



ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Медико-биологический факультет
Кафедра иммунологии

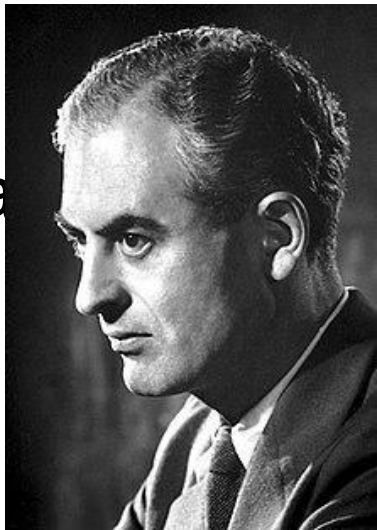
Реакция отторжения трансплантата.

Подготовил: студент медико-биологического факультета

гр.3.4.01

Дьяконов Александр

- Иммунная природа отторжения чужеродных (прежде всего аллогенных) трансплантатов была доказана в 40-е годы прошлого века Р. Medawar, продемонстрировавшим ключевую роль лимфоцитов в реакции отторжения и возможность развития этой реакции по типу вторичного иммунного ответа.
- Дополнительный довод в пользу клеточной иммунологической природы отторжения аллотрансплантата — E.N. Mitchison по переносу сингенному реципиенту с лимфоцитами состояния сенсibilизации к трансплантату



Мыши генотипа:

$H-2^b$

$H-2^h$

$F1(H-2^b \times H-2^h)$

Кожа от мышей $H-2^b$

Кожа от мышей $H-2^h$

Кожа от гибридов
 $H-2^b \times H-2^h$

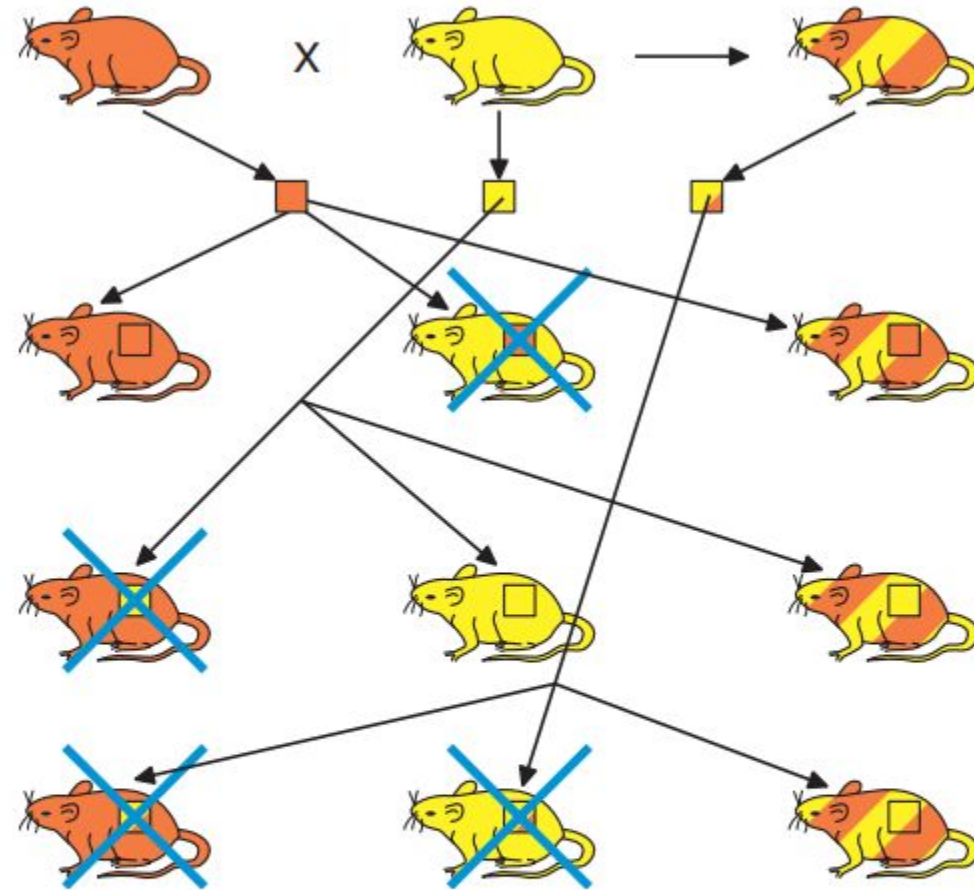
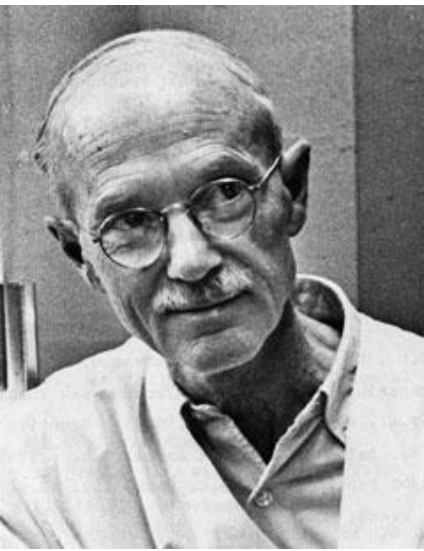


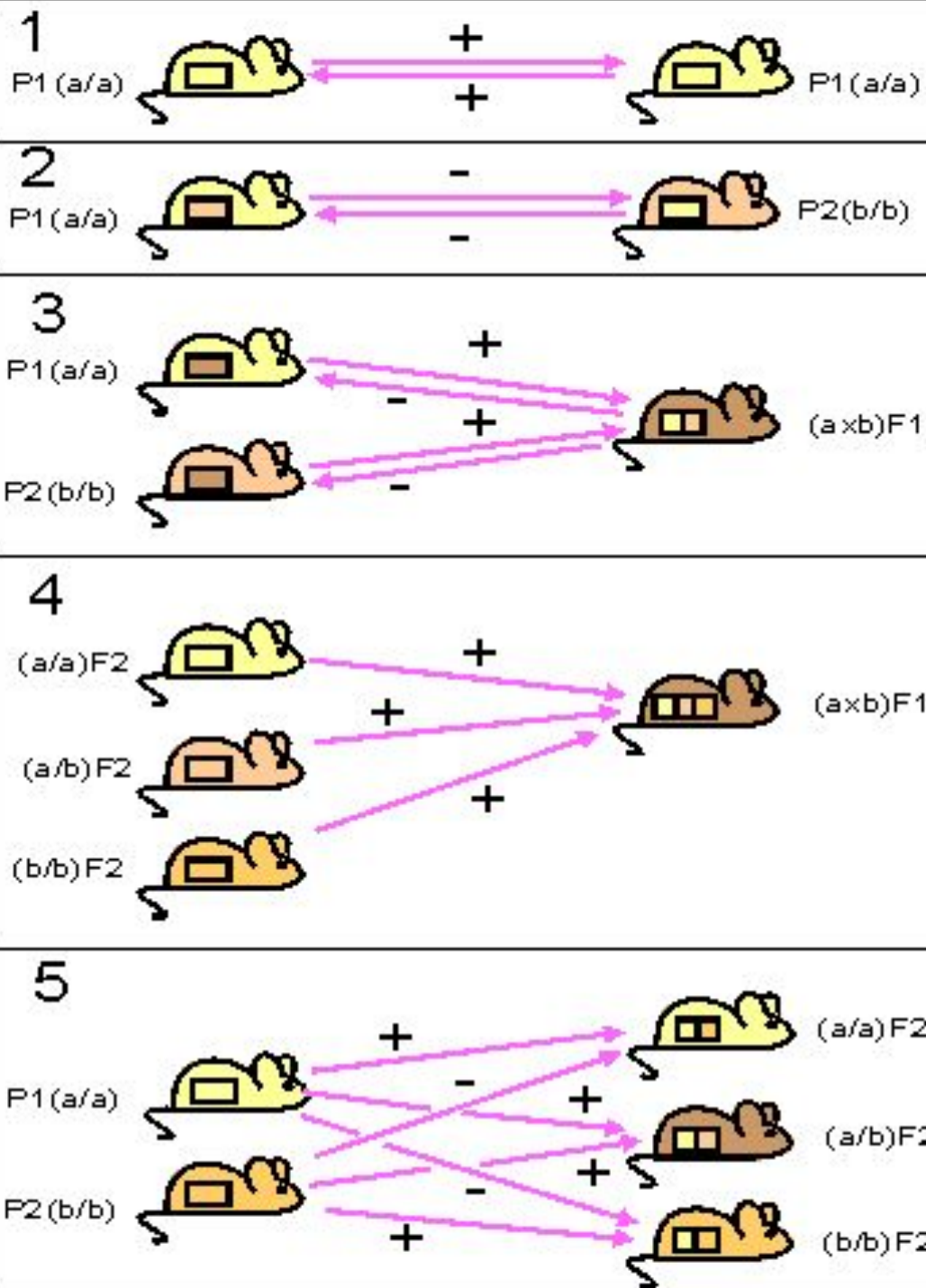
Рис. 4.6. Иллюстрация генетических законов аллотрансплантации. Ткани от генетически однородных мышей приживаются при пересадке сингенным линиям или их гибридам $F1$ с любой другой линией мышей и отторгаются мышами других линий. Ткани от гибридов $F1$ приживаются у таких же гибридов, но не у мышей родительских линий

Генетика гистосовместимости

- Успехи в осуществлении анализа генетических основ тканевой несовместимости и трансплантационного иммунитета были связаны с использованием генетически чистых линий мышей и следовали за достижениями в изучении локусов гистосовместимости, прежде всего МНС.
- Дж. Снелл (G.D. Snell) — один из сооткрывателей МНС — сформулировал генетические законы трансплантации.



- Выведение достаточного количества инбредных линий мышей позволило сформулировать результаты трансплантации между этими линиями в виде законов трансплантации (авторы Little, Tyzzer и Snell).
1. Трансплантация внутри одной инбредной линии (сингенная трансплантация) всегда успешна.
 2. Трансплантация между особями разных инбредных линий (аллогенная трансплантация) терпит неудачу.
 3. Трансплантаты родительских линий P1 или P2 приживаются у гибридов первого поколения ($P1 \times P2$) F1.
 4. Трансплантаты гибридов второго поколения F2 приживаются у гибридов F1.
 5. Трансплантаты родительских линий P1 и P2 приживаются у одних особей F2, но отторгаются у других.



- Известно много (у мышей — 30–40) генетических локусов, обуславливающих тканевую совместимость
- Однако с различиями только по одному локусу — МНС (у мышей — H-2, у человека — HLA) связано развитие сильной трансплантационной реакции, релизуемой в пределах двух недель.
- Наибольшую роль в развитии реакции отторжения играют различия по антигенам МНС-II, вызывающие преимущественно Т-клеточный иммунный ответ.

Трансплантационный иммунитет

- Рассмотрим феноменологию отторжения аллогенных тканей на примере трансплантатов кожи. После подсадки кожного лоскута происходит его васкуляризация. Этот процесс в основном завершается через 3–4 сут.
- В случае подсадки органов на сосудистой ножке этот этап отсутствует. Начиная с 5–7-х суток, проявляются признаки иммунной реакции организма — инфильтрация лоскута мононуклеарами, развитие иммунного воспаления.
- При различиях между донором и реципиентом по генам МНС отторжение происходит на 10–12-е сутки
- При различиях по слабым локусам гистосовместимости реакция развивается медленнее и иногда приобретает хроническую форму с постепенным отмиранием клеток трансплантата и их замещением клетками хозяина в течение нескольких месяцев.

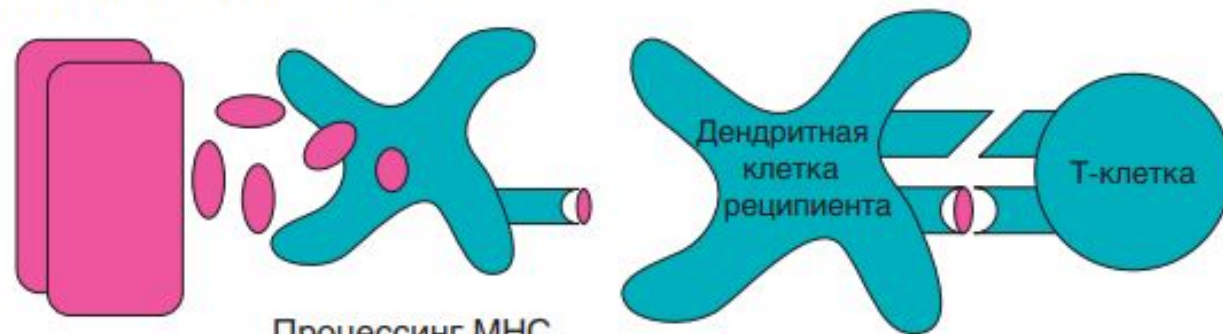
- Трансплантационная реакция сочетает некоторые черты цитотоксической и воспалительной форм клеточного иммунного ответа. Она реализуется с участием как CD8⁺, так и CD4⁺ Т-лимфоцитов

I. Прямое распознавание



Распознавание Т-клеткой реципиента МНС донора

II. Непрямое распознавание

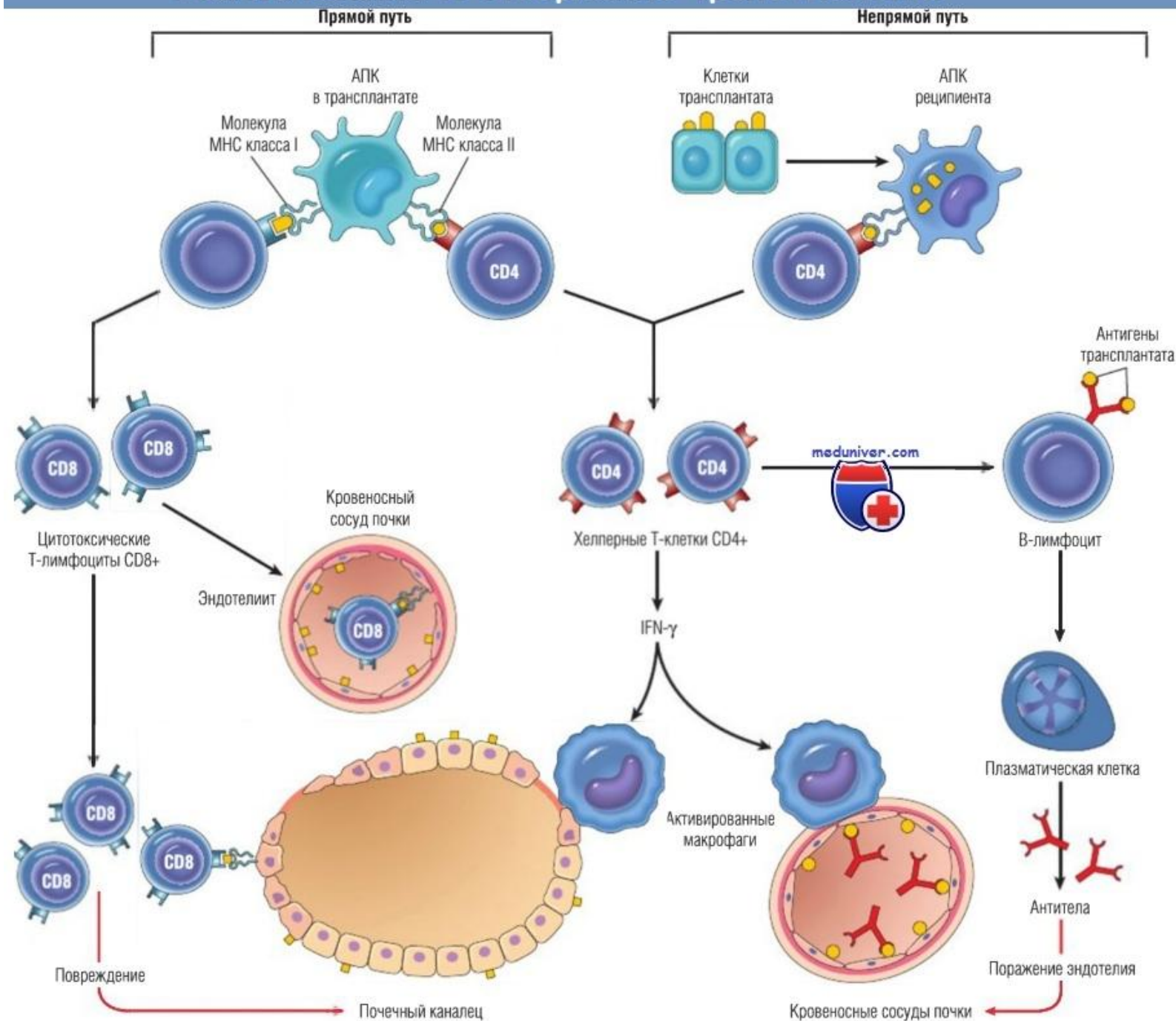


Клетки трансплантата и их фрагменты

Процессинг МНС донора дендритными клетками реципиента

Презентация пептида из молекулы МНС донора дендритной клеткой реципиента Т-клетке реципиента

Распознавание и отторжение трансплантата



- Формирующиеся эффекторные Т-клетки (Th1-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты) поступают в циркуляцию и в результате экспрессии на их поверхности хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5 и др.), мигрируют в очаги воспаления, всегда сопутствующего трансплантации, и инициируют реакции, приводящие к отторжению ткани.
- Наряду с этими антигенспецифическими клетками в трансплантат мигрируют естественные киллеры, а также воспалительные клетки, прежде всего макрофаги.
- Лимфоидная инфильтрация — одно из самых типичных морфологических проявлений трансплантационной реакции

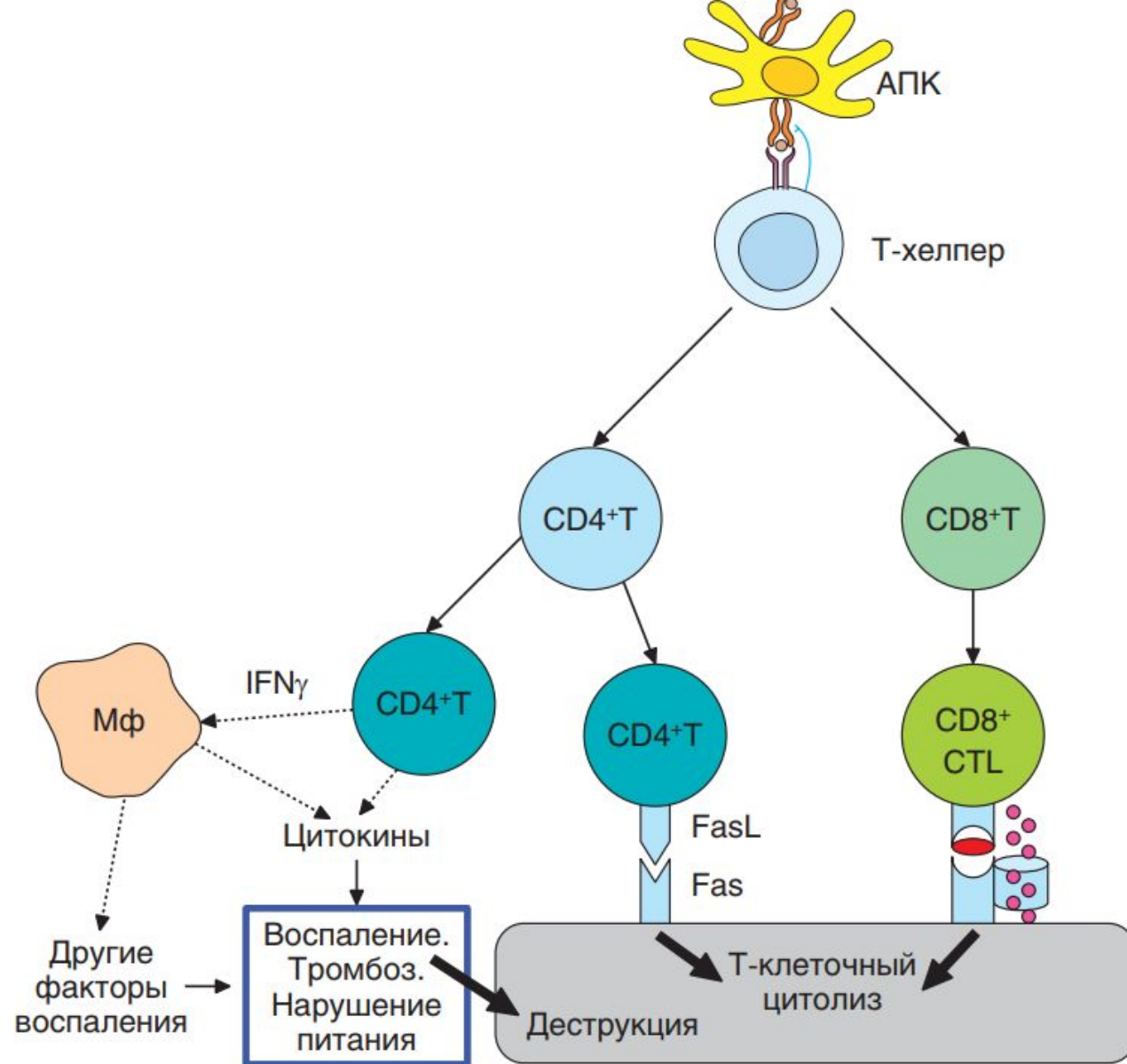


Рис. 4.9. Клеточные механизмы отторжения трансплантата. Отражены 2 основных механизма, обеспечивающие отторжение аллотрансплантата: цитоллиз, осуществляемый преимущественно CD8⁺ и в меньшей степени CD4⁺ Т-клетками, и нарушение питания трансплантата вследствие локального воспаления

Повторная подсадка тканей, несущих те же антигены, которые присутствовали в первом трансплантате, вызывает ускоренную реакцию отторжения, обозначаемую как реакция second set («второй заход»).

Она проявляется несколько иначе, чем первичная реакция. Основное отличие состоит в отсутствии довольно длительной фазы васкуляризации и сокращении индуктивной фазы.

При вторичном ответе на трансплантат с достаточно сильными антигенными отличиями от клеток реципиента, его кровоснабжение, как правило, не устанавливается (отсюда название — «бледный трансплантат»).

При повторной подсадке органов на сосудистой ножке быстро развивается тромбоз сосуда, и кровоснабжение нарушается. Это само по себе препятствует приживлению трансплантата,

- Еще П. Медавар показал, что гуморальные антитела не играют существенной роли в отторжении аллотрансплантата.
- При повторной подсадке аллогенных тканей антитела, образующиеся в ходе иммунного ответа на аллоантигены, вносят вклад в реакцию отторжения. Они могут диффундировать в трансплантат, формировать иммунные комплексы с мембранными антигенами его клеток, привлекая макрофаги и обуславливая их FcR-зависимую активацию (рис. 4.10). В конечном счете это способствует развитию воспалительной реакции.
- При пересадке ксенотрансплантатов антитела могут играть ключевую роль в отторжении. Однако это не иммунные, а естественные антитела к α -гликановым остаткам, присутствующие в сыворотке крови всех людей.

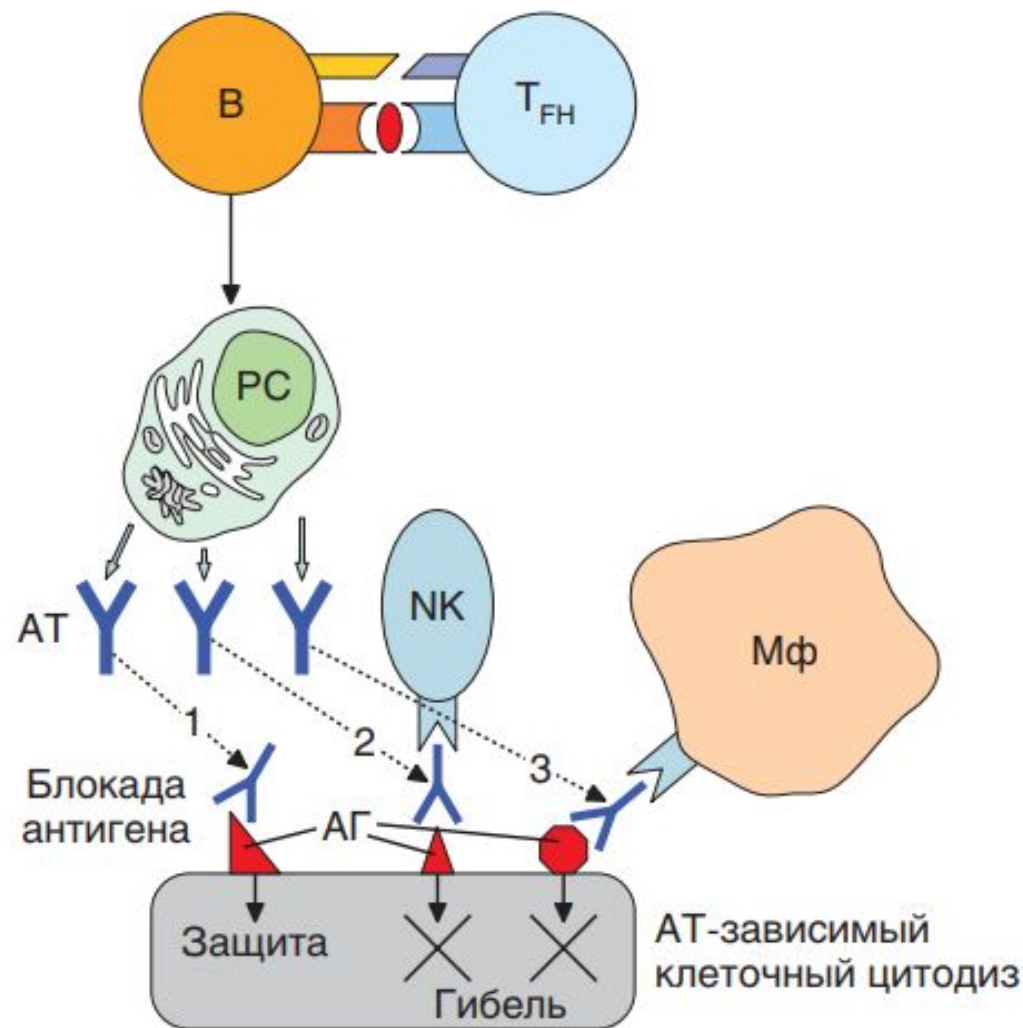


Рис. 4.10. Неэффективность гуморального иммунитета при отторжении трансплантата. Антитела не являются основным фактором отторжения трансплантатов, хотя могут привлекать макрофаги (3) и естественные киллеры (2) к его разрушению. Более важна конкуренция антител и Т-клеток за клетки-мишени (1), хотя эту конкуренцию едва ли следует понимать буквально, поскольку В- и Т-эпитопы, как правило, не совпадают

Трансплантация костного мозга. Реакция «трансплантат против хозяина»

- Основные отличия иммунных механизмов отторжения костного мозга от типичных механизмов трансплантационного иммунитета состоят в большей степени вовлечении NK-клеток и реальной роли антител в отторжении аллогенного костного мозга.
- Трансплантация аллогенного костного мозга, содержащего Т-лимфоциты, может послужить основой для возникновения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

- В настоящее время общепринятым подходом для воспроизведения РТПХ в экспериментах на мышах служит введение лимфоидных клеток родительской линии гибридам F1.
- В этом случае реципиент не способен отторгать подсаженные клетки, так как они не содержат чужеродных антигенов, но эти клетки распознают молекулы гистосовместимости, унаследованные гибридами от второго родителя, и реагируют на них. При внутривенном введении на 7–10-е сутки развивается системная реакция, сопровождающаяся сплено- и гепатомегалией, а при введении высоких доз клеток - гибелью реципиентов.
- При введении клеток в стопу развивается локальная реакция, выявляемая по увеличению региональных лимфатических узлов. Этот вариант часто применяют в экспериментах в качестве теста на состояние клеточного

Болезнь развивается в двух вариантах — остром и хроническом.

- Острая болезнь «трансплантат против хозяина» развивается в течение 100 суток после облучения и пересадки костного мозга. Раньше ее называли вторичной радиационной болезнью, понимая под первичной прямые последствия облучения.
- Реакция на антигены МНС протекает тяжелее реакции на слабые антигены гистосовместимости.

- Типичную для экспериментальной РТПХ клиническую картину, состоящую в увеличении селезенки, лимфатических узлов и печени наблюдают достаточно редко.
- Чаще всего наблюдается поражение трех «мишеней» — кожи (эпидермиса), печени (эпителия желчных протоков, но не гепатоцитов) и пищеварительного тракта (слизистой оболочки).
- Проявлениями РТПХ в этом случае являются сыпь, желтуха, диарея, кишечные кровоизлияния. Массивное слущивание эпителия слизистой оболочки кишечника или обширные некротические процессы могут приводить к смертельному исходу.

- Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина» развивается позже 100 сут после подсадки костного мозга. Она проявляется фиброзом и атрофическими процессами без некрозов. Поражаются те же эпителиальные ткани и органы, что и при острой форме болезни, а также легкие.



- При острой экспериментальной РТПХ основной мишенью донорских лимфоцитов служат молекулы МНС-II и в первую очередь поражаются экспрессирующие их клетки. Это основная причина развития сопутствующего иммунодефицита.
- Хроническая РТПХ в большей степени направлена против молекул МНС-I.
- Поскольку при пересадках клеток происходит отбор доноров, совместимых по МНС, болезнь «трансплантат против хозяина», регистрируемая в практике трансплантаций, обычно обусловлена реакцией Т-клеток на слабые антигены гистосовместимости.

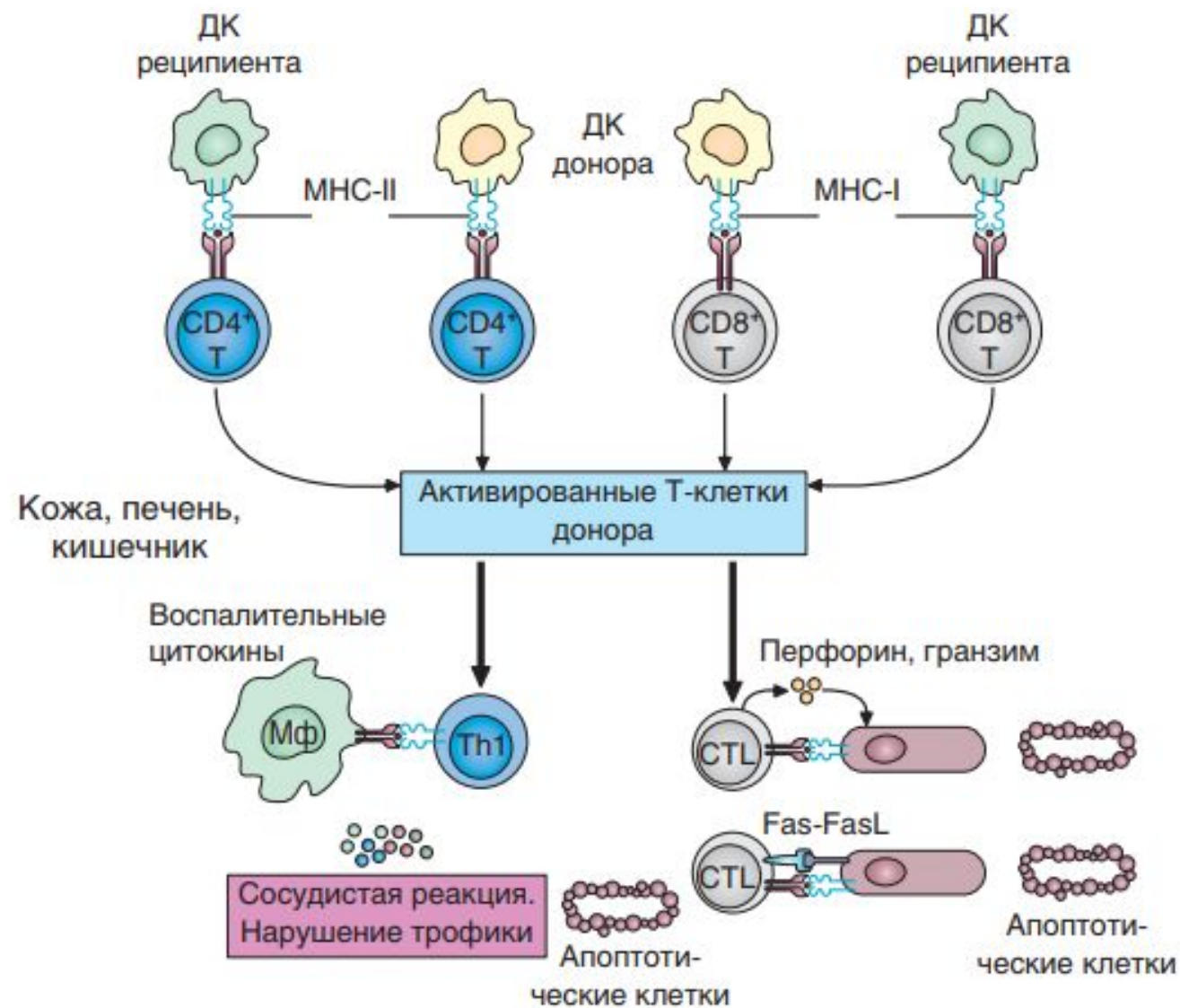


Рис. 4.12. Клеточные механизмы реакции «трансплантат против хозяина». В основе реакции лежат те же механизмы, которые отвечают за отторжение аллотрансплантата: перфорин- и Fas-зависимый апоптоз клеток-мишеней, нарушение питания пораженных участков вследствие развития воспаления

Спасибо за внимание.