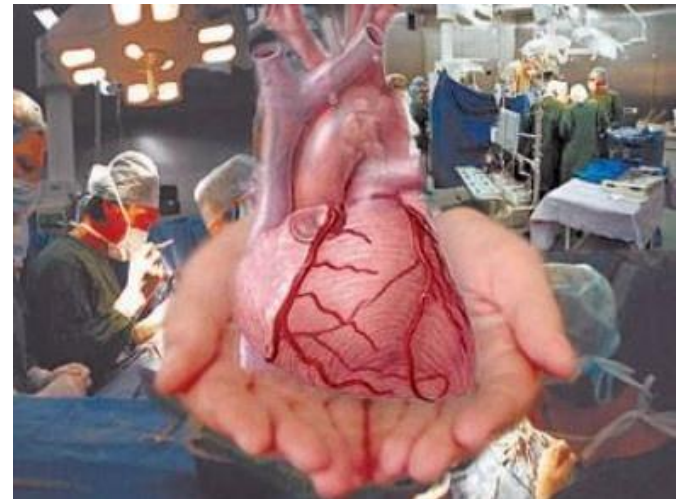


# Механизм трансплантационного иммунитета. Реакция отторжения трансплантата.

Выполнила:  
Нетёсова Марина  
2лечфак I4 группа

# Трансплантация

- процесс переноса клеток, тканей, органов с одного места на другое или от одного индивидуума другому. Основной целью трансплантации является замещение пораженного органа или ткани на функционально полноценные.



# Аутотрансплантация

- трансплантация в пределах одного организма. Аутотрансплантаты в основном используются для замены поврежденных или утраченных тканей, таких, как кожа, сосуды, хрящ. В этих условиях иммунная реакция на трансплантат не развивается и, как правило, в 100% случаев наблюдается приживление на постоянный срок.



# Изотрансплантация

- трансплантация между генетически идентичными индивидуумами (между однояйцевыми близнецами)





# Аллотрансплантация

- трансплантация в пределах организмов одного вида. Это пересадка органов от одного человека другому.



А



В



Б



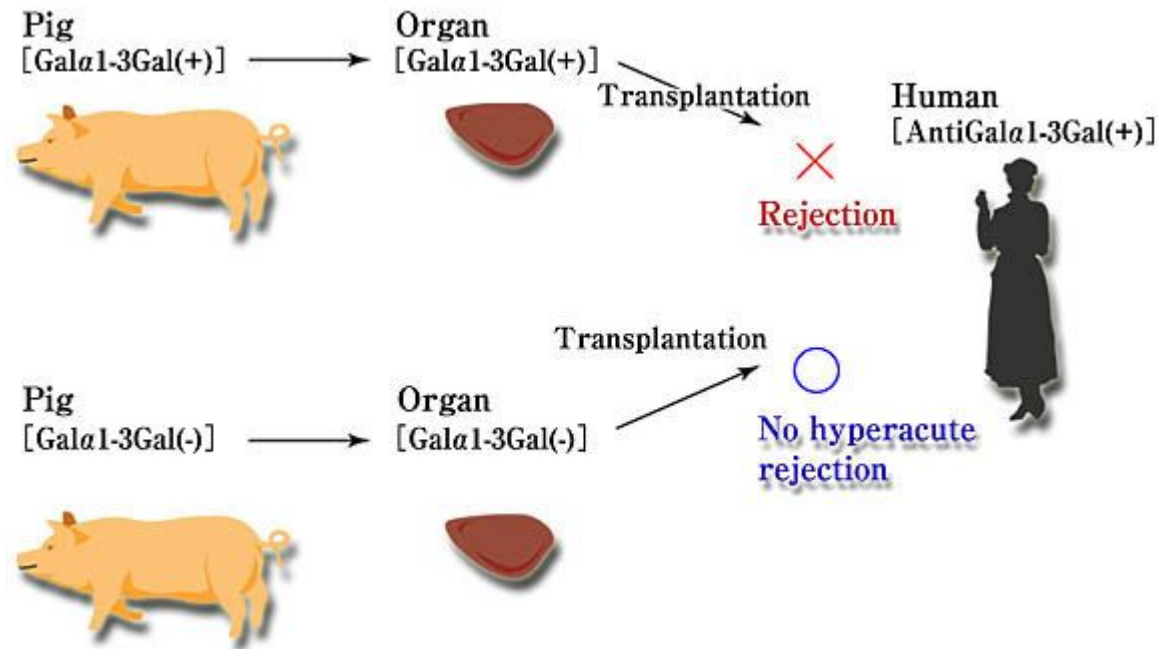
Г



Д

# Ксенотрансплантация

- пересадка органов и тканей в пределах разных видов организмов (от человека – обезьяне, от мыши – крысе и т.д.).



# Трансплантационные антигены

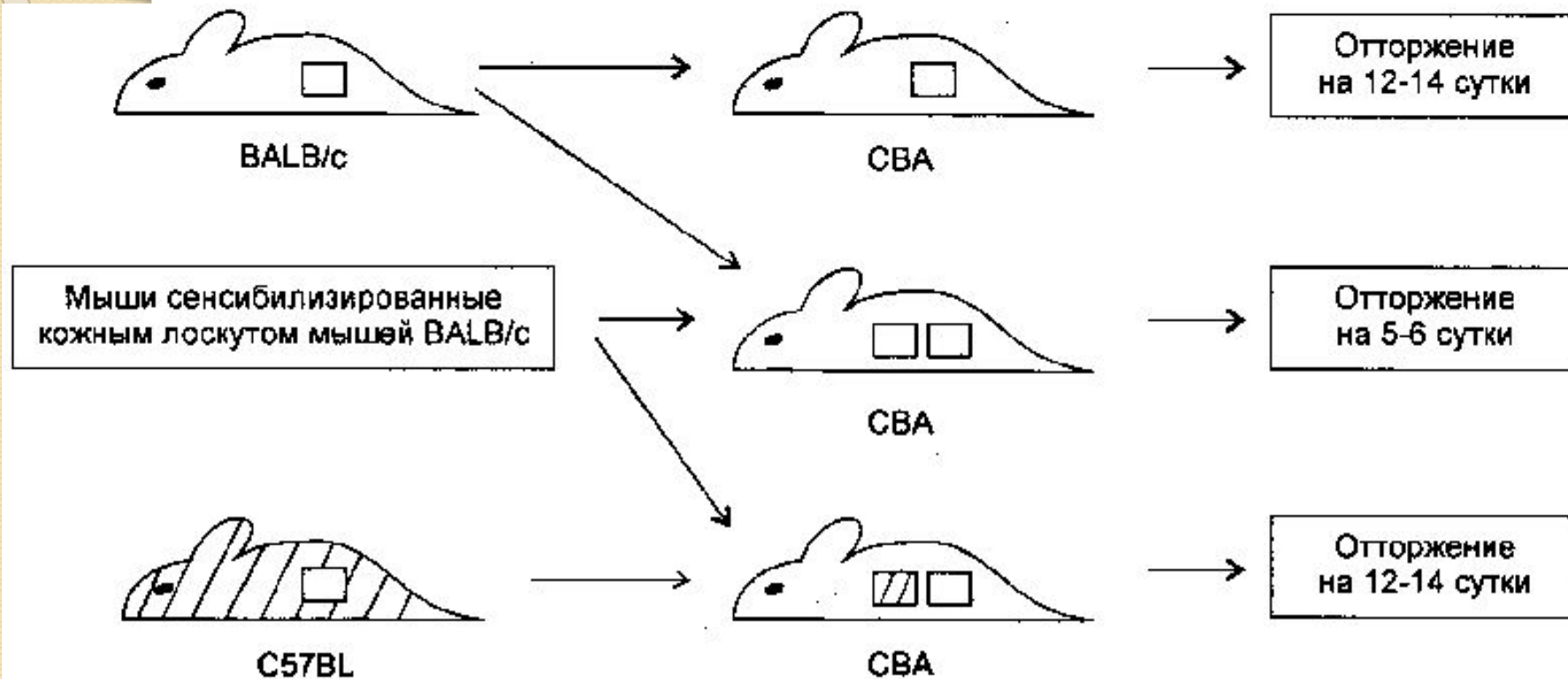
- Ткани, которые являются антигенно-идентичными, называются гистосовместимыми, они не индуцируют иммунные реакции отторжения.
- Ткани, которые обладают существенными антигенными различиями, называются гистонесовместимыми. Они генерируют реакции отторжения.
- Антигены, определяющие гистосовместимость, закодированы в более чем 40 различных локусах. Локусы, индуцирующие наиболее сильные иммунные реакции, картированы в главном комплексе гистосовместимости (МНС). Эта система у человека получила название HLA-системы (Человеческий лейкоцитарный антиген).

Антигены HLA на клетках представлены молекулами двух классов.

1. Молекулы HLA-I класса присутствуют на всех ядродержащих клетках организма. В наибольшей плотности они представлены на лимфоцитах, клетках лимфоидных органов, в меньшей плотности они содержатся на клетках печени, почек, легких. В головном мозге скелетных мышцах, жировой ткани их относительно мало. На эритроцитах, ворсинчатых клетках трофобласта эти молекулы совсем не экспрессируются. Антигены HLA- I класса имеют решающее значение в индукции цитотоксических Т-лимфоцитов, обеспечивают иммунный надзор за клеточным постоянством организма.
2. Антигены HLA-2 класса обнаруживаются на В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, тромбоцитах, активированных Т-лимфоцитах, фибробластах. Антигены HLA 2 класса играют решающую роль в презентации антигена, в кооперации иммунокомпетентных клеток и развитии гуморального иммунного ответа.



# Трансплантационный иммунитет



# 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. Оно проявляется в нарушении питания трансплантата вследствие тромбоза сосудов, некрозе ткани, подсыхании и отделении трансплантата от ложа. 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  
**CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов**

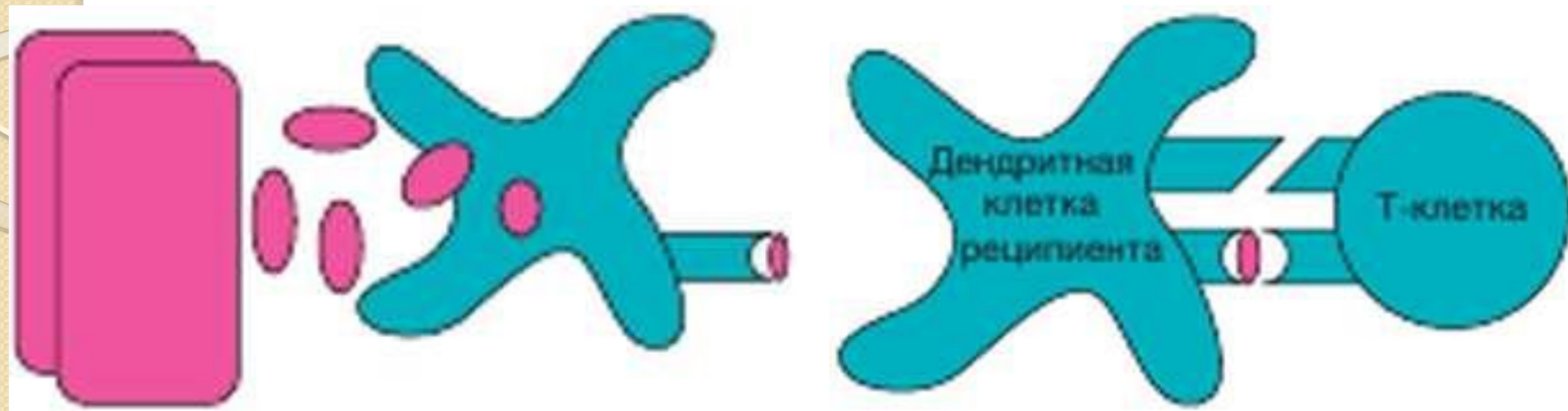
являются основными эффекторными клетками, ответственными за гибель клеток трансплантата

**CD4<sup>+</sup> Т-**

**лимфоцитов** обеспечивают развитие иммунного воспаления, способствующего гибели пересаженной ткани через нарушение трофики и активацию факторов врожденного иммунитета

Т-клетки могут распознавать молекулы МНС с помощью двух разных механизмов — прямого и непрямого.

## II. Непрямое распознавание



Клетки  
трансплантата  
и их фрагменты  
реципиента  
(эпитоп)

Процессинг МНС  
комплекса  
дендритными  
клетками реципиента

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

молекула МНС вместе с другими молекулами аллогенных клеток поступает в дендритные клетки путем эндоцитоза, расщепляется в их эндосомах и включается в состав молекул МНС-II. Такой путь презентации обычно реализуется при активации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В соответствии с основными закономерностями развития иммунного ответа этот процесс реализуется в региональном лимфатическом узле, в который мигрируют из трансплантата содержащиеся в нем дендритные клетки («клетки-пассажиры»). Вероятно, именно они служат источником донорских молекул МНС.



# I. Прямое распознавание



**Распознавание Т-клеткой реципиента МНС донора**  
Прямое распознавание МНС-антигенов чаще реализуется при активации CD8<sup>+</sup> Т-клеток. В этом случае ТСК непосредственно взаимодействует с аллогенной молекулой МНС. Вероятно, источником антигенного сигнала служит клетка-пассажир — аллогенная дендритная клетка, которая сама представляет молекулу МНС класса I Т-лимфоциту реципиента. Полагают, что в этом процессе основную роль играет распознавание не антигенного пептида, а особенностей структуры молекулы МНС, отличающейся от МНС хозяина.

- Формирующиеся эффекторные Т-клетки обоих типов (Th1-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты) поступают в циркуляцию и в результате экспрессии на их поверхности хемокиновых рецепторов, 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.

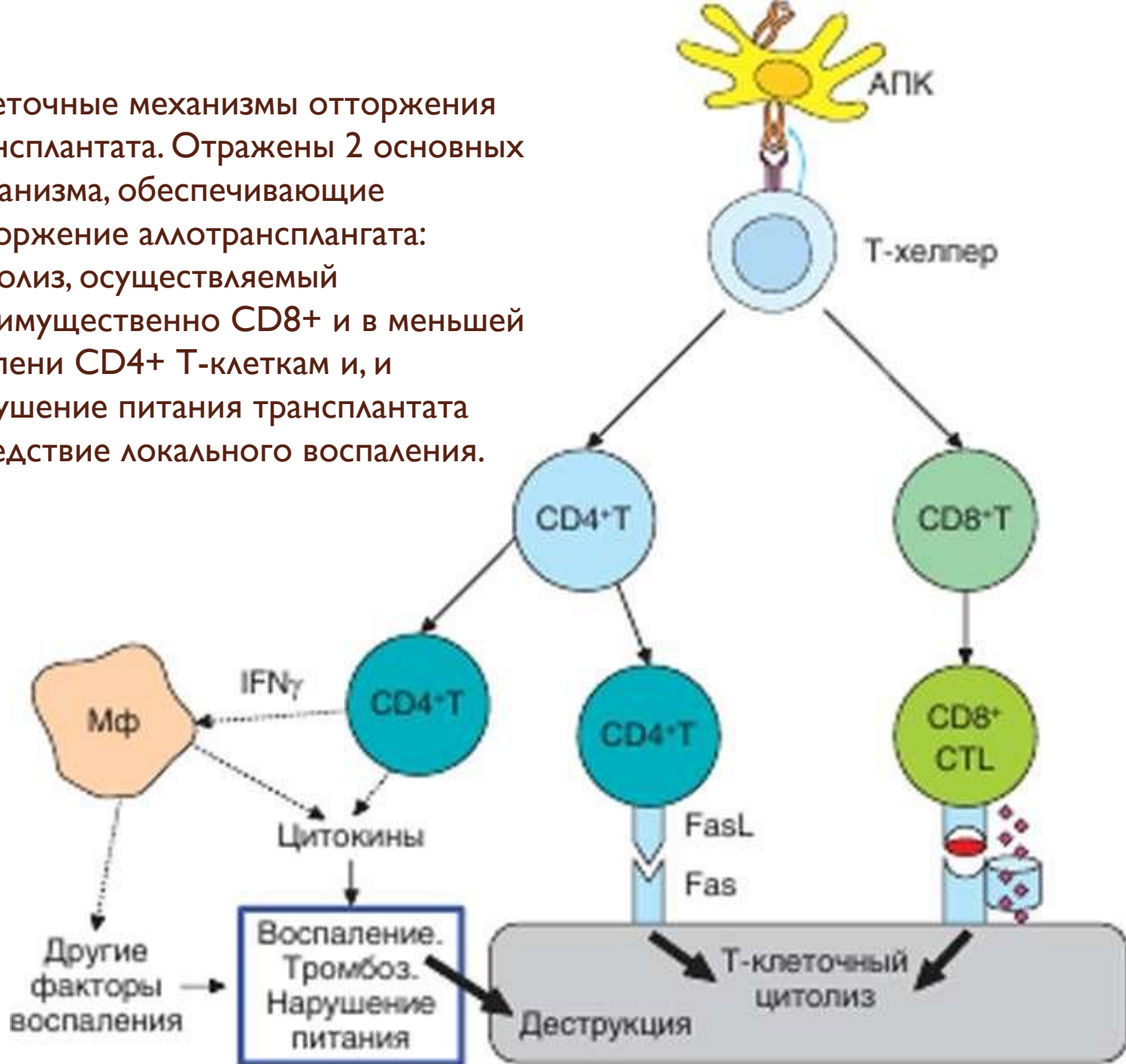
# Реакция отторжения

- складывается из двух составляющих, опосредованных CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клетками.
- С одной стороны, это типичная цитотоксическая реакция, опосредованная естественными киллерами и цитотоксическими Т-лимфоцитами. Цитотоксические клетки обоих типов осуществляют цитолиз по перфориновому и Fas-зависимому механизмам. Дополнительный вклад в отторжение аллотрансплантатов вносит IFN $\gamma$ , выделяемый цитотоксическими клетками обоих типов. Этот цитокин способствует развитию апоптоза клеток трансплантата и стимулирует реализацию реакций, опосредуемых CD4<sup>+</sup> Т-клетками.

# Клеточный ответ воспалительного типа

опосредованный CD4<sup>+</sup> Т-клетками и макрофагами, создает фон для реализации цитотоксического ответа. Вызываемое этими клетками иммунное воспаление инициируется взаимодействием Th I-клеток с макрофагами. При этом Th I-лимфоциты повторно стимулируются пептидными фрагментами молекул МНС-II донора, представляемыми макрофагами. Такие активированные Th I-клетки в свою очередь стимулируют макрофаги через костимулирующую молекулу CD40. Th I-лимфоциты выделяют IFN $\gamma$  и IFN $\alpha$ . Эти цитокины, с одной стороны, служат дополнительными активаторами макрофагов, а с другой — сами по себе проявляют провоспалительную и деструктивную активность. Активированные макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, а также активные формы кислорода, оксид азота, ферменты и другие факторы, оказывающие при инфицировании бактерицидное действие, а при трансплантации участвуют в разрушении пересаженных тканей. Кроме того, продукты макрофагов способствуют развитию локального воспаления, сопровождающегося нарушением микроциркуляции, формированием тромбов и другими изменениями, что нарушает трофику трансплантата и приводит к его отторжению.

Клеточные механизмы отторжения трансплантата. Отражены 2 основных механизма, обеспечивающие отторжение аллотрансплантата: цитолиз, осуществляемый преимущественно CD8<sup>+</sup> и в меньшей степени CD4<sup>+</sup> Т-клеткам и, и нарушение питания трансплантата вследствие локального воспаления.

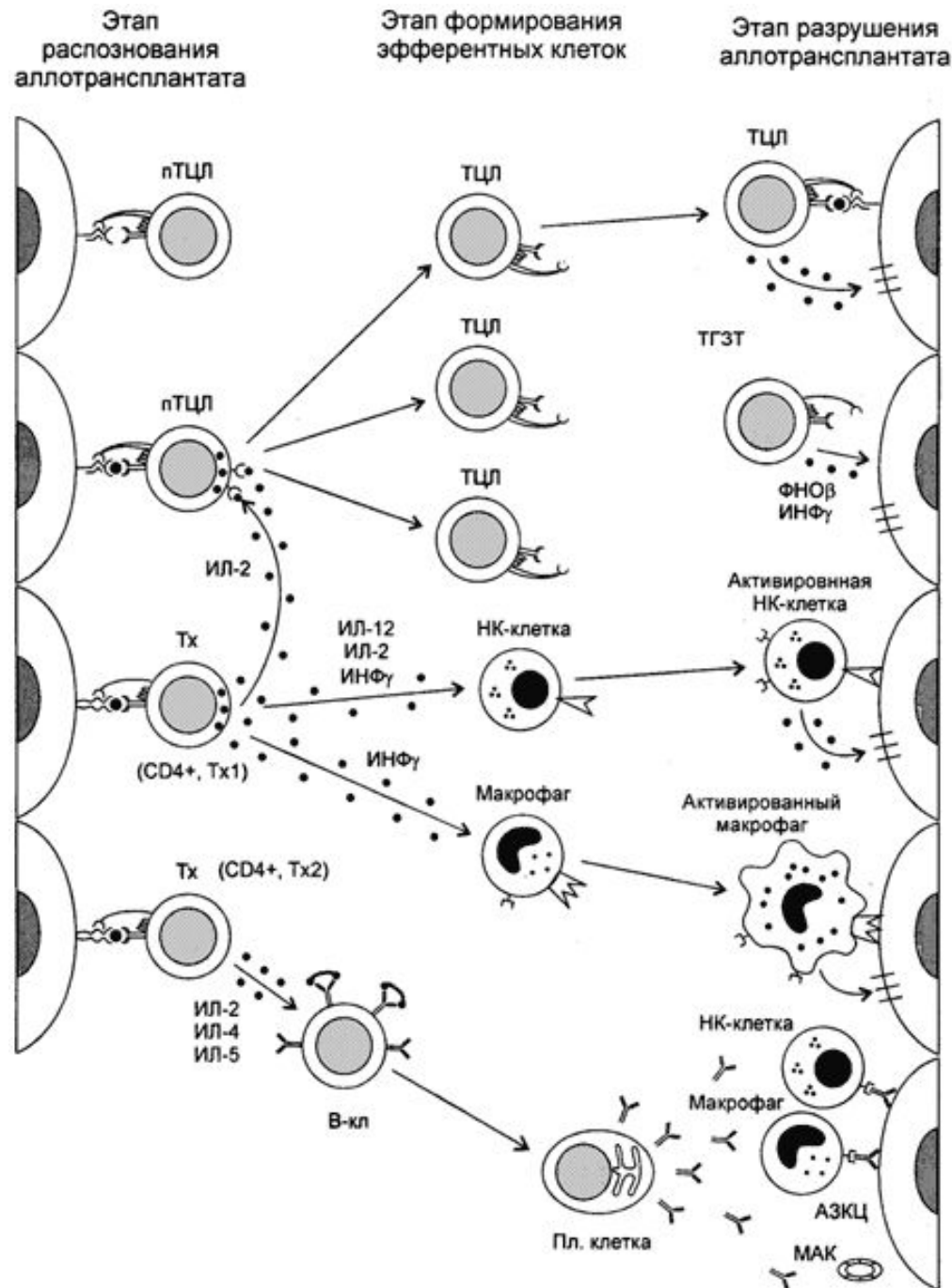




# Механизмы отторжения трансплантата

Развитие иммунных реакций, приводящих к отторжению трансплантата, включает:

- этап распознавания трансплантата, как антигенно-чужеродной субстанции;
- этап образования и накопления эффекторных цитотоксических клеток и молекул (антител);
- этап разрушения и отторжения трансплантата.



# Повторная подсадка тканей

- несущих те же антигены, которые присутствовали в первом трансплантате, вызывает ускоренную реакцию отторжения («второй заход»). Она проявляется несколько иначе, чем первичная реакция. При первичной иммунной реакции на трансплантат его отторжение происходит на 12-14 сутки. При вторичной иммунной реакции – на 5-6 сутки. Гибель трансплантата происходит в результате развития в нем иммуновоспалительной реакции, сопровождающейся нарушением кровоснабжения, тромбозом сосудов, инфильтрацией ткани трансплантата лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. Развивающиеся процессы в итоге приводят к ишемизации органа, некрозу его ткани, потере им функции и отторжению.
- В отторжении трансплантата по первичному типу в основном принимают участие механизмы клеточного иммунитета, в отторжении по вторичному типу, наряду с клеточными механизмами, принимают участие антитела.



Спасибо за  
внимание!