

Genetika transplantací, transplantační zákony

Transplantací rozumíme přenos orgánu, jeho části nebo tkáně z jednoho organismu do jiného nebo na jiná místa v rámci jednoho organismu. Hlavním problémem, se kterým se u transplantací setkáváme, jsou zejména genetické rozdíly orgánů a lidských tkání mezi jednotlivci. Důležitou roli hraje hlavní histokompatibilitní systém člověka (MHC), který cizorodé antigeny rozpoznává a neutralizuje.

Typy transplantátů

1. autotransplantát
 - přenos tkáně z jednoho místa na místo jiné na téže těle. Nevyvolává žádné imunologické reakce – MHC vnímá transplantát jako sobě vlastní.
2. isotransplantát
 - přenos mezi dvěma organismy se stejným genetickým základem. Příkladem jsou transplantace u identických dvojčat.
3. allotransplantát
 - přenos mezi dvěma organismy stejného druhu. Nejčastěji se vyskytující typ. Problémem je rozdílné genetické pozadí. Hrozí riziko imunitní reakce a rejekce (odmítnutí) štěpu.
4. xenotransplantát
 - přenos z jednoho živočišného druhu na jiný. Nastává velmi rychlá rejekční reakce daná odlišností v genech. Nejčastěji jde o reakci IgM nebo buněčně zprostředkovanou.

Odmítnutí (rejekce) štěpu

Ačkoliv na reakci proti štěpu se podílí B-buňky i protilátky, tak hlavní role zůstává na T-buňkách. Jejich reakce je závislá na předložení antigenu přes MHC. Do procesu se zapojují také pomocné T-buňky (T_H) a lymfokiny. Z lymfokinů má hlavní význam interleukin 2 (IL-2), který aktivuje T_C -buňky. Při odhojování nebývá napadán celý transplantát rovnoměrně. Většinou bývá reakce zaměřena proti vaskulárnímu endotelu nebo parenchymálním buňkám orgánů.

Role T-buněk v rejekcích byla potvrzena testy na myších. U myší s vrozenou aplázií thymu byla pozorována neschopnost odhojovat transplantáty. Stejný efekt mělo také operační odstranění thymu spolu s radioterapií odstraňující zbytek imunokompetentních T-buněk v těle. Naopak injekce T-buněk těmto myším vede k rychlé a agresivní odhojovací reakci.

Hyperakutní odhojení

Vyskytuje se vzácněji, zejména u pacientů, kteří již mají v krvi protilátky proti štěpu (krevní transfuze, těhotenství nebo rejekce předchozího štěpu). Po obnovení krevního toku dochází k destrukci buněk cévního endotelu (především arterií - tam teče krev nejdříve), dochází ke vzniku sraženin a zablokování krevního zásobení štěpu. Dochází tak k rozsáhlé nekróze tkáně.

Akutní odhojení

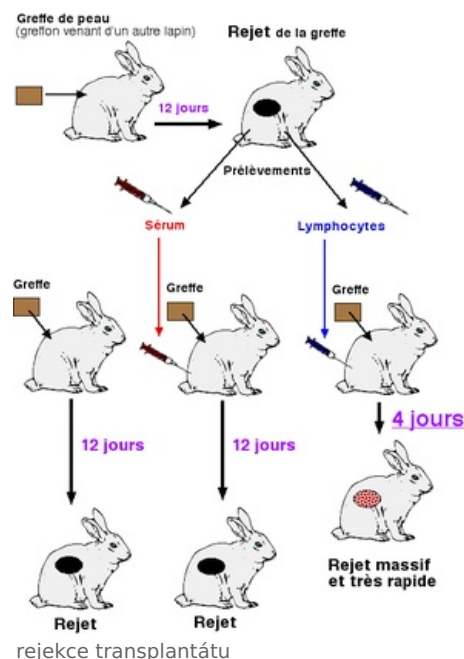
Trvá dny až týdny, než dojde k odhojení. Hlavní je role T-buněk, u často již dříve sensibilizovaných pacientů.

Chronické odhojení

Závislé na genetických rozdílech mezi dárce a příjemcem. Jedná se o pomalý proces, který může trvat měsíce až roky. Pro tento typ rejekce je typická lumenální obliterace cév a intestinální fibrózy. Často se objevuje u transplantovaných ledvin i deset let po operaci.

Histokompatibilní antigeny

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) slouží k prezentaci alloantigenů T-buňkám. Jestliže T-buňky rozpoznají antigeny jako tělu cizí, dochází k odhojení štěpu. U lidí mluvíme o HLA = Human Leukocyte Antigen. U myší pak o systému H-2. Každý člověk dědí HLA gen po svých rodičích. Je kódován na 6. chromozomu. Výsledný typ je kombinací mateřské a otcovské informace. Jednotlivé buňky lidského těla exprimují molekuly MHC v rozličné míře. U buněk, které mají za normálních okolností malou aktivitu, dochází k jejich stimulaci po vystavení interferonu



gama (IFNg) nebo tumor necrosis faktoru (TNF). MHC molekula se skládá ze dvou alfa řetězců, dvou imunoglobulinu podobných domén a beta části, která je spojuje. Právě alfa helixy, které se nacházejí na zevní straně membrány mají hlavní roli v aktivaci T-buněk.

Transplantační zákony

 Podrobnější informace naleznete na stránce Transplantační zákony.

1. transplantační zákon

Tkáň transplantovaná mezi **geneticky identickými příslušníky téhož kmene je trvale přihojována**. Syngenní transplantace je úspěšná.



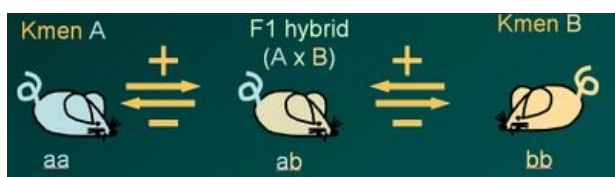
2. transplantační zákon

Tkáň transplantovaná **mezi příslušníky dvou inbredních kmenů**, které se liší alelami jednoho nebo několika histokompatibilních systémů, je příjemcem **destruována**. Alogenní transplantace je neúspěšná. Jedinec kmene A (aa) reaguje imunitní reakcí proti antigennímu produktu kmene B (bb) a naopak.



3. transplantační zákon

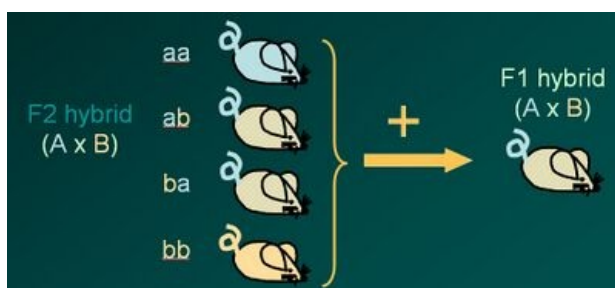
Tkáň jedinců obou parentálních kmenů transplantovaná na příslušníky F1 hybridní generace je trvale **přihojena**, zatímco **tkáň F1** hybridních jedinců je **příslušníky** obou **rodičovských kmenů odhojována**. V důsledku kodominance histokompatibilních genů jsou součástí aloantigenní výbavy F1 hybridu antigenní produkty odlišných alel obou rodičovských kmenů. F1 hybrid je tak **geneticky areaktivní** vůči rodičovským antigenům, ale naopak jeho tkáň navozuje u obou rodičovských kmenů imunitní reakci.



4. transplantační zákon

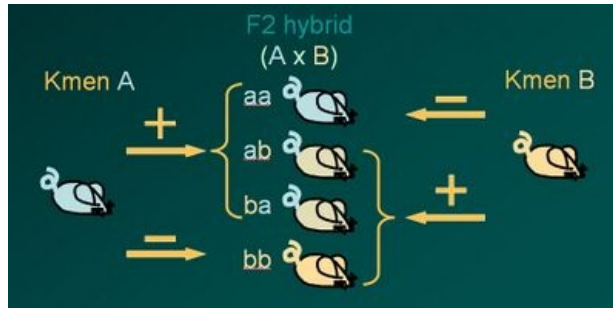
Tkáň příslušníků F2 hybridní generace a **všech dalších generací je trvale přihojována F1 hybridními příjemci**. Je tomu tak proto, že se v dalších generacích mohou objevit pouze různé kombinace aloantigenů rodičovských kmenů (pokud nedojde k mutaci některého lokusu), které jsou všechny obsaženy v genotypu F1 hybridu.

F1 hybrid dvou inbredních kmenů je univerzálním příjemcem štěpů obou parentálních kmenů a všech typů potomků jejich vzájemného křížení.



5. transplantační zákon

Tkáň jedinců **obou parentálních kmenů je částí příslušníků F2 hybridní generace odhrojována a u části trvale přežívá**. Na příkladu, kdy se rodičovské inbrední kmeny liší alelami jediného histokompatibilního lokusu, vidíme, že přežívá 75 % rodičovských štěpů na F2 hybridních příjemcích.



Frekvence přežití rodičovských štěpů na F2 hybridních příjemcích

Snižuje se se zvyšujícím se počtem odlišných histokompatibilních lokusů.

$$f_x = (3/4)^n$$

- f_x = frekvence trvale přežívajících štěpů;
- n = počet histokompatibilních (H) lokusů, jimiž se parentální kmeny odlišují.

Odhad počtu H-lokusů

diferencí mezi parentálními kmeny podle počtu jejich přežívajících kožních štěpů na F2 hybridech:

Reakce hostitele proti štěpu - HvGR (host vs. graft reaction)

Vzniká při transplantaci antigenů, které nejsou přítomny u příjemce. Zejména u allotransplantátů. Tělo štěp odhrojí.

Příklady:

1. dárce typu A + příjemce typu A = akceptování
2. dárce typu B + příjemce typu A = rejekce
3. dárce typu B + příjemce typu A/B = akceptování
4. dárce typu A/B + příjemce typu B = rejekce

Reakce štěpu proti hostiteli - GvHR (graft vs. host reaction)

- Pokud **štěp** obsahuje kompetentní T-buňky. Buňky hostitele jsou těmito T-buňkami rozpoznány jako cizí. Štěp začne ohrožovat příjemce, zejména proto, že ti jsou často imunosuprimováni a nejsou schopni na tyto agresivní cizí T-buňky reagovat. Štěp ohrožuje svojí agresivitou příjemce. Vznik silné zánětlivé reakce vede k vážnému poškození pacienta a velmi často i k jeho smrti.

Hostitel toleruje štěp u

- **novorozence - nemá plně vyvinut imunitní systém**
- **dospělého jedince s vyřazeným imunitním systémem (ozáření, patologický stav imunodeficiency, apod.)**

Výjimky z transplantačních zákonů

- **neúspěšná transplantace kůže** ze samců na samice téhož inbredního kmene - způsobeno expresí **samčího transplantačního antigenu** kódovaného H-lokusem na chromozómu Y (imunitní odpověď anti-H-Y)
- **neúspěšná transplantace kůže samce** parentálního kmene na F1 **samici** - odpověď proti H-Y antigenu
- **neúspěšná transplantace kůže** jedinců **obojího pohlaví** téhož parentálního kmene, z něhož pocházel otec, na F1 samce - odpověď proti H-X antigenu kmene A
- **neúspěšná transplantace kůže** jedinců **obojího pohlaví** téhož parentálního kmene, z něhož pocházel otec, na F1 samce - odpověď proti H-X antigenu kmene B (viz prezentace)

Jak tedy zabránit odhojení transplantátu?

Samozřejmostí je vybírání odpovídajících dárců a příjemců v rámci histokompatibilního systému. Problémem zůstává fakt, že v serologických vyšetřeních jsme schopni posoudit pouze hlavní antigeny (MHC, HLA). Existují však i antigeny minoritní. Ty mohou vyvolávat imunitní reakce u zdánlivě jinak vyhovujících pacientů. Jedinou výjimkou v tomto směru jsou identická dvojčata.

Samozřejmostí je také krytí imunosupresivní léčbou. Ta je důležitá zejména jako prevence reakce hostitele proti štěpu. Hlavní je potlačení T_C -buněk. Zároveň však musíme počítat i se zvýšeným rizikem infekce těchto pacientů.

O vhodnosti dárce a příjemce se přesvědčujeme jak serologickými testy, tak také pomocí PCR (polymerázové řetězové reakce). Serologické vyšetření hlavních antigenů zabere pouze několik hodin.

Odkazy

Související články

- Antigeny
- Lymfokiny
- T-lymfocyty
- B-lymfocyty
- Histokompatibilní systém

Zdroj

- Laws of Transplantation (<http://www.pages.drexel.edu/~djp27/page5.html>)

Použitá literatura

- ALBERTS, Bruce, Alexander JOHNSON a Julian LEWIS, et al. *Molecular Biology of the Cell* [online] . 5.. vydání. Garland, 2007. Dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21054/>>. ISBN 978-0-8153-4111-6.