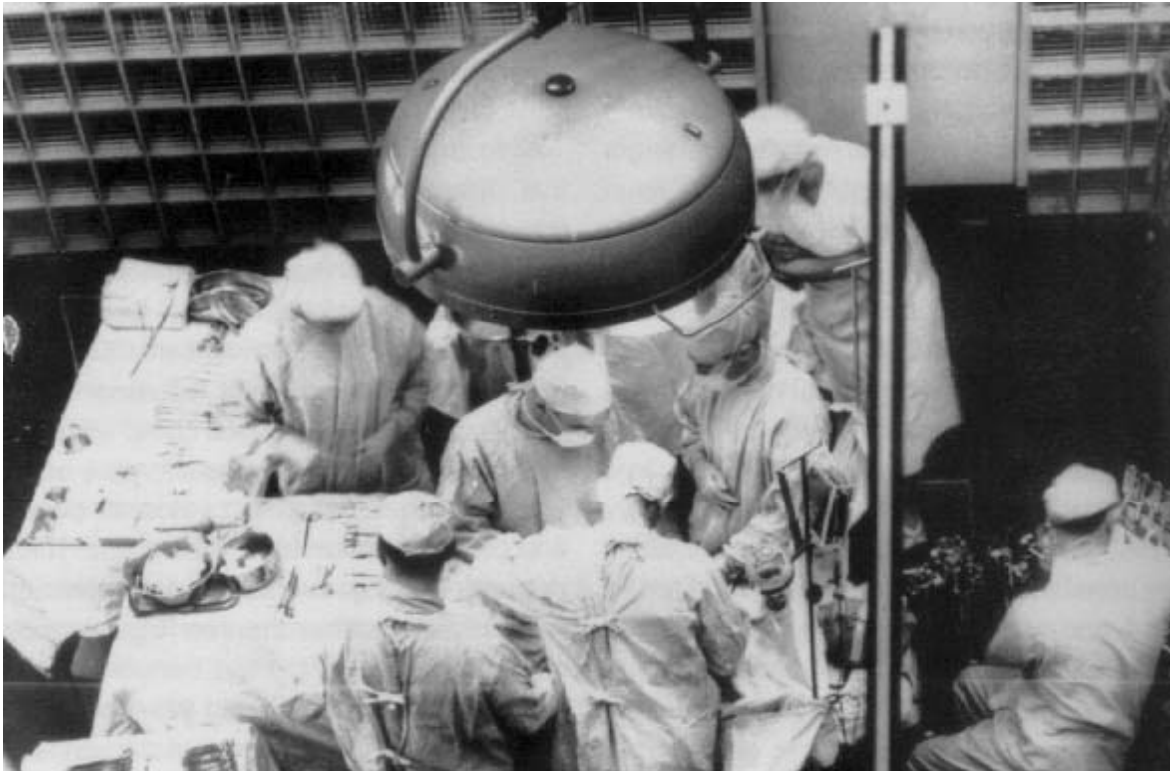
Рана експозиција кон алоантигени доведува до специфична толеранција:

Неидентични близнаци, кои имаат заедничка плацента (им се меша крвотокот во интраутериниот живот - рана експозиција на туѓи алоантигени) стекнуваат имунотолеранција кон неидентичните алоантигени од близнакот. Друг случај е ненаследениот мајчин хаплотип, кој може да биде „запознаен“ во интраутериниот живот.

Инфузија на коскена срцевина од донорот, пред трансплантација на солиден орган: покажува подобро преживување на органот доколку претходно или симултано се даде инфузија на коскена срцевина.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

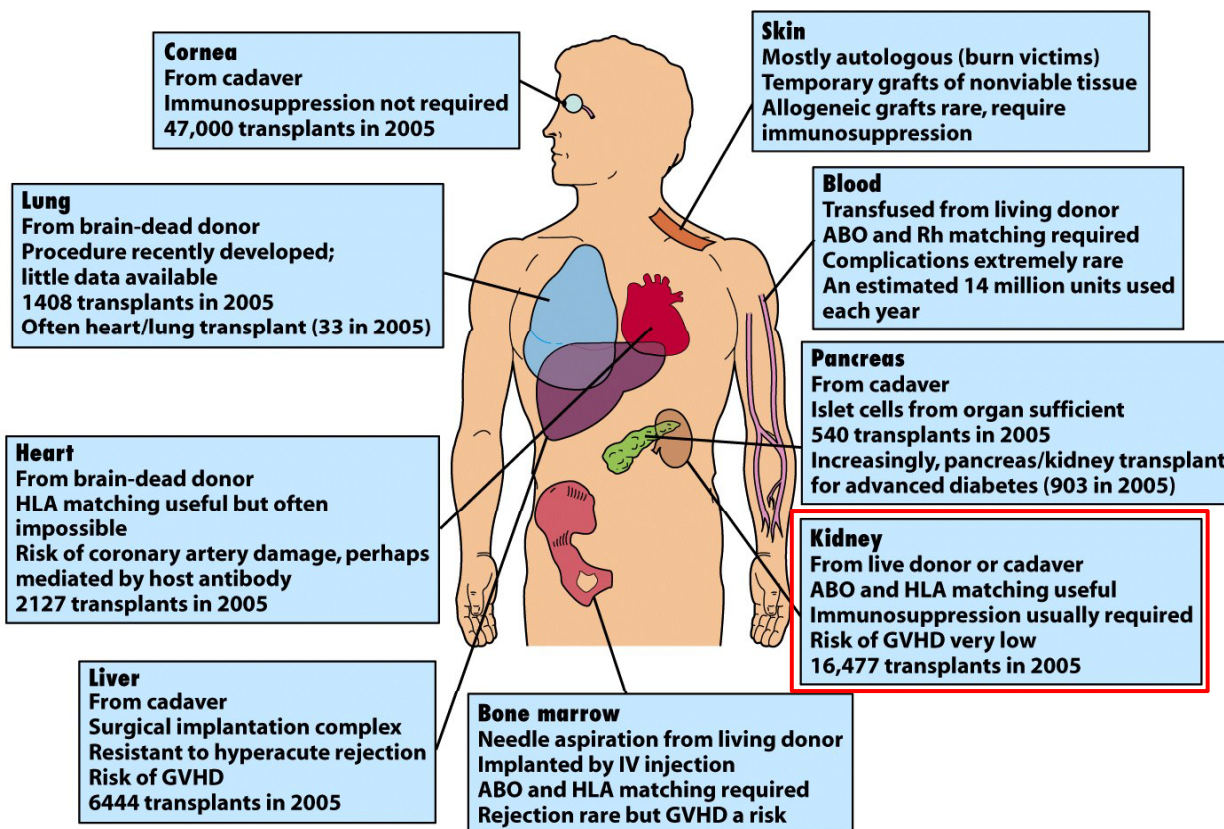


Прва трансплантација на бубрег: 1950

Околу 500 000 Тх на бубрег се направени досега

20/05/2010

Клиничка трансплантација

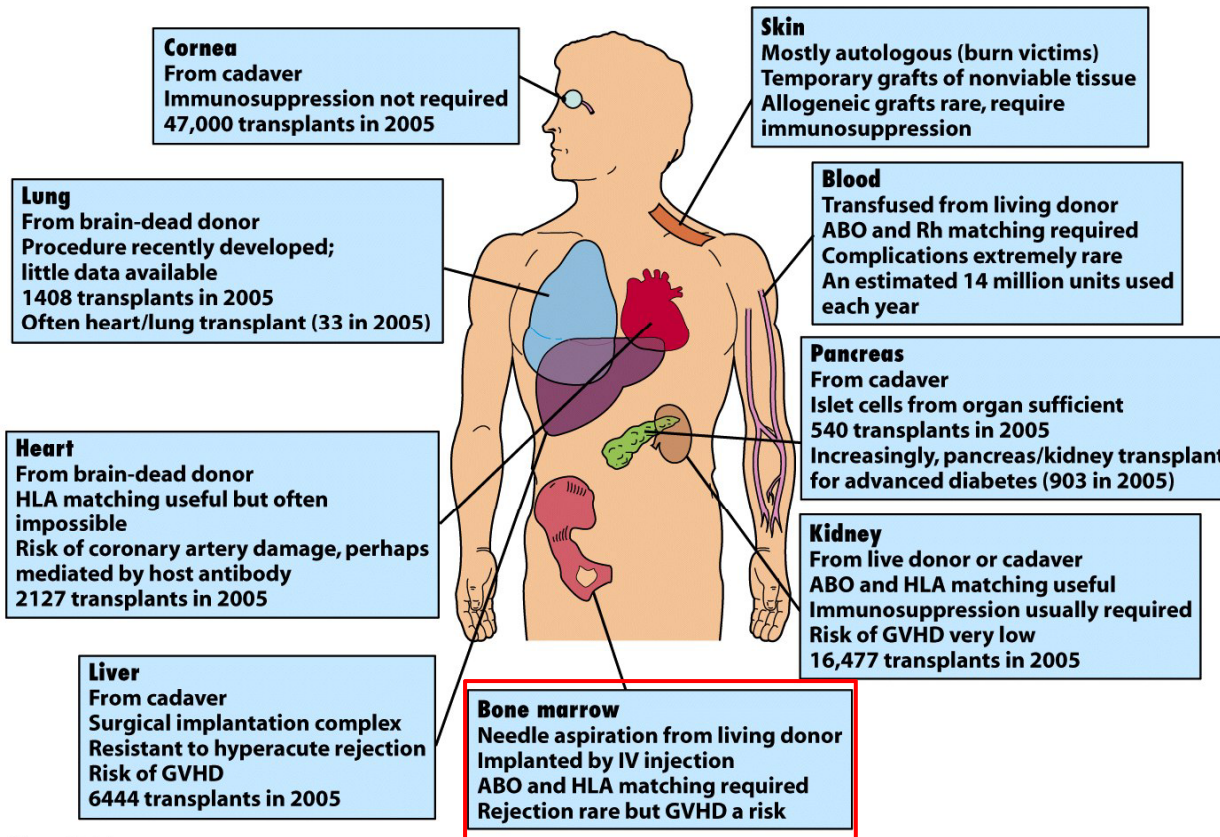


Трансплантација на бубрег:

- органи од кадавери и живи даители
- ХЛА и АБО совпадливост
- недостиг на органи за Тх
- сензибилизирани пациенти кои примале крв
- компликации од имunosупресијата: кацер, инфекции, хипертензија, метаболни заболувања на коските.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

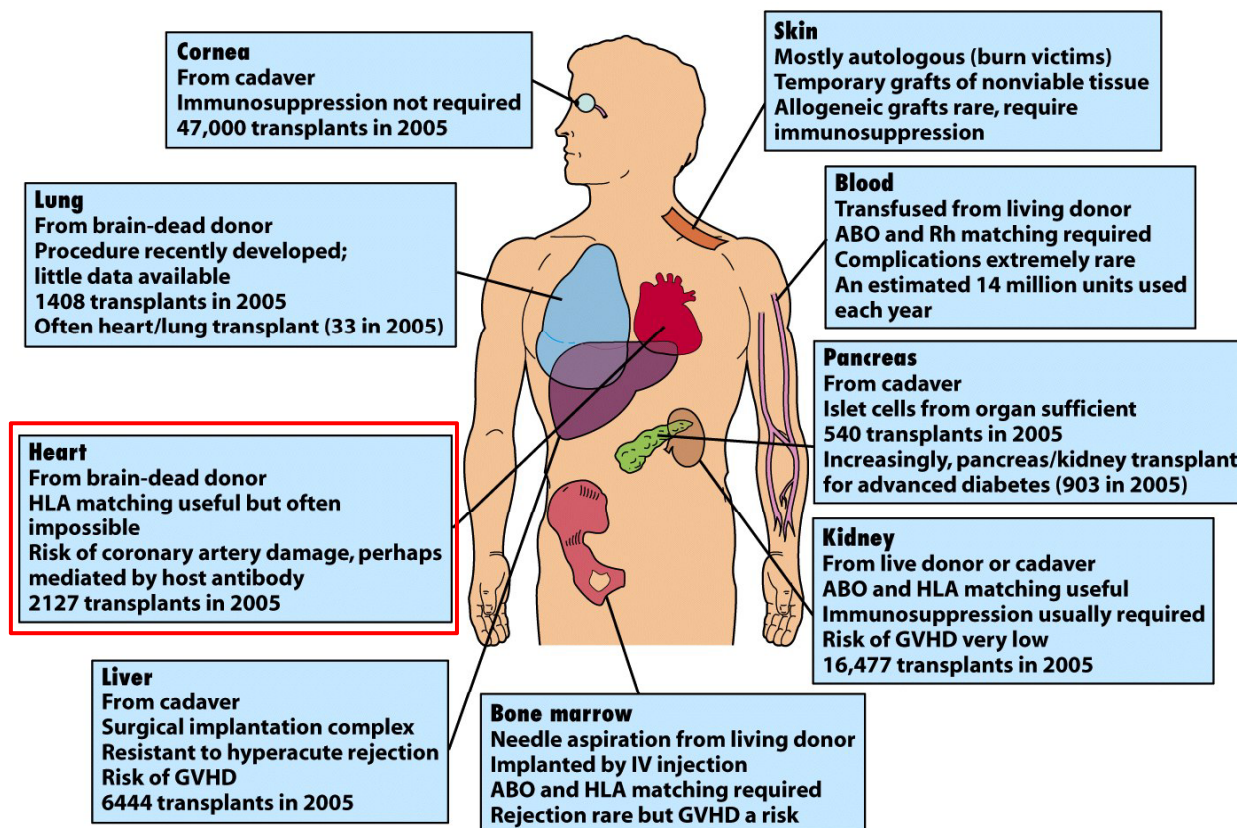


Трансплантација на коскена срцевина:

- најчеста Тх после бубрег
- 10^9 клетки/кг на пациент
- тотална ирадијација на пациентот пред Тх
- постои GVHD
- потребан е максимална компатибилност во ХЛА

20/05/2010

Клиничка трансплантација

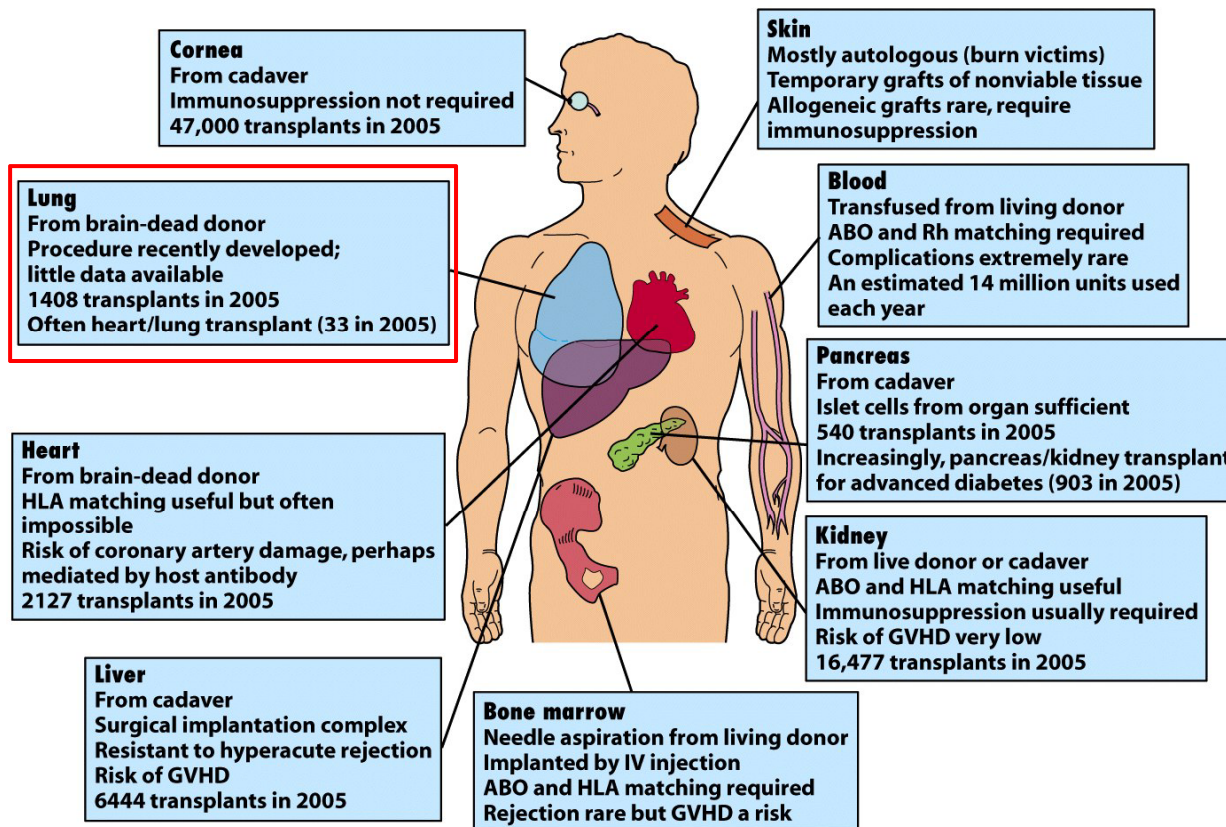


Трансплантација на срце:

- најдраматична, заради опасноста од неуспех
- прва во 1964, Dr Christian Bernard, Јужна Африка.
- голем недостиг на органи за Тх, во моментот кога се потребни,
- не се бара стриктна ХЛА компатибилност
- нов тип на атеросклероза после Тх на срце, можеби под дејство на имуни антителиа.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

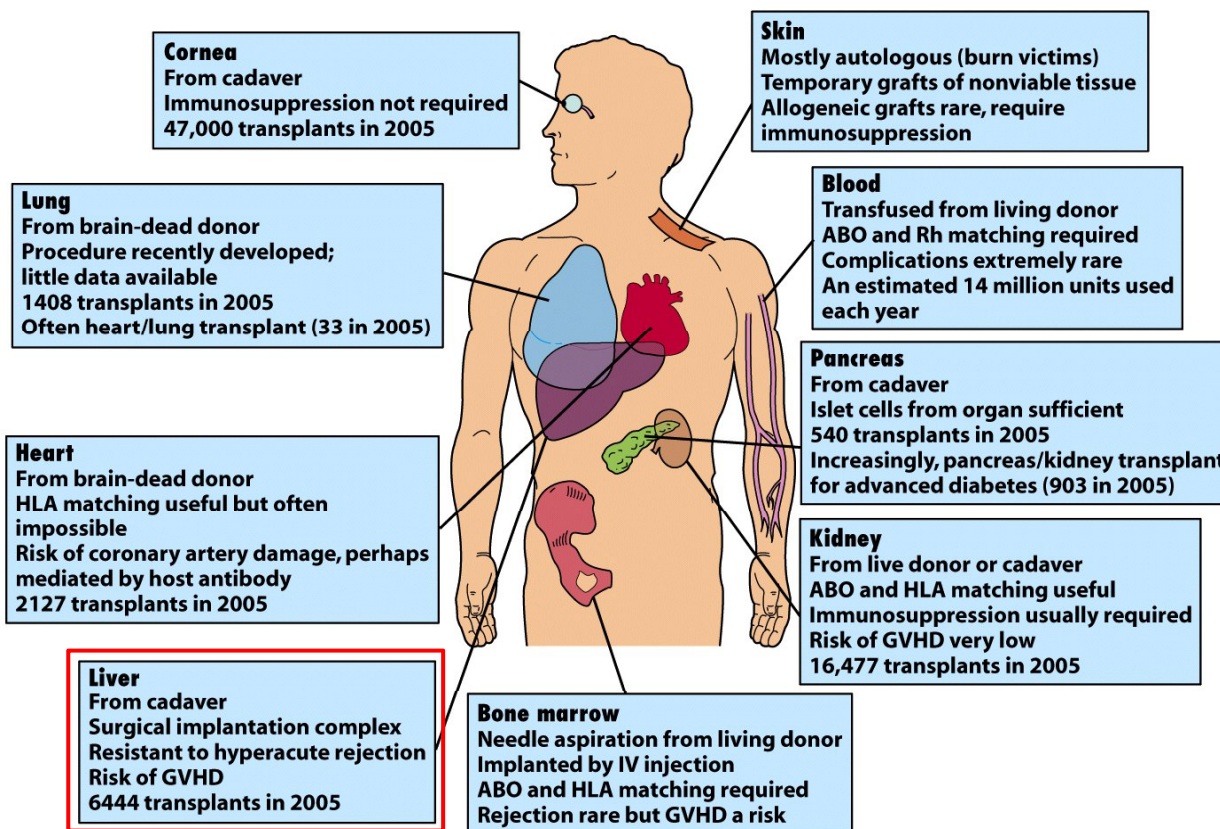


Трансплантација на бели дробови:

- сама или во блок со срце
- кај цистична фиброза на бели дробови, емфизем кај пушачи.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

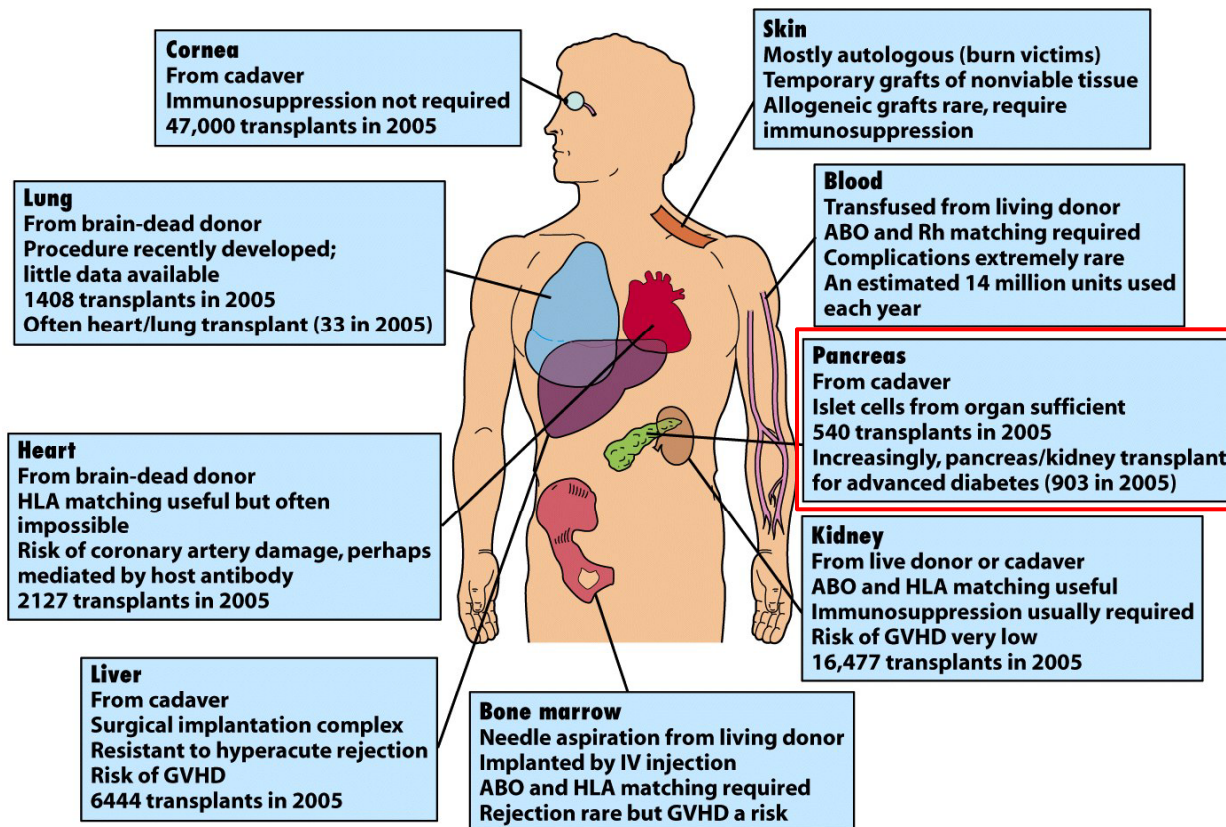


Трансплантација на хепар:

- после вирусни или токсични оштетувања, ако не се авторегенерира.
- хируршки комплицирана
- имунолошки повољна
- ризик од GVHD
- можност за долго преживување, заради микрохимеризам.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

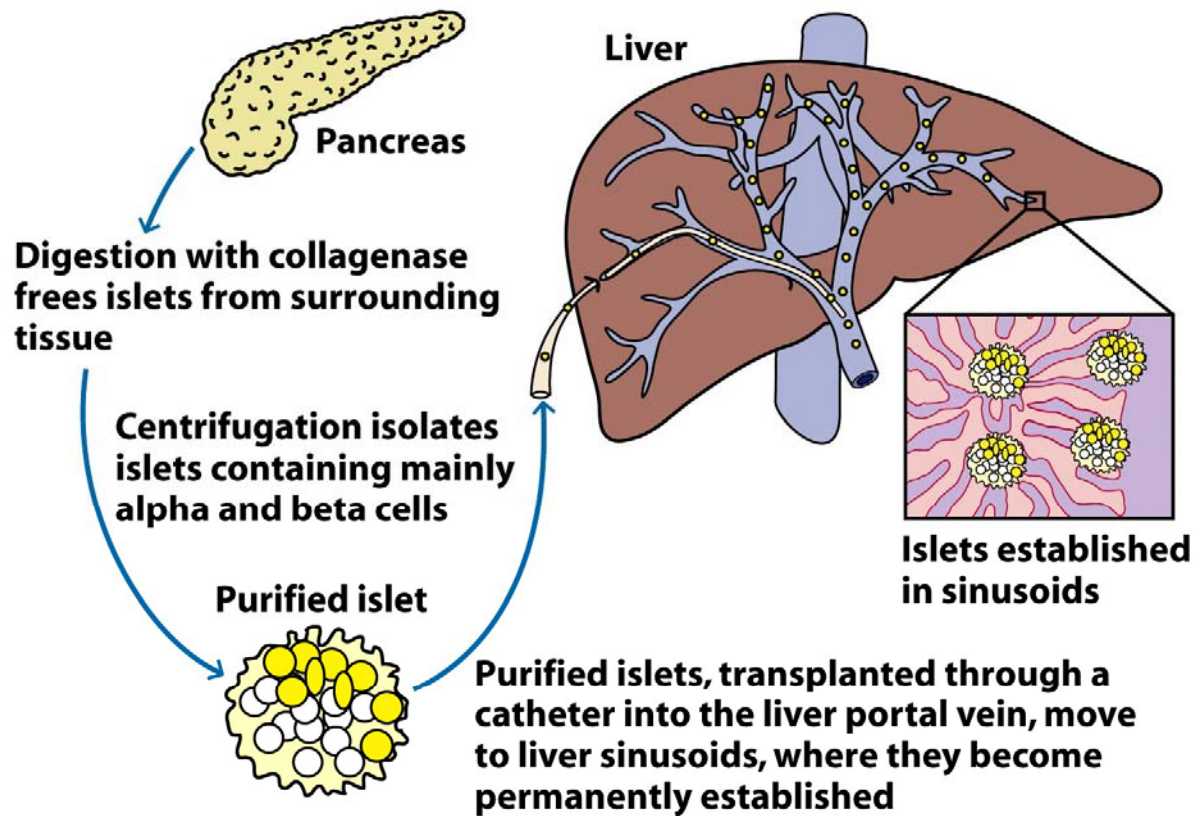


Трансплантација на панкреас:

- голем потенцијал, заради бројот на дијабетичари во светот, особено во развиените земји.
- често пати е комбинирана со бубрег, заради страдањето на вториот од дијабетот.
- може да се трансплантираат „островца“ панкреасни клетки, не цел орган.

20/05/2010

Клиничка трансплантација

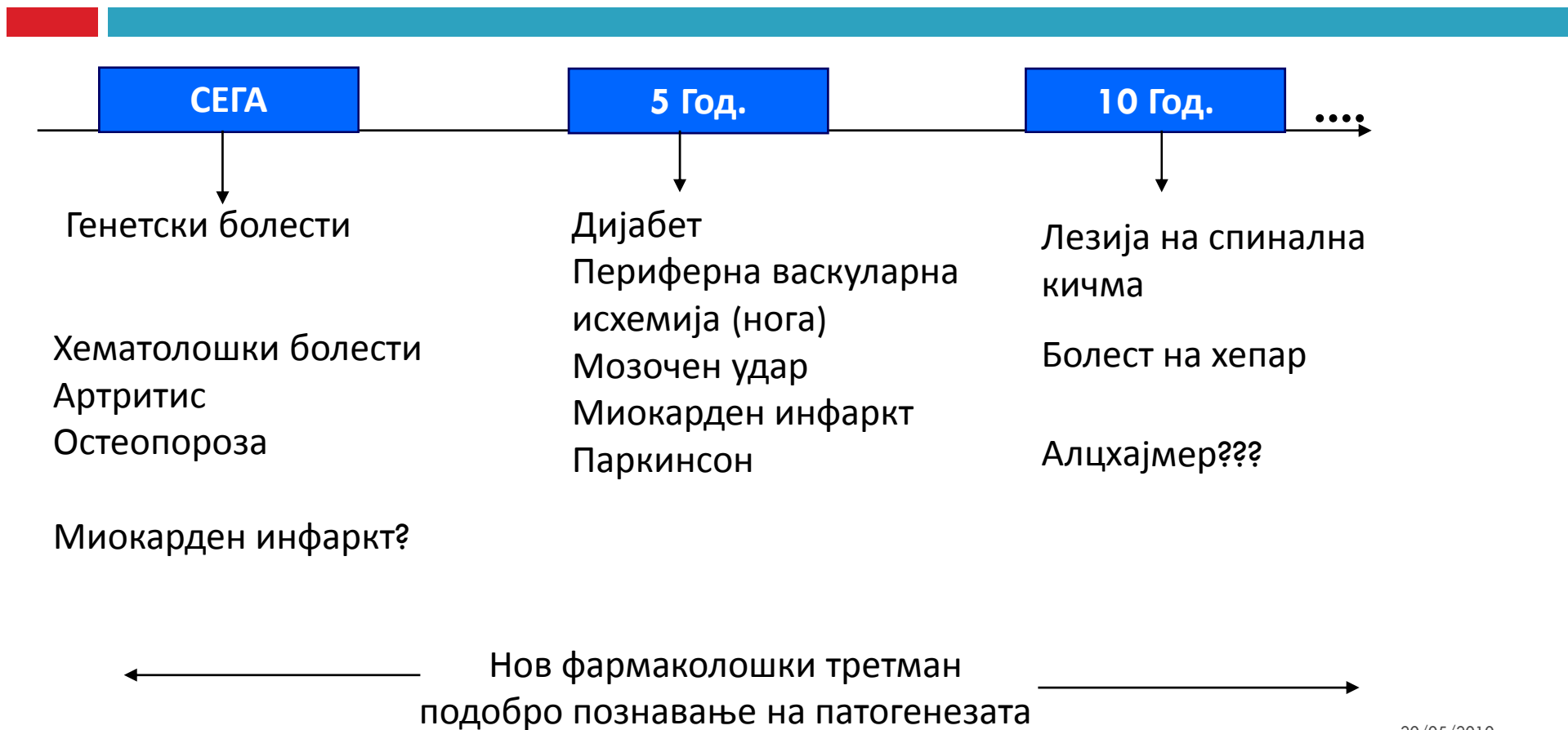


Трансплантација на панкреасни островца од клетки во хепарот

Досега ефикасноста е околу 53%, во период од 2 години.

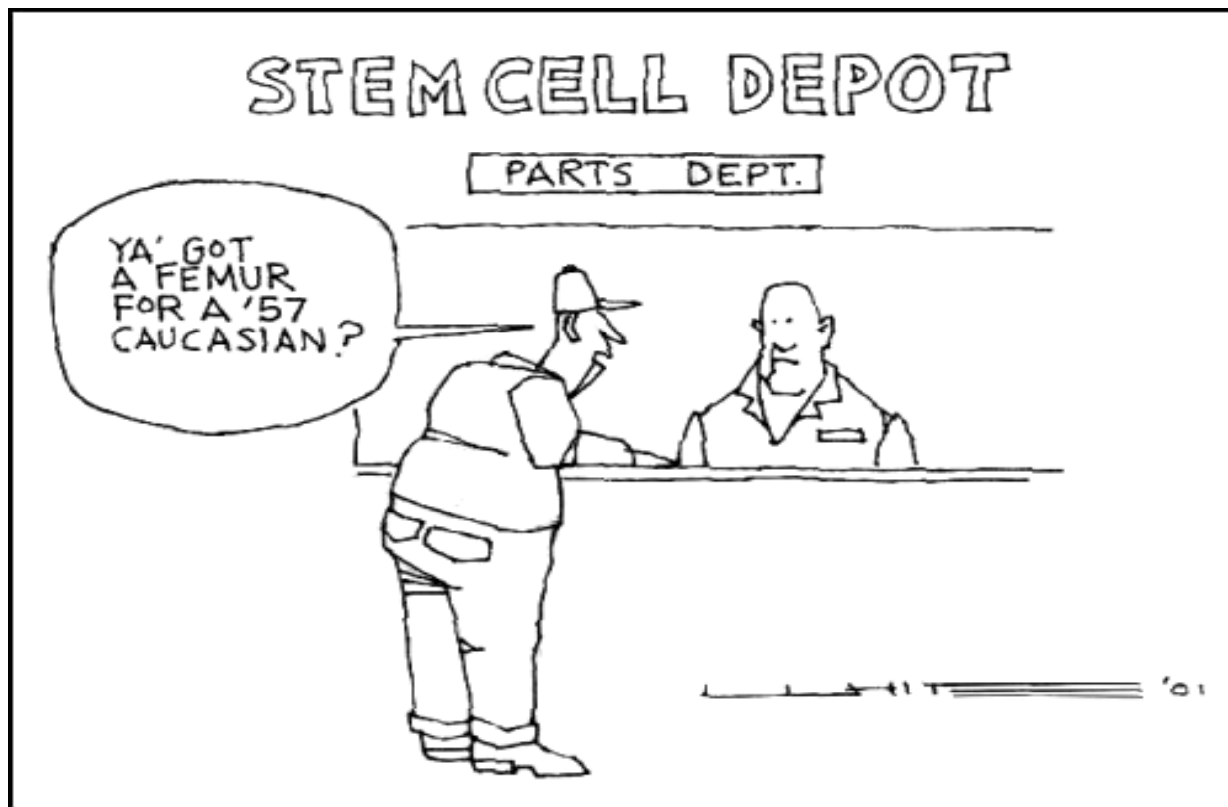
20/05/2010

Клиничка трансплантација – матични клетки



20/05/2010

Клиничка трансплантација



Поглед кон иднината:

ќе се отвараат нови работни места и ќе се објавуваат огласи кои денеска се незамисливи!

20/05/2010



Ви посакувам успех на испитот по Имунологија

СРЕЌНА НОВА 2010 година

Проф. д-р Кочо Димитровски, 20/05/2010