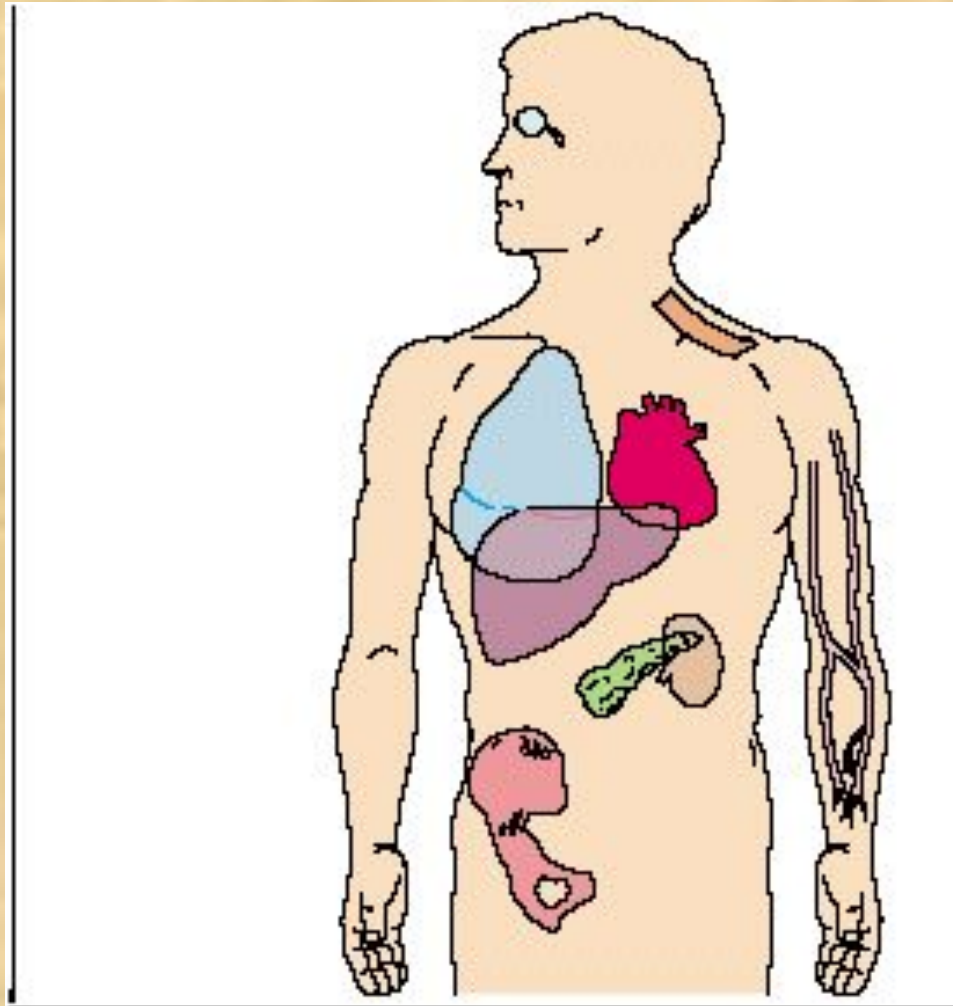
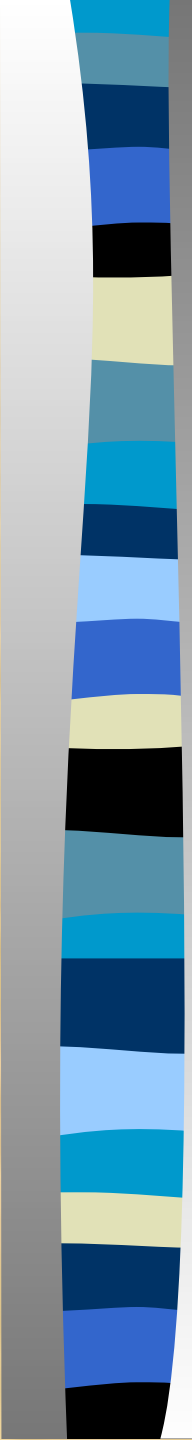
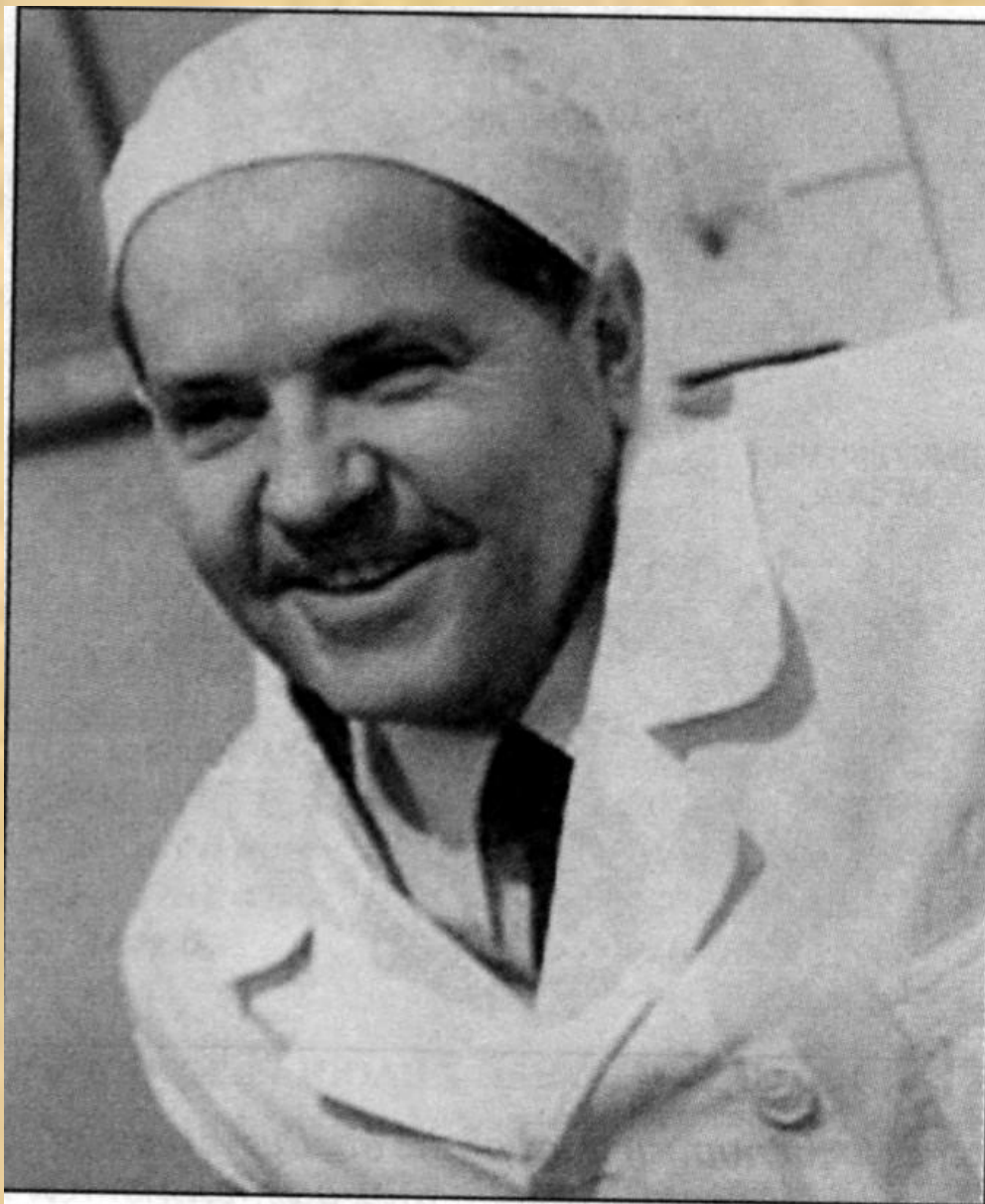


Трансплантации органов в клинике

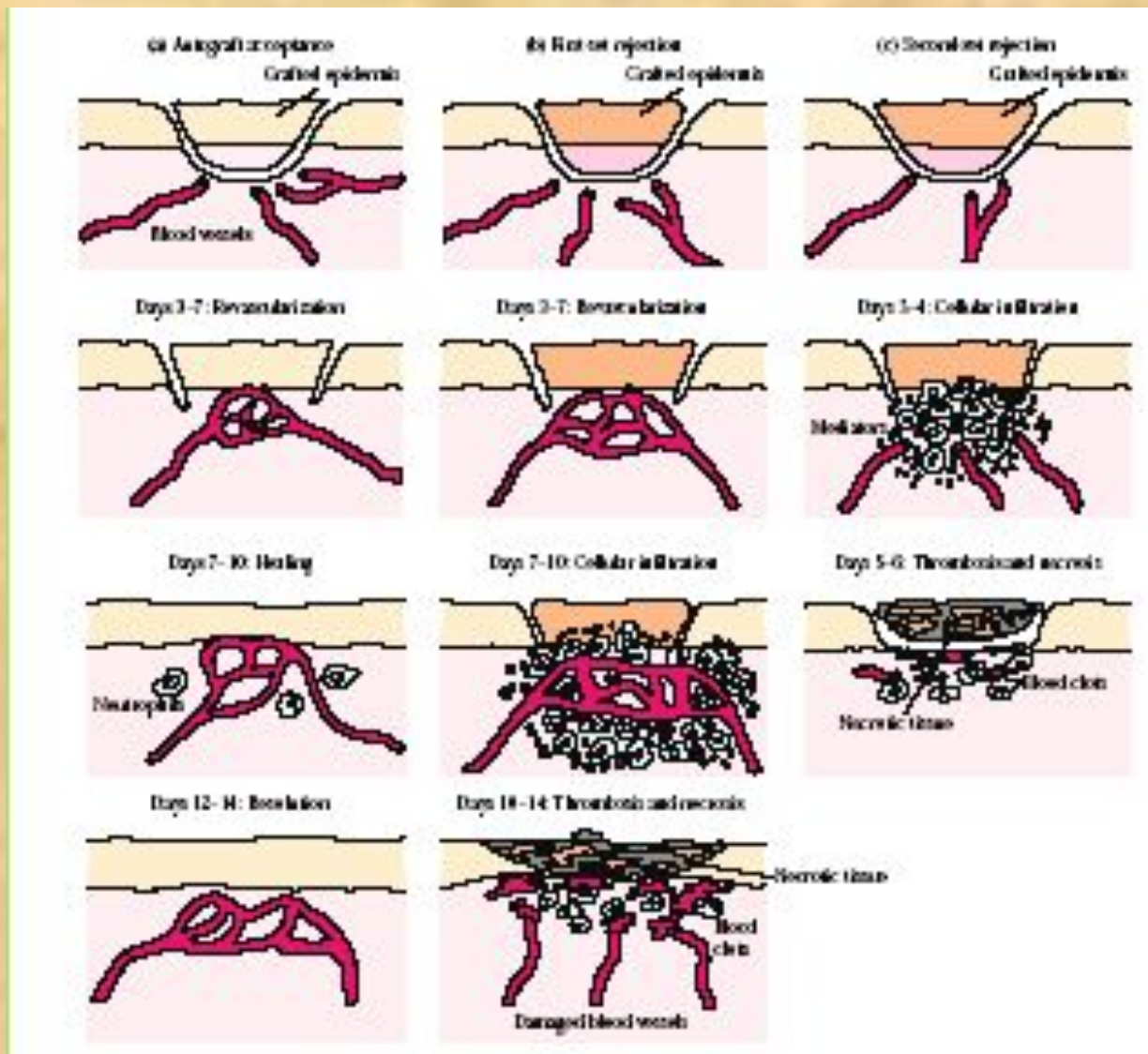


- 
1. ткани привелигированных органов чаще других становятся объектом им. Атаки. Толерантности на их АГ нет. Неимм Т-лпроника.т в эти органы, а иммунные проникают
 2. Полуаллогенный эмбрион не отторгается
 3. Самка во время беременности не отторгает кожный лоскут отца своих детей, а после родов отторгает
 4. Парадокс иммунитета при опухолях. Опухоли индивидуальны, как пациенты, или даже более индивидуальны

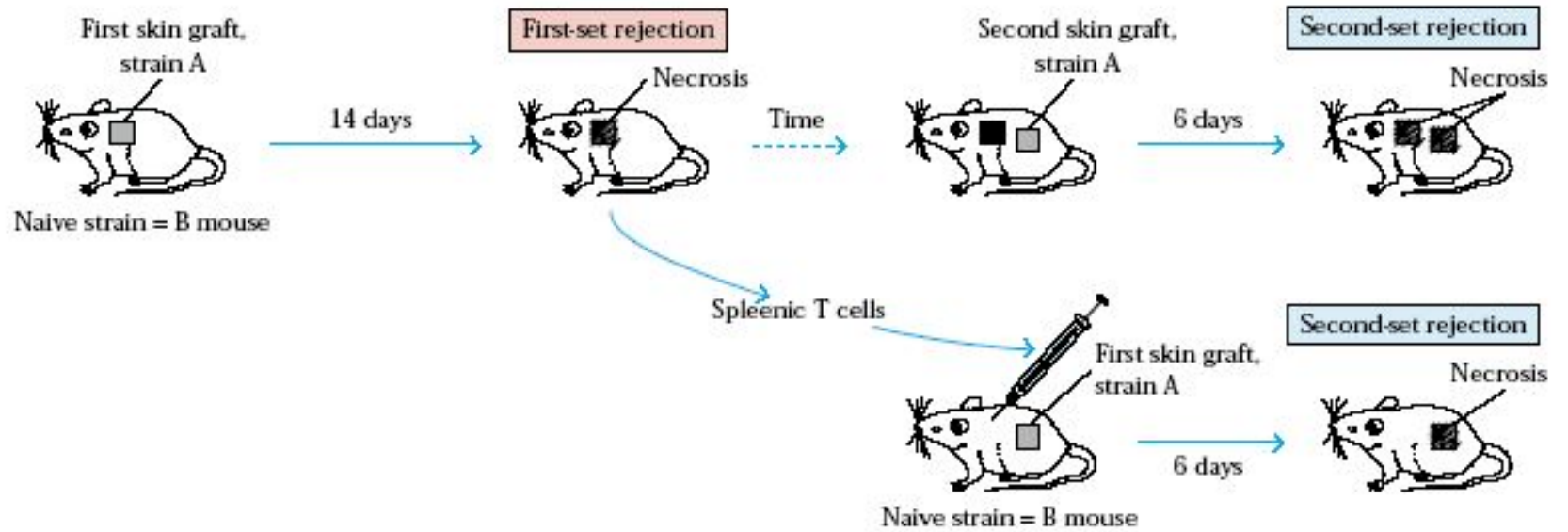


*Владимир Петрович
Демихов (1916—1998).*

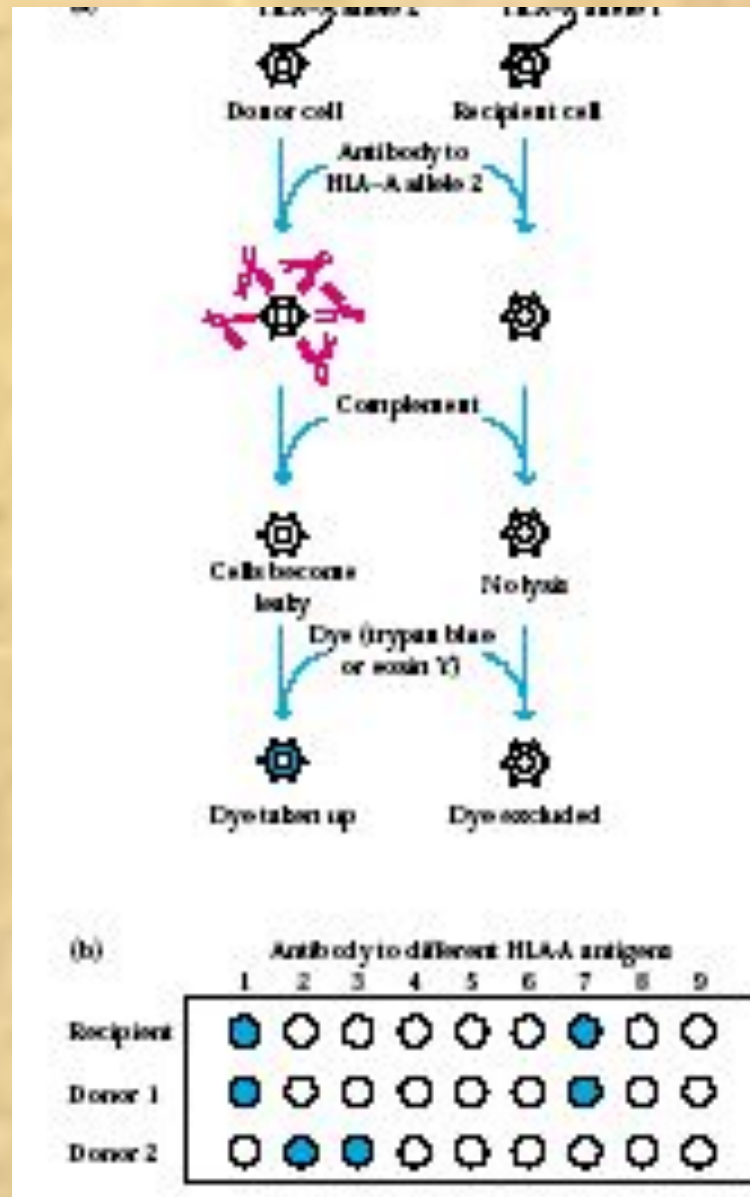
Схема процесса отторжения трансплантата



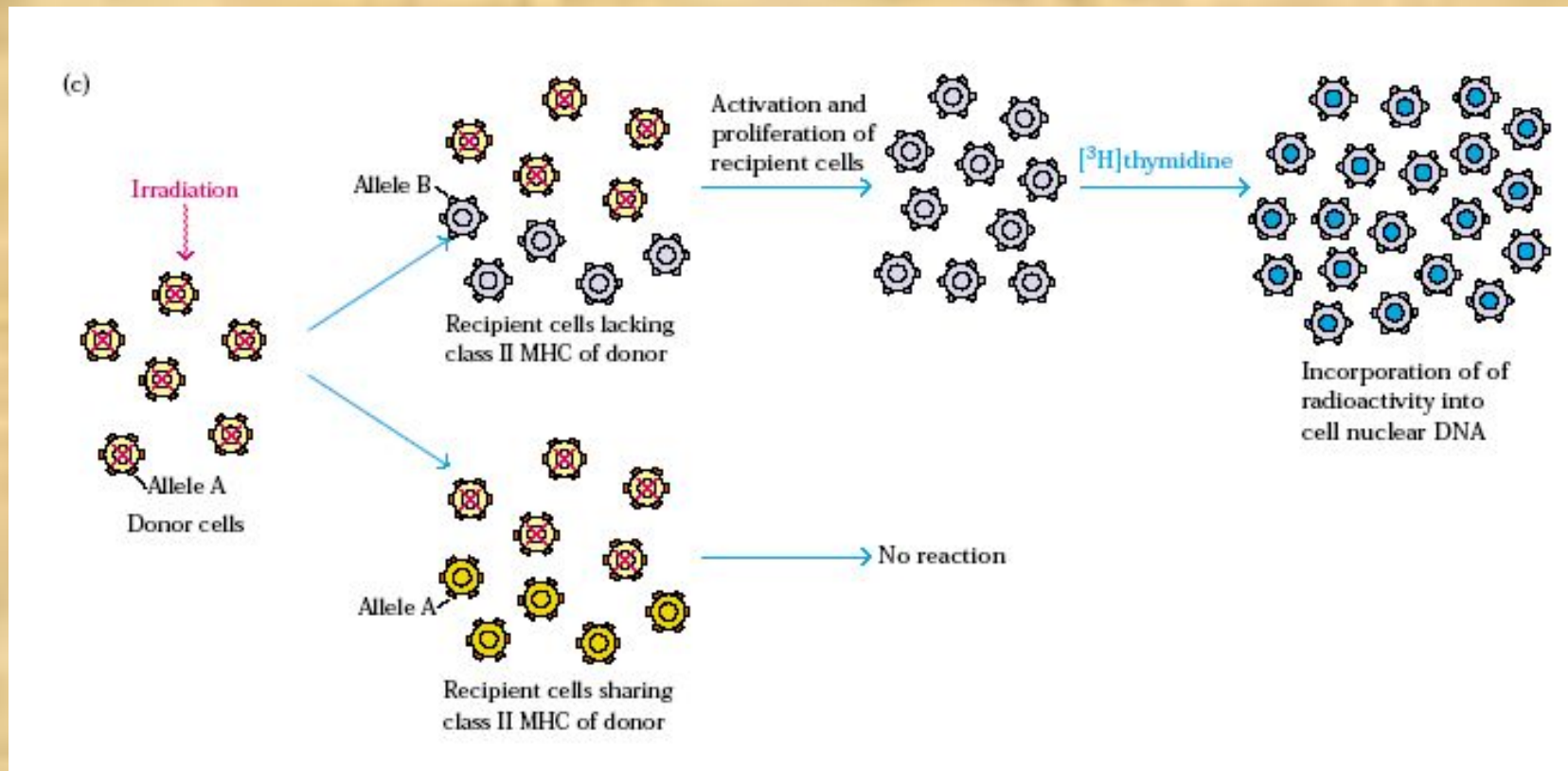
Перенос реакции отторжения Т-лимфоцитами



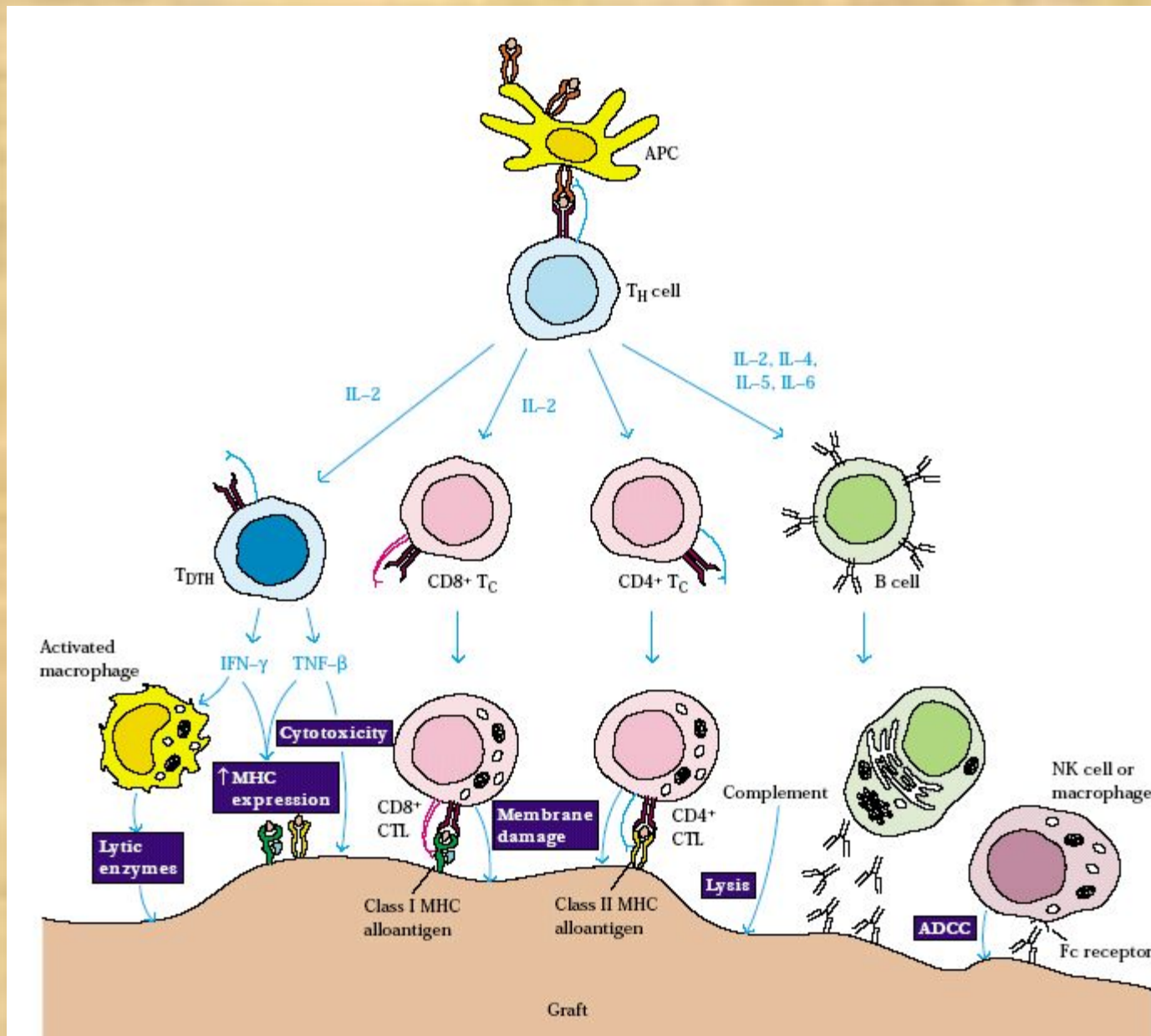
Типирование HLA-антигенов



Типирование НЛА-антигенов



Эффекторные механизмы реакции отторжения



Стадии сверхострого отторжения почки

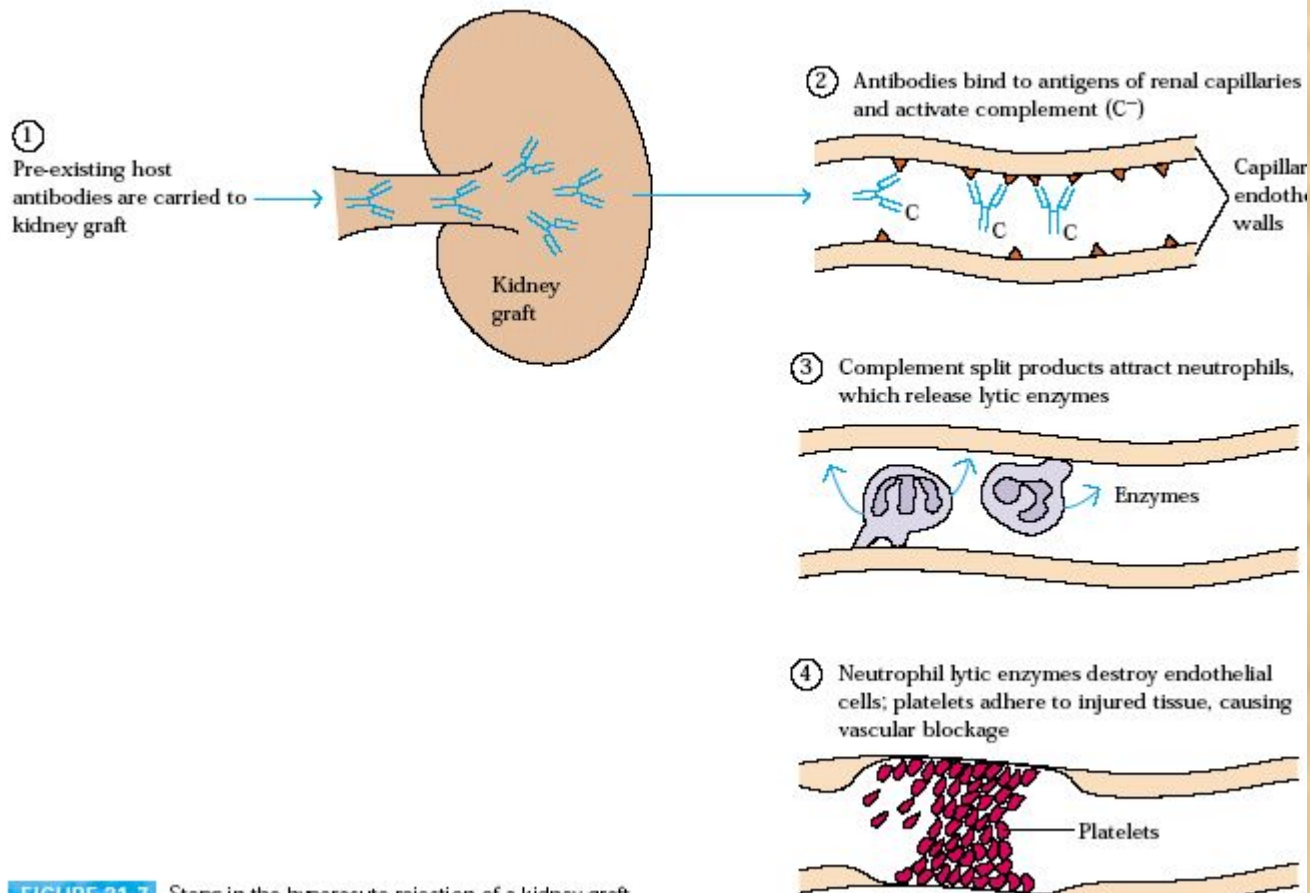
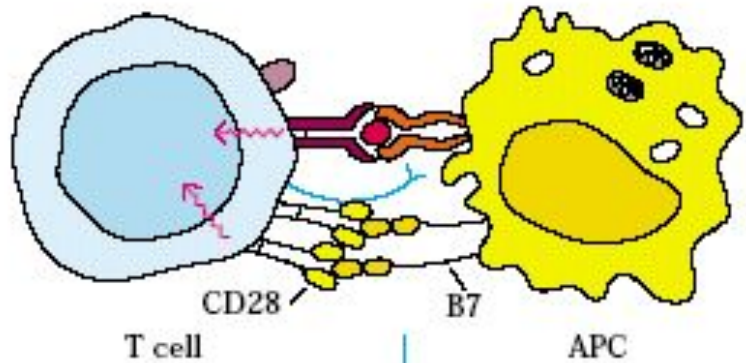
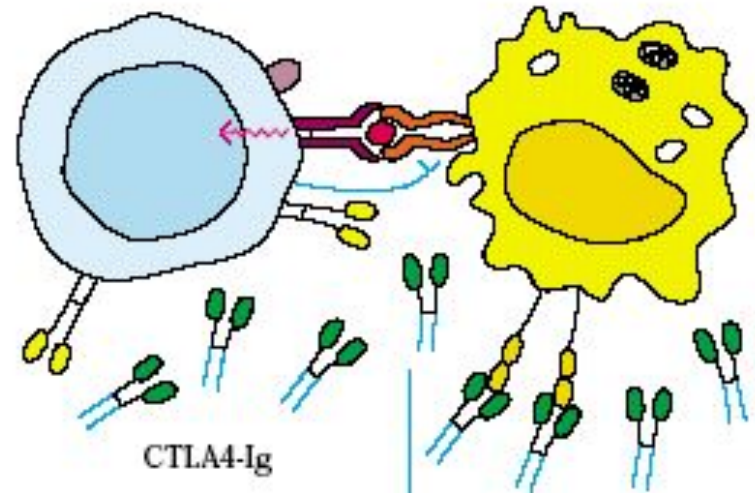


FIGURE 21-7 Steps in the hyperacute rejection of a kidney graft.

Роль блокады костимулирующих сигналов для сохранения трансплантата



T cells that recognize graft antigens become activated
Graft rejected



T cells that recognize graft antigens
lack co-stimulation and become anergic
Graft survives



VISUALIZING CONCEPTS

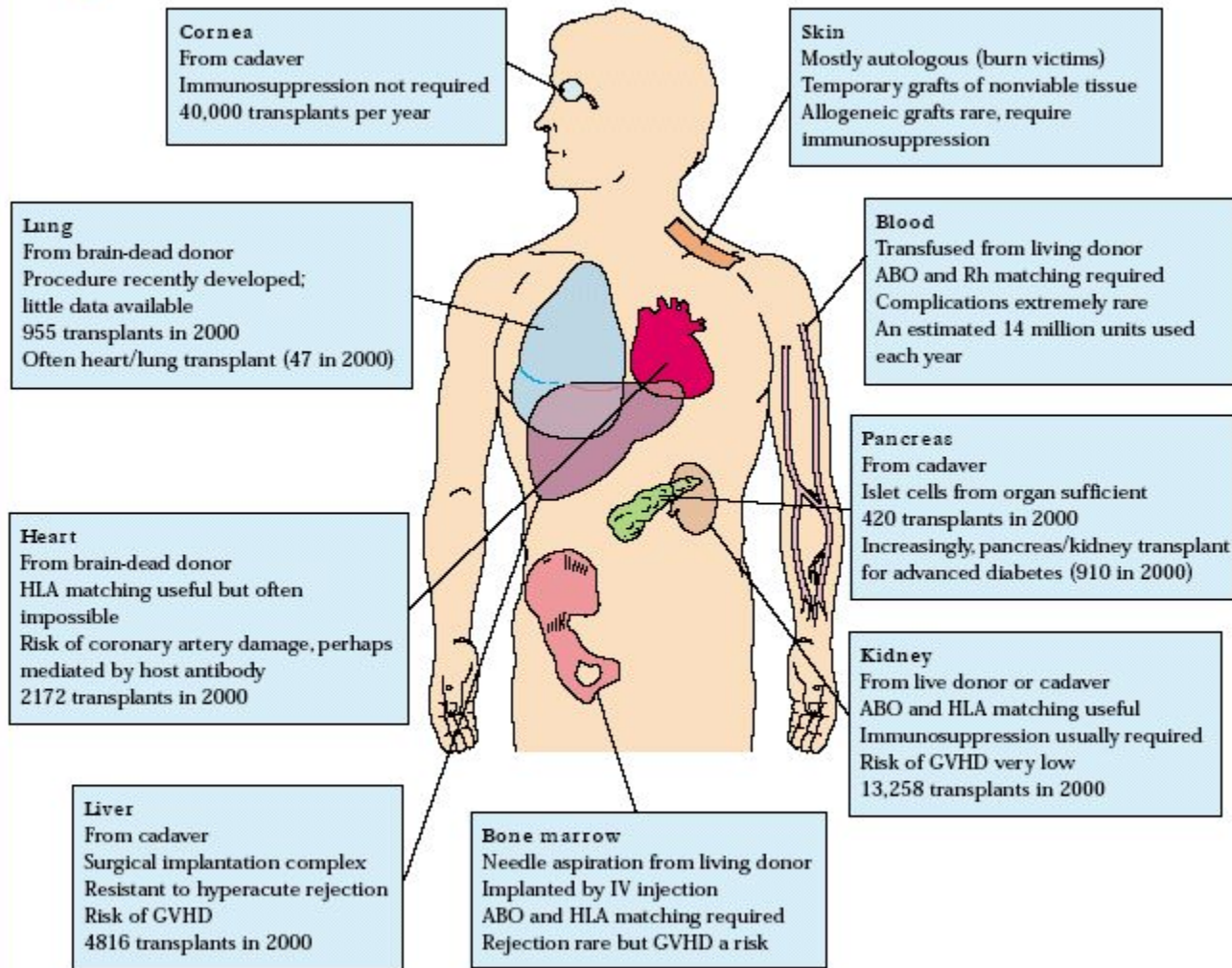


FIGURE 21-10 Transplantations routinely used in clinical practice. For the solid organs, the number of transplants performed in

the United States in 2000 is indicated. Estimates are included for other transplants if available.

Парадоксы трансплантации тканей

1. Распознавание чужеродного МНС – парадокс, ошибка Т-л. При этом распознается не пептид, а рамка, т. е. МНС донора
2. Трансплантат от сингенных по МНС доноров все равно отторгается в результате презентации других белков донора в комплексе с МНС
3. Клинический результат трансплантации определяется не подбором донора-реципиента по МНС, а И-депрессией
4. При пересадке К/М отторжение совместимого трансплантата может произойти скорее, чем несовместимого из-за того, что ДК совм донора лучше презентируют АГ реципиенту, чем ДК несовместимого донора

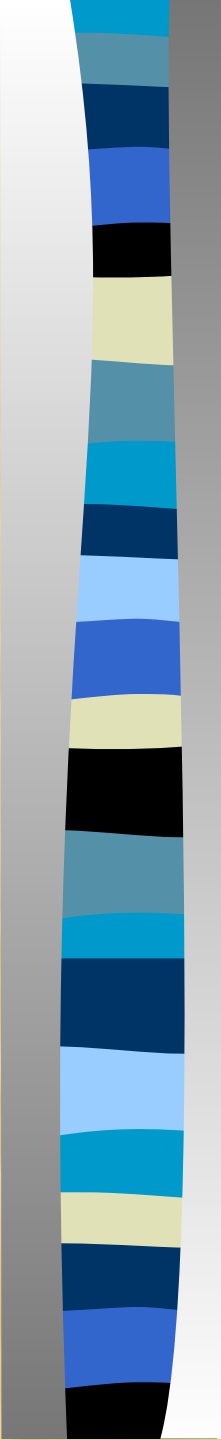
5. В привилегированных органах, где нет лимфоидного дренажа, аллотрансплантаты не отторгаются. В этих местах клетки экспрессируют FASL и убивают приблизившиеся к ним Т-л с FAS. Кроме этого они продуцируют ТФРβ

6. Ткани из привилег. Органов чаще других становятся объектом иммунной атаки (РС. Симпатическая офтальмия и др).

Толерантности на эти АГ нет и неиммунные Т-л не проникают в них, зато иммунные проникают

7. Полуаллогенный эмбрион не отторгается - барьер плацента, иммуносупрессорные цитокины

8. Парадокс существования опухоли. Опухоли более индивидуальны, чем пациенты



110. Самка во время беременности не отторгает кожный лоскут отца своих детей, после родов, отторгает

- Ксенотрансплантация – пересадка животному одного вида органов других видов.



Ситуация в мире

- ПО ОФИЦИАЛЬНЫМ подсчетам, 10–20 человек на миллион населения ежегодно нуждаются в трансплантации печени.
- Из-за дефицита донорских органов в нашей стране лишь около 30% пациентов из листа ожидания доживают до трансплантации.
- На Западе летальные цифры укладываются примерно в 10%.
- Теоретически у нас доноров не меньше. Только они умирают, так и не став ими.

История ксенотрансплантаций

- Античный период (**1000 до Р.Х.**) : Восстановленные зубы у мумий из костей животных
- **1682** пересадка кости черепа собаки
- **1600-***** Кожа лягушки часто вживлялась в кожу человека при лечения ожогов и язв.
- **1963** Доктор Кит Римтсма, хирург Университета Талэйн в Новом Орлеане, пересаживает тринадцати пациентам почки шимпанзе. Один пациент без признаков отторжения донорского органа выживает на легких наркотиках в течение девяти месяцев.
- **1964** В Университете Колорадо, доктор Томас Старзл пересаживает шести пациентам почки бабуина. Большинство пациентов умирает от инфекции, продолжительность жизни после пересадки — от двенадцати до девяноста восьми дней.

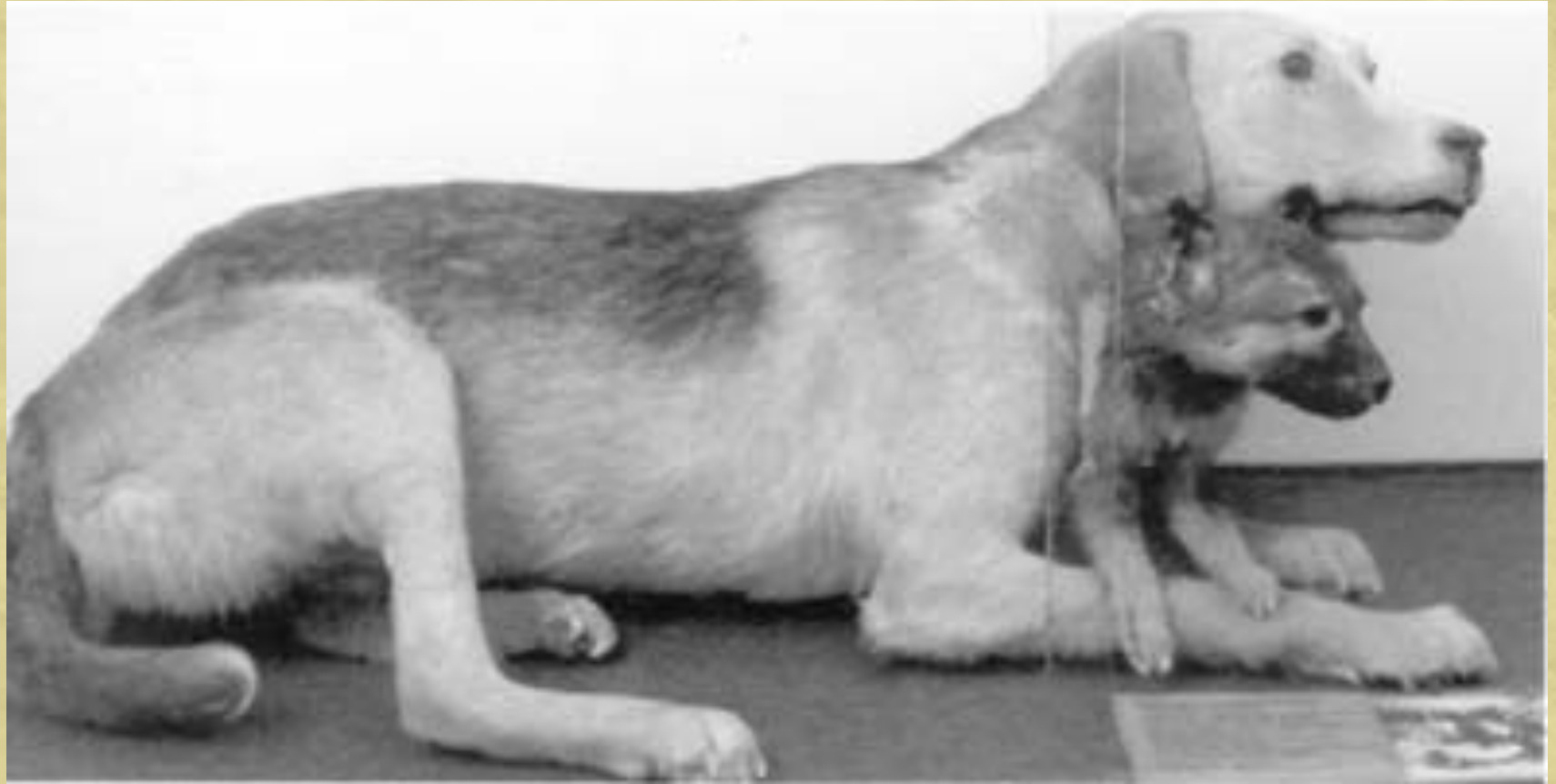
История ксенотрансплантаций

- **1984** Доктор Леонард Бэйлей во главе группы хирургов, пересаживают сердце бабуина новорожденному младенцу, известному как «Бэби Фа», который родился с плохо развитой левой стороной ее сердца. Девочке дают циклоспорин — иммунодепрессивный препарат, который увеличивает шансы выживания пациентов при трансплантации человеческих органов. Через двадцать дней сердце отторгается и ребенок умирает.

- В 1950 году в СССР ученый Владимир Демихов успешно пересадил голову одной собаки на тело другой. Двухголовая собака прожила около месяца.

В 1950 году в СССР ученый Владимир Демихов успешно пересадил голову одной собаки на тело другой. Двухголовая собака прожила около месяца

- Через 20 лет инициатива была подхвачена американским нейрохирургом Робертом Вайтом, который пересадил голову обезьяне.
- Теперь он, при активном содействии журналистов, много распространяется о пересадке человеческого мозга (утверждается, что доброволец, готовый в прямом смысле рискнуть своей головой, уже нашелся), однако сам же утверждает, что в ближайшие пару десятков лет этого не произойдет.



Этические и теологические проблемы

- является ли человек высшей моральной ценностью, во имя которой можно причинять страдания и боль, а также вызывать смерть других живых существ?
- может вызывать не только биологическое, но психологическое отторжение

Еще проблемы

- в организме животных существуют разного рода вирусы, к которым данный вид приспособился в ходе эволюции. Попав в организм человека, они могут вызвать незнакомые медицине заболевания.

*******: «Перспектива пересадки органов животных человеку (ксенотрансплантация) вызывает тревогу разумной части человечества.»**

Вирусы

- Недавно две научные группы в Лондоне представили данные о наличии в тканях свиньи разновидностей вирусов, относящихся к так называемым ретровирусам, которые способны заразить клетки человека после трансплантации и в дальнейшем вызвать онкологические заболевания
- когда применяются угнетающие иммунную систему лекарства, необходимые для профилактики отторжения пересаженного органа, защитные силы организма резко снижаются, и возникает реальная угроза заражения ретровирусом и развития онкологических заболеваний.

Еще проблемы

- Отторжение органов – гистосовместимость:
- В пересаженном органе происходят сложные морфо-физиологические изменения, в результате которых развивается отек, кровоизлияния, закупорка мелких сосудов и орган очень быстро погибает.

Кто подходит?

- Человекоподобные обезьяны
- Свиньи: пищеварительная, сердечно-сосудистая системы, организация зубной системы, строение глаза, морфология и физиология почек свиней идентичны человеческим.

Кого выбрать?

- Чем эволюционно ближе животное-донор к человеку, тем вероятнее успешная пересадка органа, но...

Почему не обезьяны?

- ограниченное количество обезьян
- трудности выведения их в неволе в больших количествах
- невозможность обезопасить больного от инфекционных заболеваний донора
- убийство обезьян
- обезьяны слишком малы — бабуины, шимпанзе, макаки просто не годятся по размеру

Почему свиньи?

- широко распространены
- легко выращивать
- органы сходны с человеческими по размерам и физиологии
- свиней выращивают как источник пищи для человека

Мини-Свиньи

- на наших мини-свиньях группой кардиохирургов, возглавляемой кандидатом медицинских наук В. Духновым из Института патологии кровообращения им. ак.Мешалкина, проведено несколько серий операций по пересадке сердец между свиньями. В результате тщательно отработана безошибочная технология этого процесса.



Новые технологии

- Частично флуоресцентных свиней ученым из США, Японии и Кореи удавалось создать и раньше
- В Тайване впервые удалось создать полностью флуоресцентную свинью: у нее светятся даже внутренние органы

Химеры



Новые технологии



Что уже можно?

- так и не удалось создать свинью, генетически тождественную человеку: как минимум шесть генов способствуют выработке белков, вызывающего отторжение.
- кожу свиньи активно используют в пластической хирургии. Иммунная система человека не реагирует на содержащиеся в ней белки, и отторжения пересаженных тканей не происходит
- нервные клетки, взятые из свиных эмбрионов и введенные в поврежденный спинной мозг, могут вернуть полностью парализованному человеку частичный контроль над своим телом

Скоро?

- В прошлом году на съезде трансплантологов интересное заявление сделал президент австралийского отделения Международной ассоциации ксенотрансплантации профессор Ян МакКензи. «Мы стоим на пороге новой эры, — сказал он. — На данный момент у нас имеются беременные свиноматки, которые должны принести трансгенное потомство с пятью измененными генами». То есть австралийцам для успеха осталось ввести свинье всего один ген.

ВИЧ

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ВИЧ-инфицированным пациентам
- трансплантация CD34+ аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
- Клеточная терапия, основанная на аллотрансплантации костного мозга или инфузии донорских лимфоцитов, оказалась нерациональной, так как донорский материал реинфицировался в организме реципиента

ВИЧ

- у лимфоцитов свиньи отсутствуют рецепторы, которые вирус ВИЧ использует для проникновения в лимфоциты человека. Вместе с тем, Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам, по сути все равно гомеостаз (имеется в виду антигенный гомеостаз) какого организма поддерживать. Другими словами, если лимфоциты свиньи будут «обучены» поддерживать антигенный гомеостаз человека, то они будут поддерживать именно его. И они это будут делать ни чуть не хуже, чем собственные (аутоиммунные) лимфоциты человека. Вся проблема при такой пересадке лишь в том, что бы лимфоциты не устроили между собой «войну», то есть – аутоиммунный конфликт.

ВИЧ

- В 1995 году тридцативосьмилетнему ВИЧ-инфицированному пациенту мужского пола на стадии СПИД, лечение которого антиретровирусными препаратами (индинавир, зидовудин, ламивудин) оказалось безрезультатным, была произведена трансплантация костного мозга от бабуина. Известно, что обезьяны не восприимчивы к инфицированию ВИЧ [13,14]. Используемый терапевтический подход – достижение химеризма

ВИЧ

- был достигнут кратковременный микрохимеризм
- Количество Т-лимфоцитов в периферической крови реципиента в посттрансплантационном периоде осталось на низком уровне (45 клеток в 1 мкл)
- Эндогенный вирус бабуина обнаруживался только на 5 день, впоследствии – не обнаруживался. Антитела к нему также не определялись. Концентрация вирусных частиц (ВИЧ-1) снизилась в 3 раза, и оставалась на таком уровне в течение 11 следующих месяцев
- Вирус, выделенный из крови пациента до и через 33 дня после трансплантации активно заражал его же Т-лимфоциты в культуре и не заражал лимфоциты периферической крови бабуина-донора
- В настоящее время пациент остается в живых на протяжении уже восьми лет после процедуры ксенотрансплантации костного мозга

