

ЛЕКЦИЯ №8

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ

ИММУНИТЕТ

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ РЕЦИПИЕНТА,
КОТОРАЯ РАЗВИВАЕТСЯ НА ЧУЖЕРОДНЫЕ
АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ДОНОРА И
ПРИВОДИТ К ПОВРЕЖДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАТА И
ЕГО ОТТОРЖЕНИЮ

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ
МЕЖДУ ДОНОРОМ И РЕЦИПИЕНТОМ
ОТВЕТСТВЕННЫ ЗА
ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ БАРЬЕР.



Alexis Carrel

КАРРЕЛЬ

(Carrel)

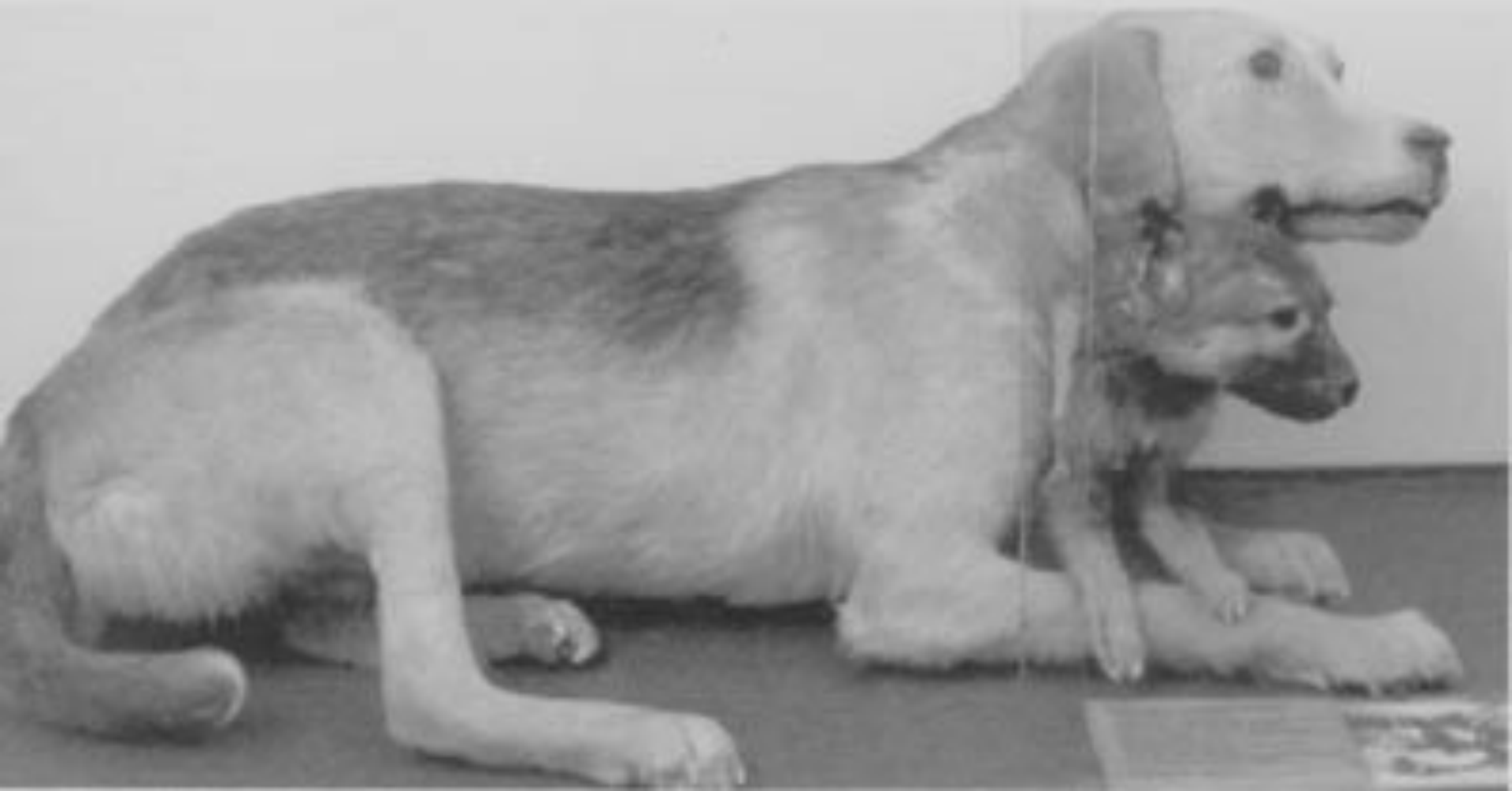
Алексис (1873 -
1944)

французский
хирург
и патофизиолог

Предложил сосудистый шов. Основополагающие труды по трансплантации органов. Разработал технику выращивания культуры ткани. Нобелевская премия (1912)



Демихов Владимир Петрович (1916-1998 г.; похоронен на Ваганьковском кладбище; скульптор А.В. Соловьева. Средства на памятник собраны группой врачей, хорошо знавших ученого.



***Собака с имплантированной головой
(из экспозиции Государственного биологического музея
им. К.А. Тимирязева)***

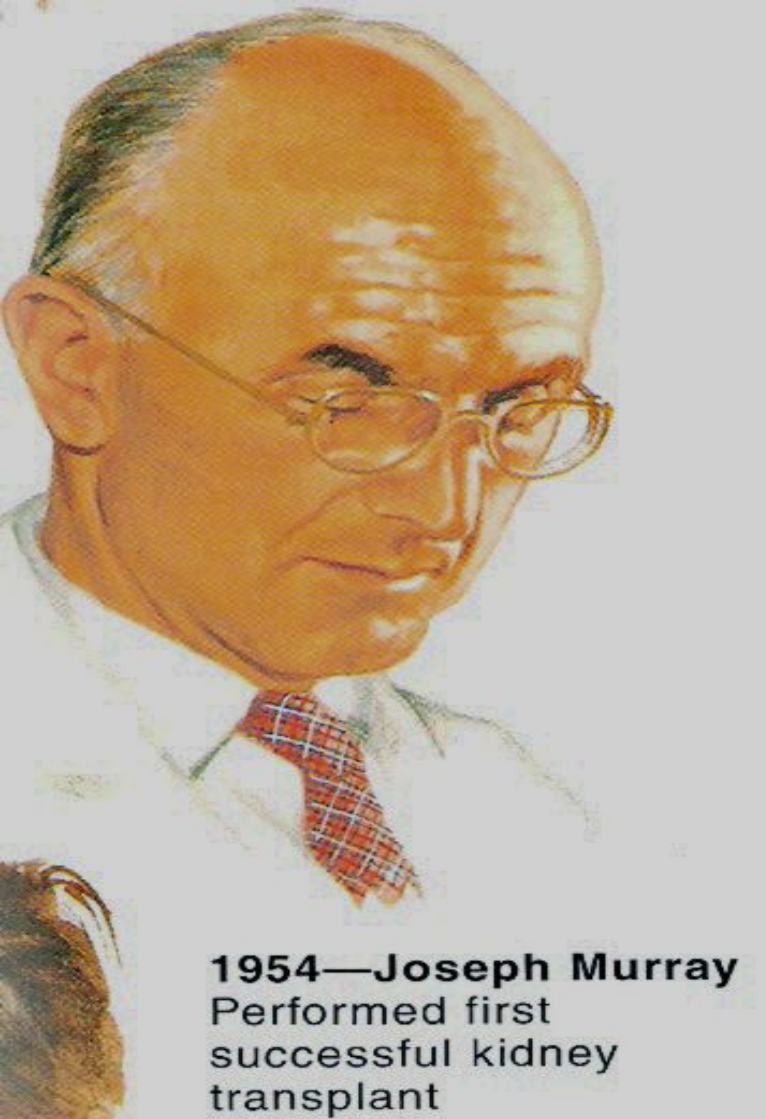
Первое документальное подтверждение случая пересадки трупной почки Ю. Вороной (Украина) опубликовал в 1934 году в итальянском журнале «Minerva Chirurgica», где было отмечено, что почка включилась в кровоток и начала функционировать.

Однако больная прожила только двое суток.

Ю. Вороной провел пять таких операций, и все они имели тот же результат

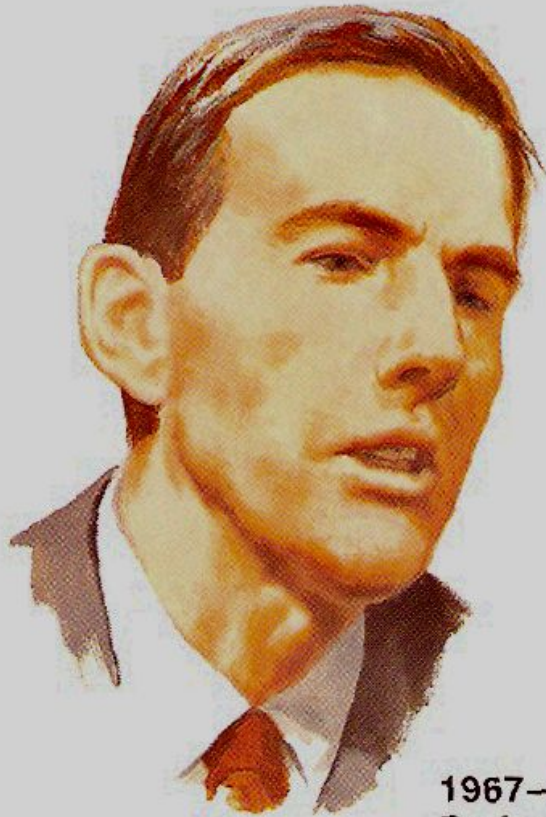
Первая успешная трансплантация
почки между
идентичными близнецами проведена
в Бостоне в 1954 году.

В настоящее время трансплантируют почки,
поджелудочную
железу, печень,
сердца, легкие, роговицу среди
неидентичных индивидов
с возрастающей частотой и успехом.



1954—Joseph Murray
Performed first
successful kidney
transplant

Первую успешную
пересадку почки в клинических
условиях от близнеца
к его брату в 1954 году провел Д. Мюррей (США).
Реципиент прожил после операции двадцать лет,
сохраняя социальную активность



1967—Christiaan Barnard
Performed first homologous
heart transplantation

3 декабря 1967 года
в госпитале Грут
Шут,
Кейптаун, ЮАР,
прошла первая в
мире удачная
операция по
трансплантации
сердца человека.

профессор медицины, кардиолог

Кристиан Барнард провел

пересадку сердца

55-летнему реципиенту от 25-летней женщины-



**АКАДЕМИК
ШУМАКОВ ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ (1931-2008)
ДИРЕКТОР НИИ ТРАНСПЛАТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ
ОРГАНОВ.
ВПЕРВЫЕ В СССР УСПЕШНО ТРАНСПЛАНТИРОВАЛ СЕРДЦЕ
В 1987 ГОДУ**

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ
– ИСКУССТВЕННЫЙ ПЕРЕНОС
КЛЕТОК, ТКАНЕЙ ИЛИ ОРГАНОВ
ОТ ОДНОГО ИНДИВИДА (ДОНОРА)
ДРУГОМУ (РЕЦИПИЕНТУ).

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ:
ПОЛНОЦЕНТНОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ
ТРАНСПЛАНТАТА
И
СОЗДАНИЕ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ТОЛЕРАНТНОСТИ.

АЛЛОАНТИГЕНЫ

ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА
АНТИГЕНЫ

ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

(MHC) КЛАСС I И II – ОТВЕТСТВЕННЫ ЗА
СИЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АЛЛОГЕННЫЕ ТКАНИ
И

МИНОРНЫЕ АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ
(mHAg)

ДЕЙСТВИЕ ПРОЯВЛЯЕТСЯ ПРИ СОВМЕСТИМОСТИ
ПО MHC (ЧАЩЕ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК)

**ЕСЛИ ТРАНСПЛАНТАТ
СИНГЕННЫЙ
(ГЕНЕТИЧЕСКИ
ИДЕНТИЧНЫЙ ХОЗЯИНУ; НАПРИМЕР МЕЖДУ
ИДЕНТИЧНЫМИ БЛИЗНЕЦАМИ, ЖИВОТНЫМИ
ОДНОЙ ЛИНИИ)
ИЛИ
АУТОЛОГИЧНЫЙ
(В ПРЕДЕЛАХ ОДНОЙ ОСОБИ;
НАПРИМЕР, ПЕРЕСАДКА КОЖИ),
ТО ИММУННЫЙ ОТВЕТ
НЕ РАЗВИВАЕТСЯ**

**В СЛУЧАЯХ ОТСУТСТВИЯ
ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ
РАЗВИВАЕТСЯ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ
ЧУЖЕРОЖНЫХ АНТИГЕНОВ.**

**ИММУННЫЙ ОТВЕТ ОБОЗНАЧАЕТСЯ КАК «АЛЛОГЕННЫЙ»
ИЛИ «КСЕНОГЕННЫЙ» В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ
МЕЖДУ ДОНОРОМ И РЕЦИПИЕНТОМ**

ОТВЕТ НА ТРАНСПЛАНТАТ ПРОИСХОДИТ
В ДВА ЭТАПА:

«АЛЛОГЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ»

И

«АЛЛОГЕННЫЙ ОТВЕТ» (ЭФФЕКТОРНАЯ ФАЗА)

ТАКЖЕ РАЗВИВАЕТСЯ ФЕНОМЕН
ИММУННОЙ ПАМЯТИ:
УСКОРЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ
И УСИЛЕННЫЙ ОТВЕТ
("SECOND SET")

АЛЛОГЕННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ

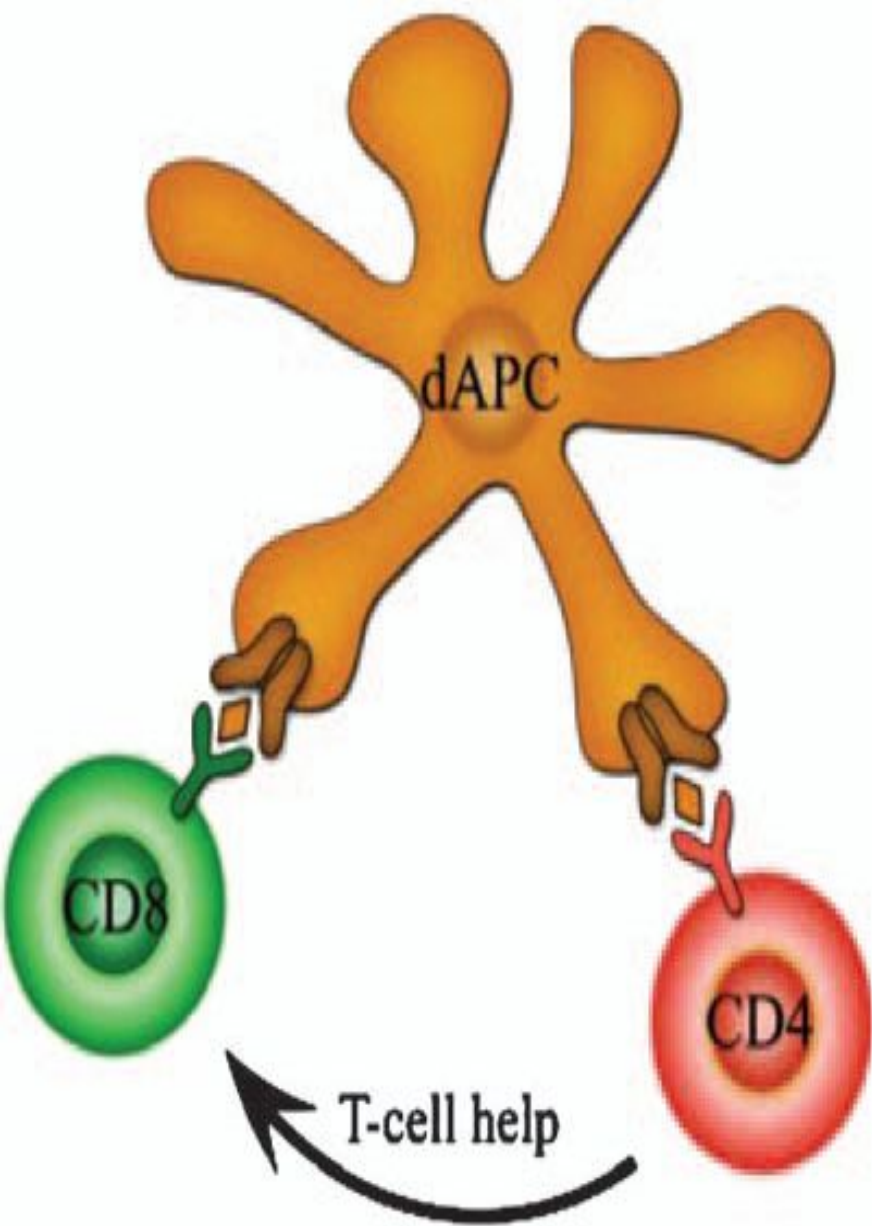
ПРОИСХОДИТ ЧЕРЕЗ НЕСКОЛЬКО МЕХАНИЗМОВ:

ПРЯМОЕ (Т-КЛЕТКИ РАСПОЗНАЮТ ДЕТЕРМИНАНТЫ
НА ИНТАКТНЫХ ДОНОРСКИХ МНС МОЛЕКУЛАХ
НА ПОВЕРХНОСТИ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ КЛЕТОК,

НЕПРЯМОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ, КОГДА МОЛЕКУЛЫ
МНС ДОНОРА
ПРОЦЕССИРУЮТСЯ И ПРЕЗЕНТИРУЮТСЯ
КАК ПЕПТИДЫ СОБСТВЕННЫМ МНС МОЛЕКУЛАМИ.

ПОЛУПРЯМОЕ, КОГДА ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ РЕЦИПИЕНТА
ПРИБРЕТАЮТ ИНТАКТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МНС-ПЕПТИД
И ЗАТЕМ СТИМУЛИРУЮТ АГ-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ
ИММУННЫЙ ОТВЕТ

(A)



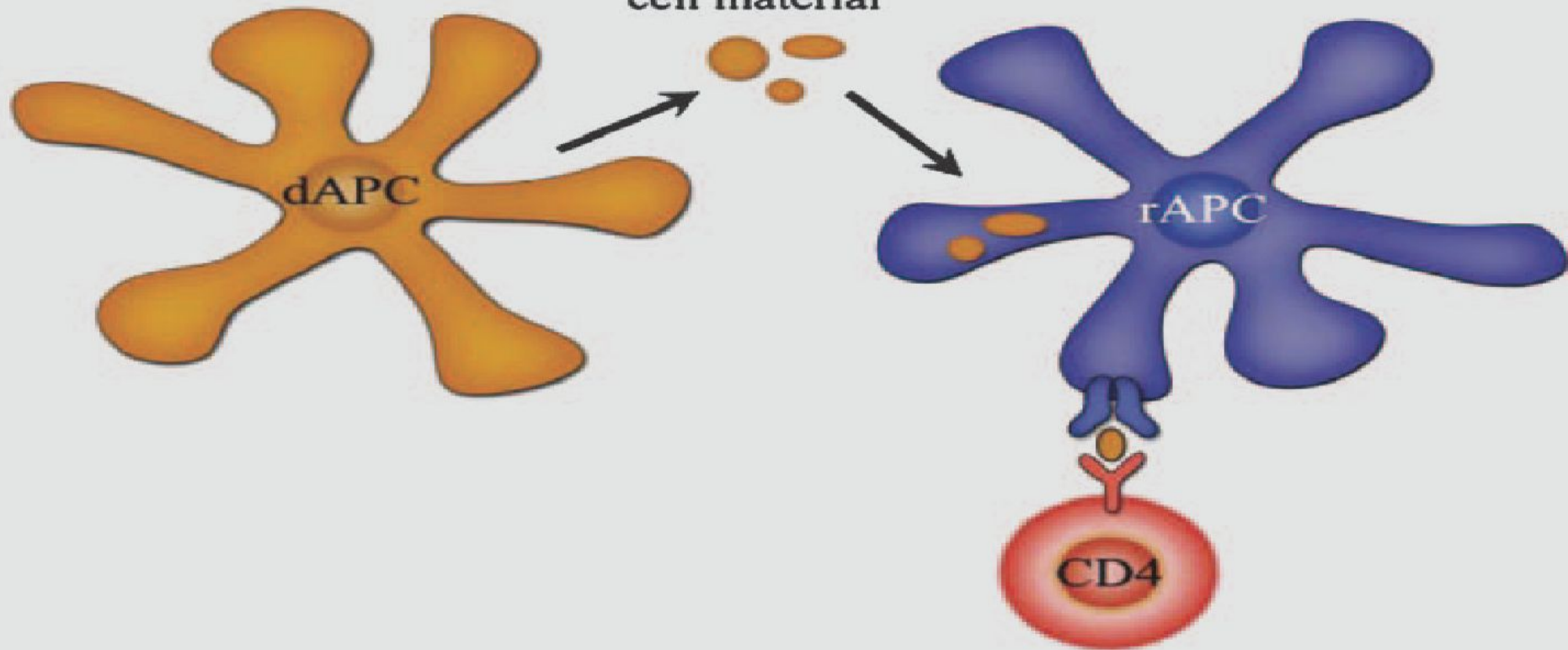
А. ПРЯМОЙ ПУТЬ
РАСПОЗНАВАНИЕ
ИНТАКТНОГО
ЧУЖЕРОДНОГО МНС
НА ДОНОРСКИХ АПК
ПРИМИРУЕТ CD4 и CD8.

CD4 Т-КЛЕТКИ
ОКАЗЫВАЮТ ПОМОЩЬ
ДЛЯ
ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ
CD8 Т-КЛЕТОК.

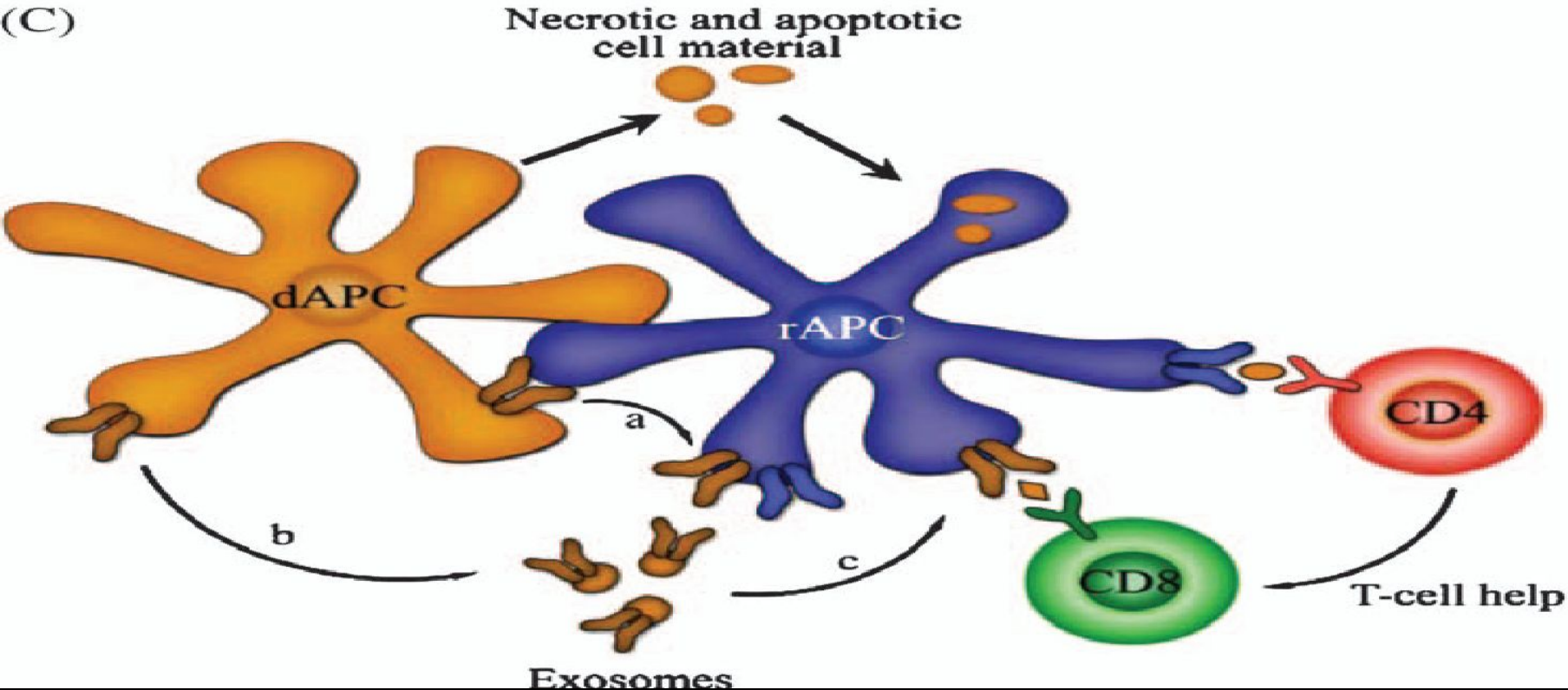
(B. Afzali et al, 2007
Tissue Antigens)

(B)

Necrotic and apoptotic
cell material



(B) **НЕПРЯМОЙ ПУТЬ** ВОВЛЕКАЕТСЯ
ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕРАБОТАННЫХ АЛЛОГЕННЫХ МНС
ИЗ ЧУЖЕРОДНЫХ КЛЕТОК, ПОГИБШИХ ЧЕРЕЗ
НЕКРОЗ ИЛИ АПОПТОЗ. АПК РЕЦИПИЕНТА ПОДАЮТ
ПРОЦЕССИРОВАННЫЕ ПЕПТИДЫ В АССОЦИАЦИИ С
МОЛЕКУЛАМИ МНС КЛАССА II CD4 Т-КЛЕТКАМ



(C). ПОЛУПРЯМОЙ ПУТЬ. ПРИ КОНТАКТЕ АПК ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ВОЗМОЖЕН ПЕРЕНОС ИНТАКТНЫХ АЛЛО-МНС.

ДОНОРСКИЕ АПК (a) МОГУТ ОСВОБОЖДАТЬ МЕЛКИЕ ВЕЗИКУЛЫ (ЭНДОСОМЫ), СОДЕРЖАЩИЕ ИНТАКТНЫЕ МНС (b), КОТОРЫЕ

СЛИВАЮТСЯ С МЕМБРАНОЙ ДК РЕЦИПИЕНТА (c). АПК РЕЦИПИЕНТА СТИМУЛИРУЮТ CD4 И CD8 ЧЕРЕЗ ПРЯМОЙ И НЕПРЯМОЙ ПУТИ

ЕСЛИ АЛЛОАНТИГЕН ЯВЛЯЕТСЯ АНТИГЕННЫМ
И ИММУНОГЕННЫМ И РАСПОЗНАЕТСЯ ПО КАКОМУ
ЛИБО ПУТИ, ТО РАЗВИВАЕТСЯ ЭФФЕКТОРНОЕ ЗВЕНО
ИММУННОЙ РЕАКЦИИ, ОБОЗНАЧАЕМОЕ
КАК «АЛЛОГЕННЫЙ ОТВЕТ»

В ОТТОРЖЕНИИ ТРАНСПЛАНТАТА
ДЕЙСТВУЮТ В СИНЕРГИЗМЕ

ВРОЖДЕННАЯ И АДАПТИВНАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА:

1. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-КЛЕТКИ.
2. АКТИВАЦИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ
ЦИТОКТИНАМИ Th1 ИЛИ Th2.
3. АКТИВАЦИЯ НК КЛЕТОК.
4. ВЫРАБОТКА ЦИТОКИНОВ.
5. ВЫРАБОТКА АЛЛОАНТИТЕЛ.
6. АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА.

В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ
РЕЦИПИЕНТА ПРОИСХОДИТ
РАЗРУШЕНИЕ И ОТТОРЖЕНИЕ
ТРАНСПЛАНТАТА:

СВЕРХОСТРОЕ
ОСТРОЕ
ХРОНИЧЕСКОЕ

(0-3 ДНЯ);

(3 ДНЯ - 6 МЕСЯЦЕВ)

(> 6 МЕСЯЦЕВ)

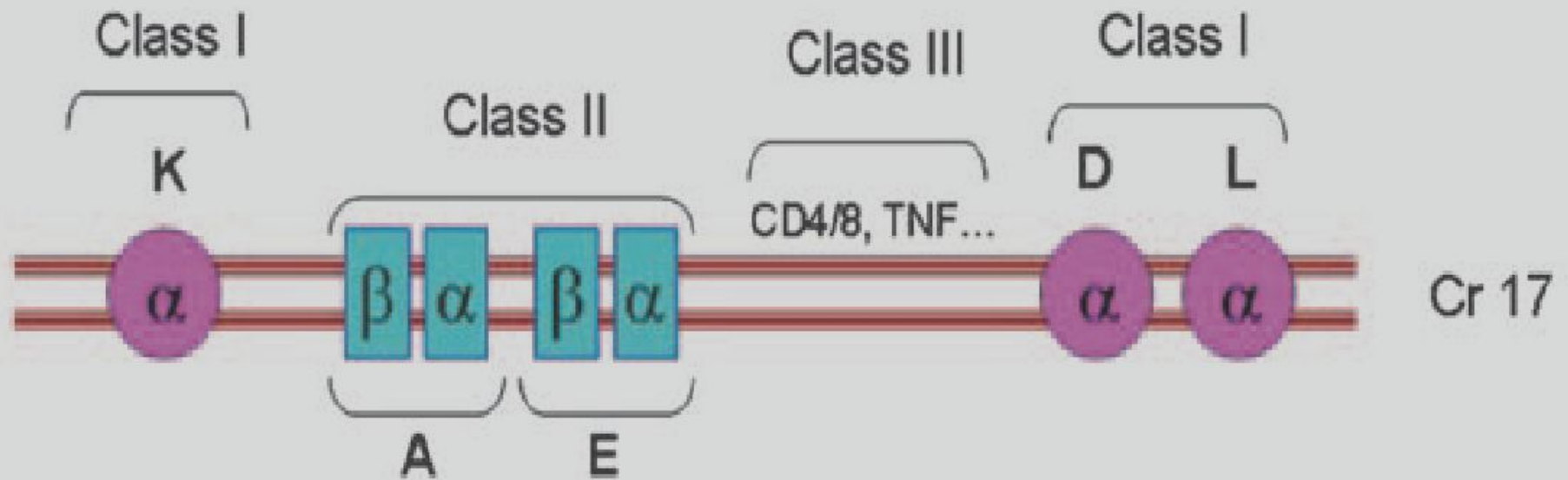
ДЕСТРУКЦИЯ ТКАНЕЙ:

(ИНФИЛЬТРАЦИЯ, АПОПТОЗ, ТРОМБОЗ, УТРАТА ФУНКЦИИ)

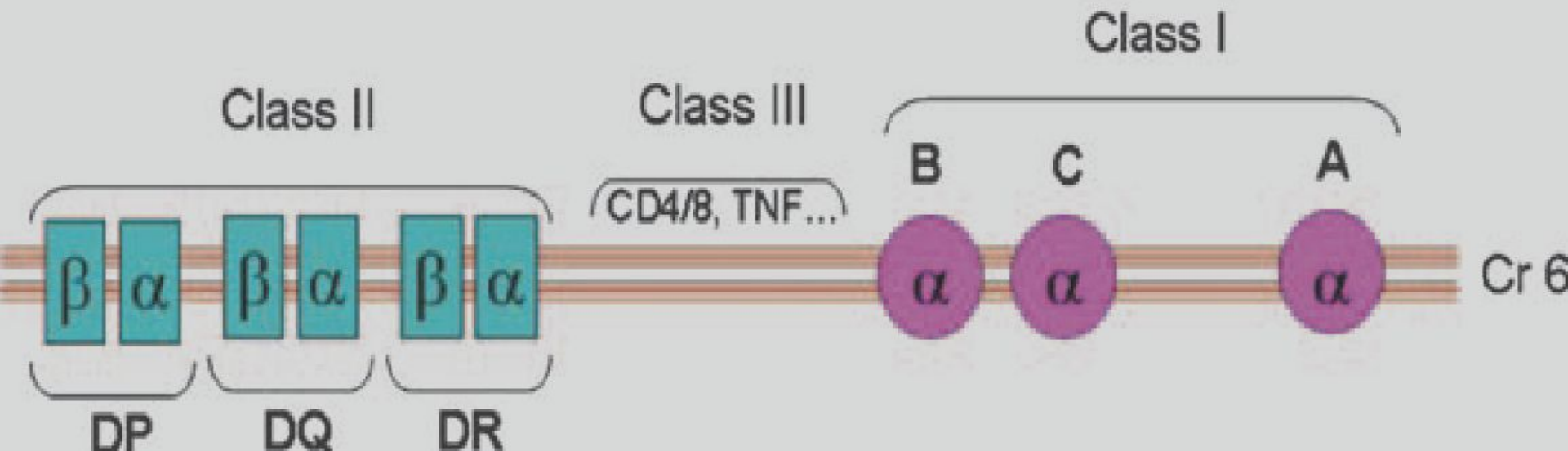
ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРЯМАЯ CD4 ИЛИ CD8 Т-КЛЕТКАМИ
(ПРЯМОЙ ПУТЬ) ПРИ РАСПОЗНАВАНИИ МНС ДОНОРА,
ОПОСРЕДОВАННАЯ ЧЕРЕЗ МАКРОФАГИ ГЗТ,
СТИМУЛИРОВАННАЯ CD4 И CD8 Т-КЛЕТКАМИ
(ПРЯМОЙ И НЕПРЯМОЙ ПУТЬ);
ОПОСРЕДОВАННАЯ ЦИТОКИНАМИ

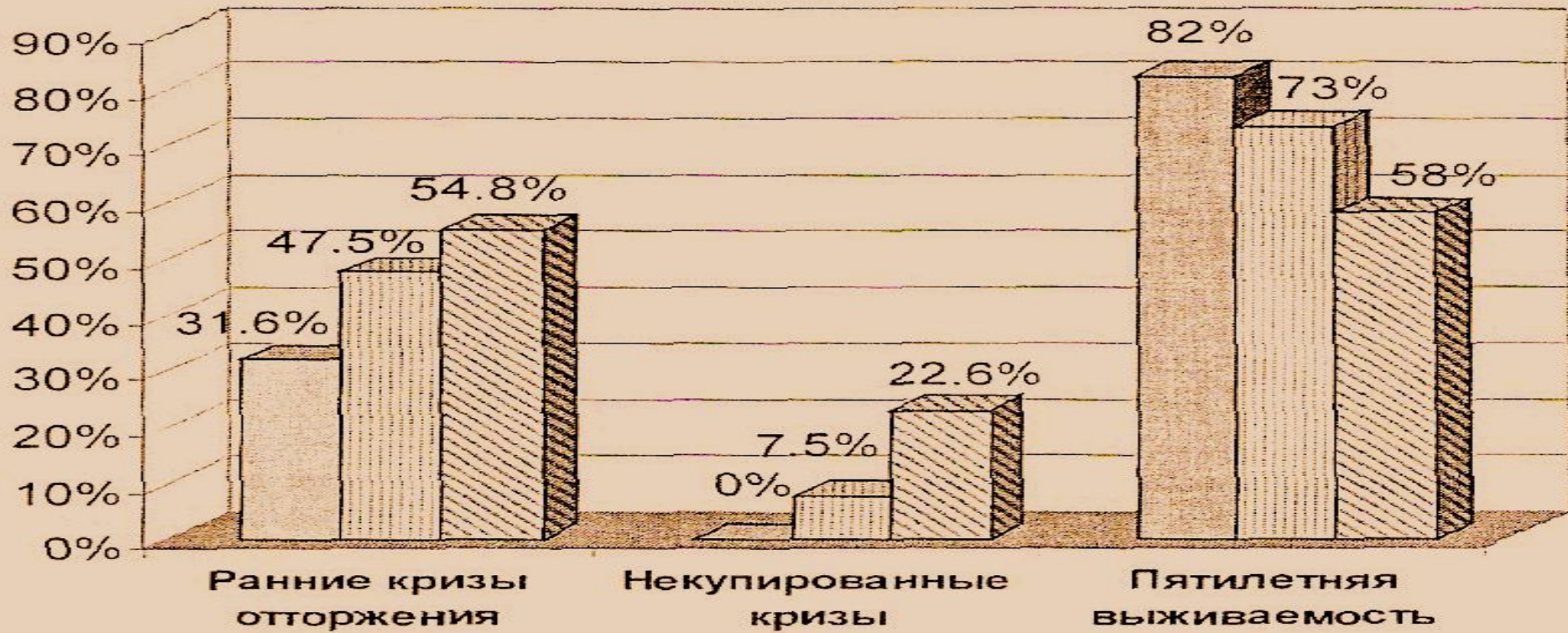
АКТИВАЦИЯ КОМПЛЕМЕНТА И АЗКОЦ
КЛЕТОК ТРАНСПЛАНТАТА, ОПСОНИЗИРОВАННЫМИ
АЛЛОАНТИТЕЛАМИ




MHC complex in mice (H-2)



MHC complex in humans (HLA)





Группа	Несовместимость по HLA-DRB1	Количество случаев
1. 	0	39
2. 	1	129
3. 	2	56

ИСХОД ПЕРЕСАДКИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОВМЕСТИМОСТИ HLA-DRB1 АЛЛЕЛЕЙ

МИНОРНЫЕ АГ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ (mHAg)

МОГУТ ИГРАТЬ РОЛЬ В ОТТОРЖЕНИИ ПРИ ИДЕНТИЧНОСТИ МНС АГ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА.

СЧИТАЕТСЯ, ЧТО ЭТО НОРМАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПЕПТИДЫ КОТОРЫХ СВЯЗЫВАЮТСЯ С МОЛЕКУЛАМИ МНС ХОЗЯИНА И ВЫЗЫВАЮТ ИММУННЫЙ ОТВЕТ.

mHAg ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ И ДРУГИМИ КЛЕТКАМИ, ВКЛЮЧАЯ ФИБРОБЛАСТЫ, КЕРАТИНОЦИТЫ, МЕЛАНОЦИТЫ, КОТОРЫЕ ПРИСУТСТВУЮТ В ОРГАНАХ МИШЕНЯХ БТПХ.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФЫ mHAg: HA-1, HA-2, HA-3, HA-8, HB-1, H-Y И ДРУГИЕ.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (CD34[±] КЛЕТКИ)

ИСТОЧНИК: КОСТНЫЙ МОЗГ, ПУПОВИННАЯ КРОВЬ,
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ.

ПАТОЛОГИЯ: ТКИД, РАЗНЫЕ ФОРМЫ ЛЕЙКОЗА,
ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ, ТЯЖЕЛЫЕ АУТОИММУННЫЕ
БОЛЕЗНИ.

ПОЛНАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ ПО МНС

ИСХОД:

ПРИЖИВЛЕНИЕ (ХИМЕРИЗМ),
ОТТОРЖЕНИЕ (ХОЗЯИН ПРОТИВ ТРАНСПЛАНТАТА)
БТИХ,
ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ЛЕЙКОЗА

**БОЛЕЗНЬ
ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА
(БТПХ)**

**ИММУНОПАТОЛОГИЯ,
ВЫЗВАННАЯ РЕАКЦИЕЙ
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ
КЛЕТОК ДОНОРА ПРОТИВ
АЛЛОАНТИГЕНОВ РЕЦИПИЕНТА**

**КЛИНИЧЕСКИ ПРОТЕКАЕТ КАК
«ОСТРАЯ» И «ХРОНИЧЕСКАЯ»**

ОСТРАЯ БТПХ (20-50%)

РАЗВИВАЕТСЯ В СРОКИ ДО 4 НЕДЕЛЬ (7-14 ДНЕЙ)
ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ.

ПРИЗНАКИ: сыпь, лихорадка, гепатоспленомегалия,
диарея с кровью, одышка, анемия и другие.

Инфильтрация кожи Т-клетками, поражение сосудов.

Смертность до 70%. (тяжелая форма БТПХ).

ОПОСРЕДУЕТСЯ CD4 И CD8 Т КЛЕТКАМИ ДОНОРА,
ЦИТОКИНАМИ («ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»).

ЛЕЧЕНИЕ: ИММУНОСУПРЕССИЯ,

ОСНОВНЫЕ

УСИЛИЯ НА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОСТРОЙ БТПХ.

ХРОНИЧЕСКАЯ БТПХ

□ 100 ДНЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ИЗ ОСТРОЙ
БТПХ ИЛИ DE NOVO
(«ВТОРИЧНАЯ БОЛЕЗНЬ»)

ПОРАЖЕНИЯ:

ЛОКАЛЬНЫЕ ИЛИ СИСТЕМНЫЕ ПО ТИПУ
АУТОИММУННОЙ
ПАТОЛОГИИ.

ОПОСРЕДУЕТСЯ
ДОНОРСКИМИ
Т-КЛЕТКАМИ, ЦИТОКИНАМИ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ БТПХ:

1. ТЩАТЕЛЬНЫЙ ПОДБОР ПАРЫ ДОНОР-РЕЦИПИЕНТ.
2. УДАЛЕНИЕ ВСЕХ Т-КЛЕТОК ИЗ ТРАНСПЛАНТАТА (Т-КЛЕТКИ «ПАССАЖИРЫ»).
3. ИММУНОСУПРЕССИЯ.

В-КЛЕТКИ

РАСПОЗНАЮТ АНТИГЕН
ЧЕРЕЗ В-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР
ИНТЕРНАЛИЗИРУЮТ, ПЕРЕРАБАТЫВАЮТ ДО ПЕПТИДОВ
И ПРЕДСТАВЛЯЮТ ВМЕСТЕ С МНС Т-КЛЕТКАМ,
КОТОРЫЕ
ПОМОГАЮТ В-КЛЕТКАМ
В ЭФФЕКТОРНОЙ ФУНКЦИИ И
ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ КЛАССА АНТИТЕЛ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

1. АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ (6-МЕРКАПТОЭТАНОЛ, АЗАТИОПРИН, МИКОФЕНОЛОВАЯ КИСЛОТА И ДРУГИЕ)

2. ИНГИБИТОРЫ АКТИВАЦИИ Т-КЛЕТОК (ЦИКЛОСПОРИН А, ТАКРОЛИМУС – FK 506, СИРОЛИМУС - РАПАМИЦИН)

ИНГИБИРУЮТ Т-КЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЫ.

СОЕДИНЯЮТСЯ С ИММУНОФИЛИНАМИ И ПОДАВЛЯЮТ КАЛЬЦИЙНЕВРИН, БЛОКИРУЯ КАЛЬЦИЕВЫЙ ПУТЬ И АКТИВАЦИЮ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ И ДР. ГЕНОВ.

3. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ (КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

В 1972 году Ж. Ф. Боррель в Базеле (Швейцария) открыл селективный иммуносупрессант **циклоспорин А**, позволивший проводить эффективную и относительно безопасную профилактику отторжения трансплантатов.

ЦИКЛОСПОРИН А – ДЕКАПЕПТИД
ИЗ 11 АМИНОКИСЛОТНЫХ
ОСТАТКОВ.

ПЕРВОНАЧАЛЬНО ВЫДЕЛЕН ИЗ ПОЧВЕННЫХ ГРИБОВ

РЕВОЛЮЦИОНИЗИРОВАЛ

ТРАНСПЛАНТАЦИЮ

ОРГАНОВ