AUTOIMUNITATEA SI BOLILE AUTOIMUNE

Toleranta imună fiziologica

Reprezinta tendinta limfocitelor T sau B de a ignora constituentii tesuturilor propriului organism. Mentinerea toleranţei este importanta deoarece previne orice atac al sistemului imun fata de celulele individului.

Toleranta se instaleaza prin cel putin 2 cai:

Toleranta centrală-se induce pe parcursul ontogenezei limfocitare. Timpuriu in viata fiecarei celule imune are loc expunerea la multe molecule din corp; daca celula intalneste aceste molecule inainte de maturizarea sa completa, intalnirea determina activarea unui model intern autodistructiv si celula imuna moare. Acest proces, numit **deletia clonală**, ajuta la asigurarea lipsei de self-reactie a celulelor T si B si de atac a tesuturilor sanatoase.

Deoarece pe parcursul maturarii limfocitelor nu are loc intâlnirea cu toate moleculele din corp, ele trebuie sa invete sa ignore celulele mature si tesuturile normale.

In cadrul **tolerantei periferice**, limfocitele circulante pot recunoaste o moleculă self dar nu pot raspunde deoarece unele din semnalele chimice cerute pentru activarea limfocitelor T si B sunt absente.

Ly B mature care intalnesc conc inalte de atg self in tes limfoide periferic devin anergice.

Asa numita **anergie clonală (lipsa de raspuns)** pastreaza totusi potentialul daunator al limfocitelor.

Toleranta periferica poate fi de asemenea impusă printr-o clasă specială de **celule reglatorii T** care inhibă celulele T helper sau Tcitotoxice activate de catre antigenele self.

In **bolile autoimune** sistemul imun răspunde inadecvat, inițiind un atac față de "self " care conduce la reacții imune patologice, mediate umoral sau / și celular.

In identificarea unui *răspuns autoimun* sunt necesare:

✓detectarea **limfocitelor citotoxice** anti-autoantigene (imunitate celulară),

✓demonstrarea prezentei **autoanticorpilor liberi** și sau legați de celule sau țesuturi (imunitate umorală)

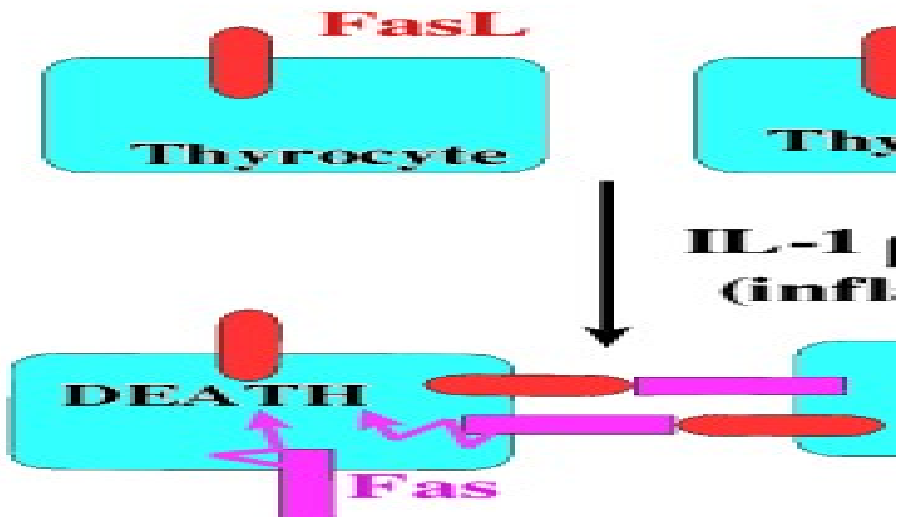
Majoritatea autoanticorpilor aparțin clasei IgG.

Autoanticorpii se fixează pe autoantigene și formează complexe imune care împreună cu complementul devin patogene; ele pot circula sau se fixează pe țesuturi.

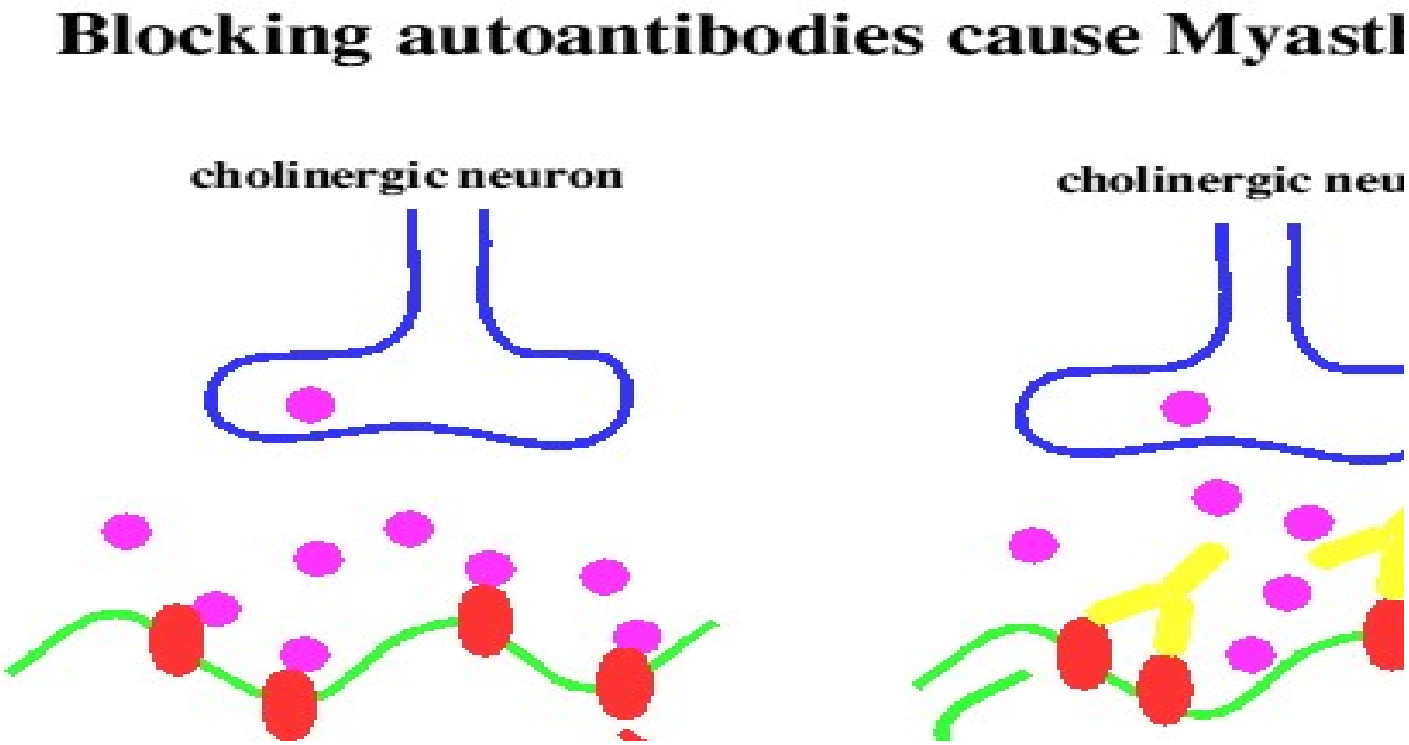
Termenul de boală autoimună trebuie folosit când se demonstrează că **autoanticorpii evidențiați au rol patogen**; cu excepția cazurilor cu autoanticorpi de prezență, inofensivi, supravegherea imunologică joacă rol important în limitarea procesului autoimun.

Mecanismele prin care autoanticorpii produc leziuni care reprezintă substratul manifestărilor clinice in bolile autoimune:

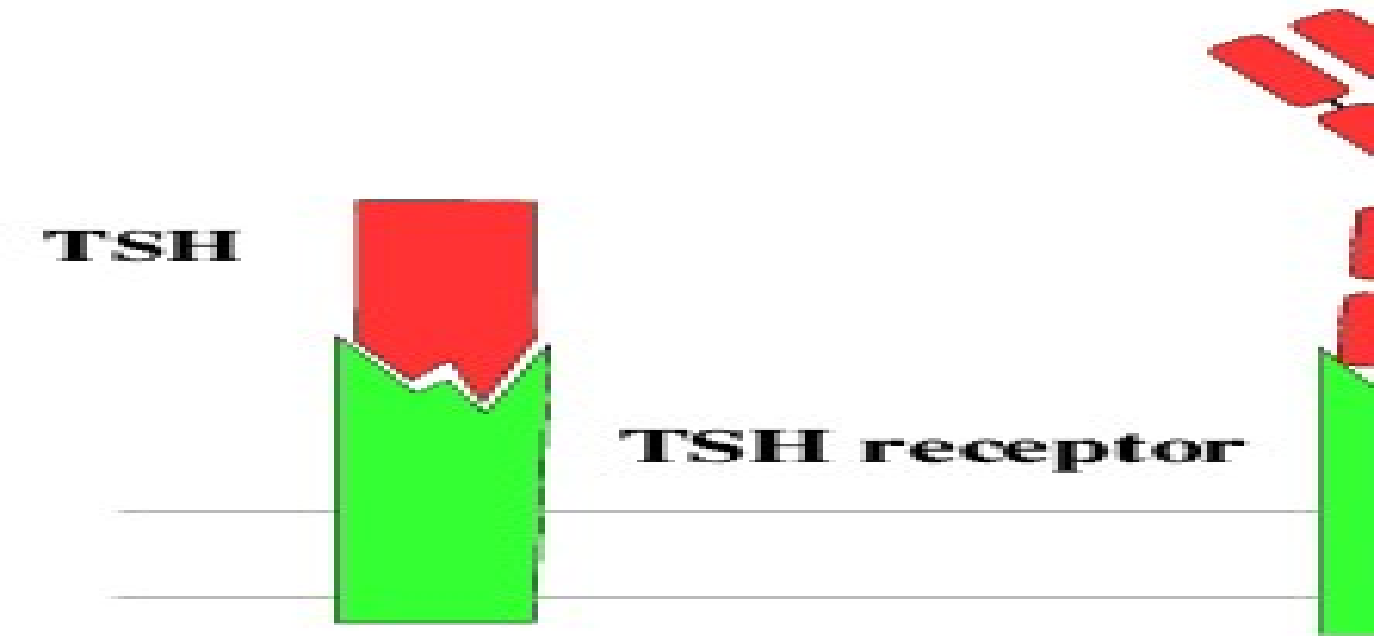
1) **reacție autoimună de tip inflamator nespecific** (vasculită)-când autoanticorpii nu recunosc o moleculă cu funcție definită, sunt dirijați frecvent contra unui antigen membranar și produc distrugerea celulei țintă, cu ajutorul C sau al celuleor ucigașe (ADCC). In **tiroidita Hashimoto**-boala caracterizata printr-un infiltrat celular mononuclear in tiroida si prin prezenta **autoanticorpilor directionati in principal fata de tiroglobulina:**
Inflamatia poate cauza leziuni tisulare si prin declansarea apoptozei in tirocite si prin inducerea expresiei *'receptorului mortii*, Fas, ca molecula care declanseaza moartea apoptotic; în anumite circumstante ligandul pentru Fas pare sa fie exprimat pe tirocite.



2)-autoanticorpii pot sa nu modifice integritatea celulei ci sa *neutralizeze o moleculă funcțională (autoanticorpi antireceptori)* ***in myastenia gravis (anticorpi anti-receptor pentru acetilcolina blocheaza transmiterea mesajului la nivelul sinapsei neuromusculare.***



3.In **boala Graves** autoanticorpii *recunosc receptorul pentru hormonul stimulator al tiroidei (TSH)* si pot stimula tirocitele *in vitro*. In vivo acesti autoanticorpi sunt implicați in instalarea hipertiroidismului (eliberarea tiroxinei).



Actiunea stimulanta a autoanticorpilor in boala Graves

Bolile autoimune sunt reprezentate de peste **80 boli cronice** care pot afecta *oricare din organele corpului*. Acest grup include boli ale sistemelor musculoscheletal, nervos, gastrointestinal și endocrin; pot fi afectate de asemenea pielea, ochii, sângele și vasele sanguine.
Aproximativ 75 % din bolile autoimune sunt mai prevalente la femeie decât la bărbat

boala autoimună - sex ratio (F: M)

boala Hashimoto 50:1
LES 9:1
sindrom Sjogren 9:1
sindrom antifosfolipidic 9:1
ciroza biliară primitivă 9:1
boala mixtă de țesut conjunctiv 8:1
hepatita cronică activă 8:1
boala Graves/hipertiroidită 7:1
artrita reumatoidă 4:1
Sclerodermie 3:1
myastenia gravis 2:1
scleroza multiplă 2:1
purpura trombocitopenică cronică 2:1

factorii luaţi în discuţie:
factorii corelaţi cu diferenţa de sex în reactivitatea imună normală : **răspunsul la infecţii, efectele hormonilor de sex** şi
factorii **genetici legaţi de sex.**

Criterii de

CLASIFICARE A BOLILOR AUTOIMUNE

I. In functie de extinderea leziunilor si tinta raspunsului autoimun

Afecțiuni autoimune specifice de organ

constituie rezultatul atacului imunologic asupra unui anumit organ care include antigenele țintă situate exclusiv în acel organ exemple:

tiroidita Hashimoto (proteine si celule tiroida)
anemia pernicioasă (celule parietale gastrice, factor intrinsec),
boala Addison (celule glandei suprarenale),
diabetul insulino-dependent (celule beta pancreas)
anemia hemolitica autoimuna (proteine membranare eritrocitare)
sindrom Goodpasture (membrana bazala renala)
myastenia gravis (receptorii pentru acetilcolina)
infertilitatea spontana (sperma)

.*Afecțiuni autoimune fără specificitate de organ (sistemice)* au la bază leziuni diseminate într-o diversitate de țesuturi; acestea sunt provocate în mare parte de complexe imune, formate de antigene comune întregului organism și autoanticorpii corespondenți (exemple:

LES (ADN dc, proteine nucleare, membranele trombocitare),
artrita reumatoidă (tesut conjunctiv,IgG)
sclerodermia(nuclei,inima, plamani,, tract gastrointestinal,rinichi),
dermatomiozita(piele, muschi)
sindrom Sjogren (glande salivare,rinichi, ficat, tiroida)
spondilita ankilopoietică (vertebre).

II. in raport cu principalul organ –tinta

Sistem Nervos:

Scleroza multiplă (MS) –boala mentală-apare la 20-40 ani , afecteaza SNC, conduce la disabilitate paralizii

Myasthenia gravis-princ.simptom este slabiciunea musculara

Neuropatii autoimmune ca sindrom Guillain-Barré leziuni severe la nivel nervi, paralizii

Uveite autoimune

Sange:

Anemia autoimună hemolitică

Anemia pernicioasa

purpura trombocitopenica autoimuna

neutropenia autoimuna

Vase sanguine:

Arterite temporale

Sindrom Anti-phospholipid

Vasculite ca

Granulomatoza Wegener'

Boala Behcet

Piele

Psoriasis

Dermatities herpetiforme

Pemphigus vulgaris

Vitiligo

Sistem Musculoscheletic*

Artrita reumatoidă

lupus sistemic eritematos

Sclerodermia

Polymyozita, dermatomyozita

Spondiloartropatii cum sunt

Spondilita ankilozantă

Sindrom Sjogren

Glande Endocrine:

diabet zaharat tip 1, imun mediat

Boala Basedow-Graves

Tiroidita Hashimoto

Orhite Autoimmune

Boli Autoimmune ale

glandei suprarenale

Sistem Gastrointestinal:

Boala Crohn

Colite Ulcerative

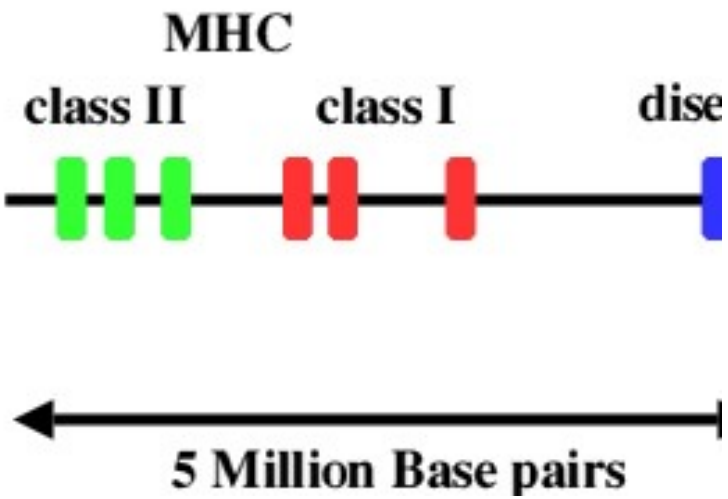
Ciroza biliara primitivă

MECANISME POSIBIL IMPLICATE IN PATOGENEZA BOLILOR AUTOIMUNE

Etiologia acestor boli este in mare parte neclarificata, in schimb, se afirma ca o multitudine de factori pot declansa susceptibilitatea genetica a gazdei (conferita de variati **loci genetici** probabil prin influentarea mentinerii self tolerantei);
se pare ca varietatatea manifestarilor clinice este dependenta de reactiile gazdei la un anumit agent
Susceptibilitatea genetica are un rol important in majoritatea conditiilor autoimune. A fost mentionata legatura dintre un alotip particular CMH si o boala specifica.

BOLI AUTOIMUNE asociate cu configuratia HLA:

HLA DR2 corelat puternic cu LES si scleroza multipla
HLA DR3 cu s. Sjogren, myastenia gravis.
HLA DR4 cu artrita reumatoida, pemfigus vulgaris
HLA-B27 asociată cu spondilita ankilopoietica



1-după **episoade infectioase** la persoane predispuse: microbii pot actiona prin intermediul superantigenelor produse(ca adjuvanti prin capacitatea de activatori policlonali) sau prin mimetism molecular.

T-Cell Bypass –In circumstante rare cererea de ly Th poate fi inlocuita cu **superantigenele** unor germeni infectiosi care sunt capabile sa initieze direct activarea policlonala a ly B sau chiar a ly T prin legarea directa la subunitatea β a receptorului TCR intr-o maniera nespecifica.

Mimetismul molecular al antigenelor microbiene crossreactive poate stimula celulele B și T autoreactive. – Un antigen exogen poate purta simililaritati structurale cu anumite antigene ale gazdei; anticorpii produsi fata de antigenele exogene se leaga si de antigenele self ale gazdei, amplificand raspunsul.

-in cazul streptococilor beta hemolitici cu antigene din miocardul uman si este responsabil de febra reumatismala,

-in cazul anticorpilor indusi de E.coli 014 care se fixeaza si pe colon determinand colita ulcerativa.

2. Reactia cross-idiotip- Autoimunitatea poate lua nastere prin cross-reactia dintre un idiotip (epitop gasit in portiunea Fab a unei Ig de anticorp, ex antiviral) si receptorul celulei gazda pentru virusul respectiv. In aceasta situatie receptorul este ca o imagine interna a virusului si anticorpii anti-idiotip pot reactiona cu celulele gazdei **.**

3. Dereglarea citokinică In mod fiziologic citokinele tip Th2 - un rol in prevenirea raspunsurilor proinflamatorii exagerate. Un tonus exagerat al ly Th1 proinflam favorizeaza autoimunitatea (citokinele eliberate recruteaza si activeaza CPA care activeaza limfocitele T autoreactive, creșterea nivelului receptorilor pentru IL-2).

Dezechilibru dintre Th1 și Th2 poate conduce la o superproducție de citokine inflamatorii; dacă balanța înclină spre boala autoimună limfocitele Th1 autoreactive au o capacitate crescută de a răspunde sau influențele supresive sunt anulate.

4.Tulburări în interacțiunea Fas-Fas L sau la **nivelul celulelor reglatorii pot favoriza dezvoltarea autoimunității.**

5. **Apoptoza celulelor dendritice**. Celulele dendritice, ca celule prezentatoare de antigen pentru limfocite, pot fi defective in apoptoza si astfel conduc la o activare neadecvata a limfocitelor sistemice si in consecinta la declinul self tolerantei.

6. *Structurile celulare tolerate de sistemul imun pot suferi modificări în prezența unor categorii de factori.* De ex mici molecule(drogurile) care se leaga de proteine self devin neoantigene recunoscute de celuleleT care activeaza limfocitele B in sinteza de autoanticorpi fata de acest neodeterminant.

7.**Eliberarea** prin traumatisme sau interventii chirurgicale a **antigenelor sechestrate fiziologic** prin structuri anatomice (antigene din teaca de mielina, din sperma, din miocard in cursul infarct miocardic) pentru care limfocitele specifice nu au fost deletate pe parcursul maturizarii limfocitare

Diagnosticul in BA(schema)

- **Anamneza**

- **Examen clinic al pacientului**

- **Testele de laborator evidentiaza :**

  - **anormalitati in testele de rutina (concentratii crescute ale PCR , Ig etc)**

  - **autoanticorpi serici in bolile sistemice**

  - **examen in imunofluorescenta pentru probele de biopsie (in bolile autoimune localizate)**

(Testarea raspunsului autoimun umoral si celular)

Apărarea imună fata de tumori

Sistemul imun joacă un rol important în
•intârzierea dezvoltarii tumorii, sau
•cauzeaza o regresie a tumorii deja stabilită

Functiile sistemului imun adaptativ
▪ previne o multiplicare *necontrolata* a *celulelor transformate*
▪ *distruge aceste celule* inainte ca ele sa devina tumori daunatoare.

Acest fenomen poarta denumirea de *supraveghere imuna*, importanta pentru a preveni cresterea tumorii.

Faptul ca tumorile se dezvolta altfel la persoanele sanatoase imunocompetente indica ca imunitatea antitumorala este adesea slaba si este coplesita usor de cresterea rapida a tumorii .

Antigene tumorale

Tumorile maligne exprima variate tipuri de molecule care pot fi recunoscute de sistemul imun ca antigene straine.

Antigenele tumorale pot fi
❑ mutante ale proteinelor celulare normale.
❑ proteine in intregime normale care sunt supraexprimate
❑ produsii unor oncogene mutante sau translocate
❑proteine a caror expresie este normal limitata la anumite tesuturi sau stadii de dezvoltare dar care este dereglata in tumori.

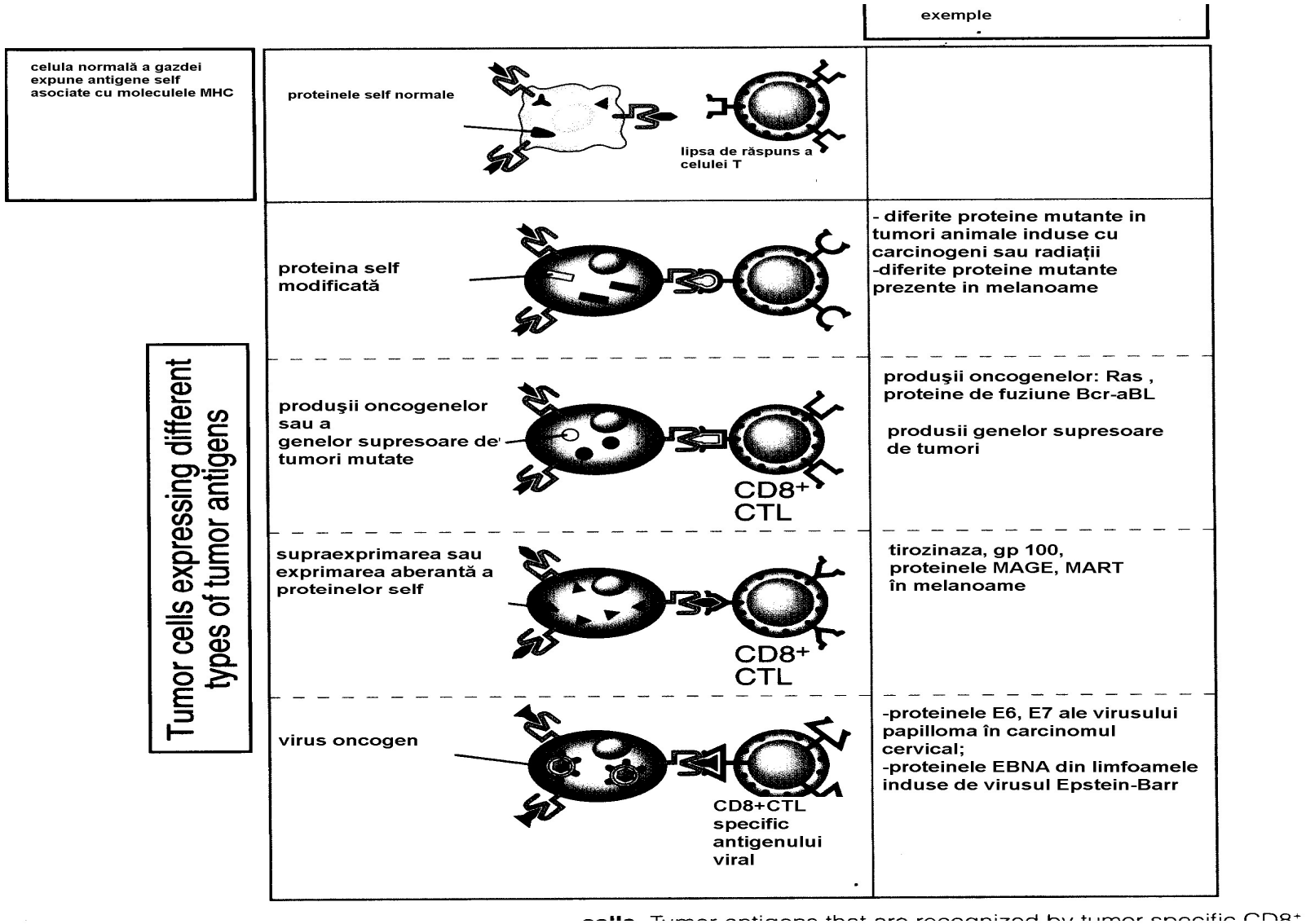


Fig.1. Categorii de antigene

CLASIFICAREA ANTIGENELOR TUMORALE

Celulele tumorale expun -atg asociate -TAA si atg specifice tumorii-TAS

Antigene asociate tumorii-Tumor associated antigen (TAA)

antigene relativ restrictive la celule tumorale, se găseste si pe celulele normale:

✓**antigene tumorale oncofetale**-pe celule cancer si pe celule fetale normale:

- **alfa fetoproteina (AFP)**

glicoproteină sintetizată in ficat se gaseste la nivel de mg in ser fetal,
ng – in ser adult normal,
nivel inalt la pacienti cu ***carcinom hepatic***

- **atg carcinoembrionar (CEA)**

la fetus de 2-6 luni se gaseste normal in celule gastrointestinale şi in hepatocite
la adult, CEA se găseşte în cantităţi mici pe mucoasa colonului, în plămân, în ţesutul mamar,
dar reapare în cantităţi mari pe ***celulele maligne ale tractului digestiv uman*** (intestin subţire, pancreas, ficat, stomac, colon, rect).
CEA se găseşte nu numai asociat suprafeţei celulelor maligne, ci trece şi în sângele a 60-80% dintre pacientii cu cancer de colon: la 50% din cancer precoce colorectal si 90% c.colorectal avansat –import. in monitorizarea post operator

✓**proteine oncogene**-antigene codificate de oncogene celulare (au import. și oncogene virale in transformarea celulelor)

✓**protooncogenele codifica proteine implicate in controlul cresterii normale a celulei.**

Conversia (prin mutatii, translocatie sau amplificare) a protooncogenlor in oncogene – este un pas in inducerea celor mai multe cancere umane

Antigene specifice tumorii–Tumor specific antigens (TSAs)-

se gasesc doar pe celulele tumorale, *induse de*

- carcinogeni chimici sau fizici
- unele virusuri :

❑**atg Epstein Barr in** limfom Burkitt (exprimat la nivel nuclear), sau in cancer nazofaringian,

❑**proteinele E6, E7 ale v. Papilloma**-serotipuri 16, 18 la 80% din cele cu **cancer cervical invaziv**, Papilloma probabil si in cancer de piele, atg virusurilor **hepatitice**(carcinom hepatic),

❑**virusul leucemiei T umane in** -leucemia cu celule T a adultului

RASPUNSUL IMUN FATA DE TUMORI include:

***Raspunsul imun mediat celular* prin**

liza mediată de ly T CTL

distrucția tumorii mediată de macrofage

distrucția mediată de ADCC (activarea celulelor NK, macrofage)

eliberarea citokinelor

Clonele specifice de celule T pot creşte şi pot distruge direct celule tumorale autologe după recunoaşterea TAAs de receptorii de pe suprafaţa celulei T

Celulele T citotoxice (TCTL) sunt singurele capabile de distrugerea celulelor care exprimă **intracelular** TAA deoarece fragmentele de peptide derivate din aceste **proteine intracelulare** sau chiar proteine intranucleare. pot fi legate la antigenele clasei I MHC de pe suprafaţa celulei tumorale, si astfel pot fi recunoscute.

Tumorile specifice CTLs *au fost întâlnite în*

neuroblastoame, melanoame maligne, sarcoame, şi carcinoame ale colonului, sânului, gâtului, endometrului, ovarului, testiculului, nazofaringelui şi rinichiului.

Celulele NK, care pot ucide celulele tumorale, sunt întâlnite si la persoanele fără tumori. **Celulele NK par să recunoască cu siguranţă caracteristici comune ale celulelor tumorale, în mod particular nivele mai joase ale moleculelor clasei I MHC**.

Unele dintre celulele NK **recunosc prezenţa anticorpilor** din ser direcţionaţi împotriva celulelor tumorale (citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi- **ADCC)** pentru a iniţia interacţiuni care conduc la moartea celulelor tumorale.

macrofagele implicate pot distruge în mod specific celulele tumorale când sunt activate în prezenţa TAAs,

Unele **celule T cu functii supresoare**, inhibă răspunsul imun împotriva tumorilor.

Celulele prezentatoare de antigen prezente în piele, noduli limfatici **prezintă** antigenele noi celulelor efectorii, cum ar fi celulele T.

Diverse populaţii celulare imune produc **citokine(IL-2-, interferonii (IFN**)care stimulează creşterea sau induc activarea altor celule imune. Recent s-a aratat ca **IL-12** induce în mod specific activarea celulelor TCTL şi astfel intensifică răspunsurile imune anti-tumorale.

Interventia limfocitelor T citolitice (CTL)

❖ **antigenele tumorii** care declanseaza raspunsul imun sunt proteine citosolice sintetizate endogen si dispuse in asociatie cu proteinele MHC clasei I. Tumorile pot rezulta din oricare tip de celula nucleata. Aceste celule sunt capabile sa exprime peptide asociate CMH cl.I (aflate pe celulele nucleate) dar adesea celulele tumorale nu exprima costimulatori sau CMC cl. II.

❖ antigenele **sunt recunoscute de ly TCD8+** naive cu functia de a ucide celulele producatoare de aceste antigene.

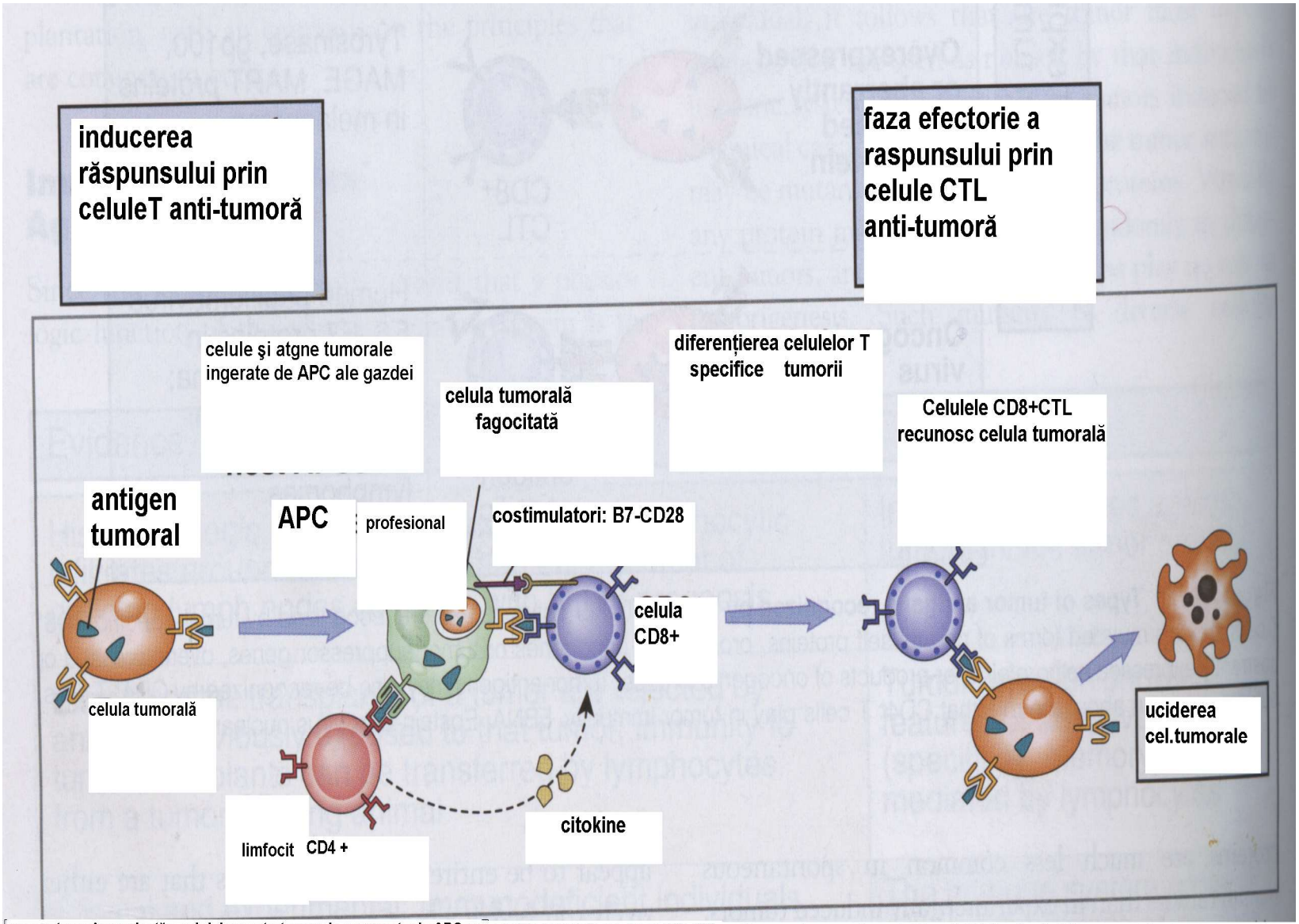
❖ **activarea ly TCD8 de citokinele eliberate de LyTCD4+ conduce** la proliferarea si **diferentierea in ly TCTL active** care recunosc atg (peptid – MHC I) dar si costimularea (TCD4+)- CMH II, oferita de CPA.

❖ celulele **CPA ingera antigenele tumorale** pe care le proceseaza la peptide si le expune in asociere cu moleculele sale I si MHC II; astfel atg tumorale pot fi recunoscute de ly TCTL si ly T helper CD4+. In plus, **CPA profesionale exprima costimulatori** care asigura semnale secundare pentru activarea si diferentierea ly T naive in TCTL.

❖ Acest tip de prezentare este denumit **prezentare incrucisata** (antigenele unei celule (celula tumorala) activeaza ly T CD8 specifice printr-un al doilea tip de celula (TCD4+).

❖L y T helper prin secretia unor citokine asigura semnale secundare de dezvoltare a ly TCTL din ly TCD8+ naive.

❖ După ce CD8 naive au fost diferentiate sub actiunea citokinelor produse de ly Th in **TCTL efectorii**, acestea sunt capabile sa ucida celulele tumorale care exprima atg relevante in afara costimularii sau a celulelor Th.



prezentarea încrucişată : celulel sau atg tumorale procesate de APC,prez. ly Th, semnale pt. dezv. CTL;B7, emit semnale secundare pt.diferenț. CD8+naive în CTL care ucid cel ulele tumorale

Interventia limfocitelor T citolitice (CTL)

Raspunsul imun umoral

✓Anticorpii care reacționează cu celulele tumorale in vitro sunt sintetizați în răspunsul la variate tumori animale produse de chimicale carcinogene sau virusuri.

✓Anticorpii direcționați împotriva celulelor tumorale umane sau constituenții lor au fost descoperiți in vitro
✓ în serul pacienților cu limfomul Burkitt, melanomul malign, osteosarcom, neuroblastom și în carcinoamele de plămân, sân și gastrointestinale.

✓Faptul că anticorpii mediază protector împotriva creșterii tumorilor in vivo a fost demonstrată cu certitudine numai în limfoamele și leucemiile animale.

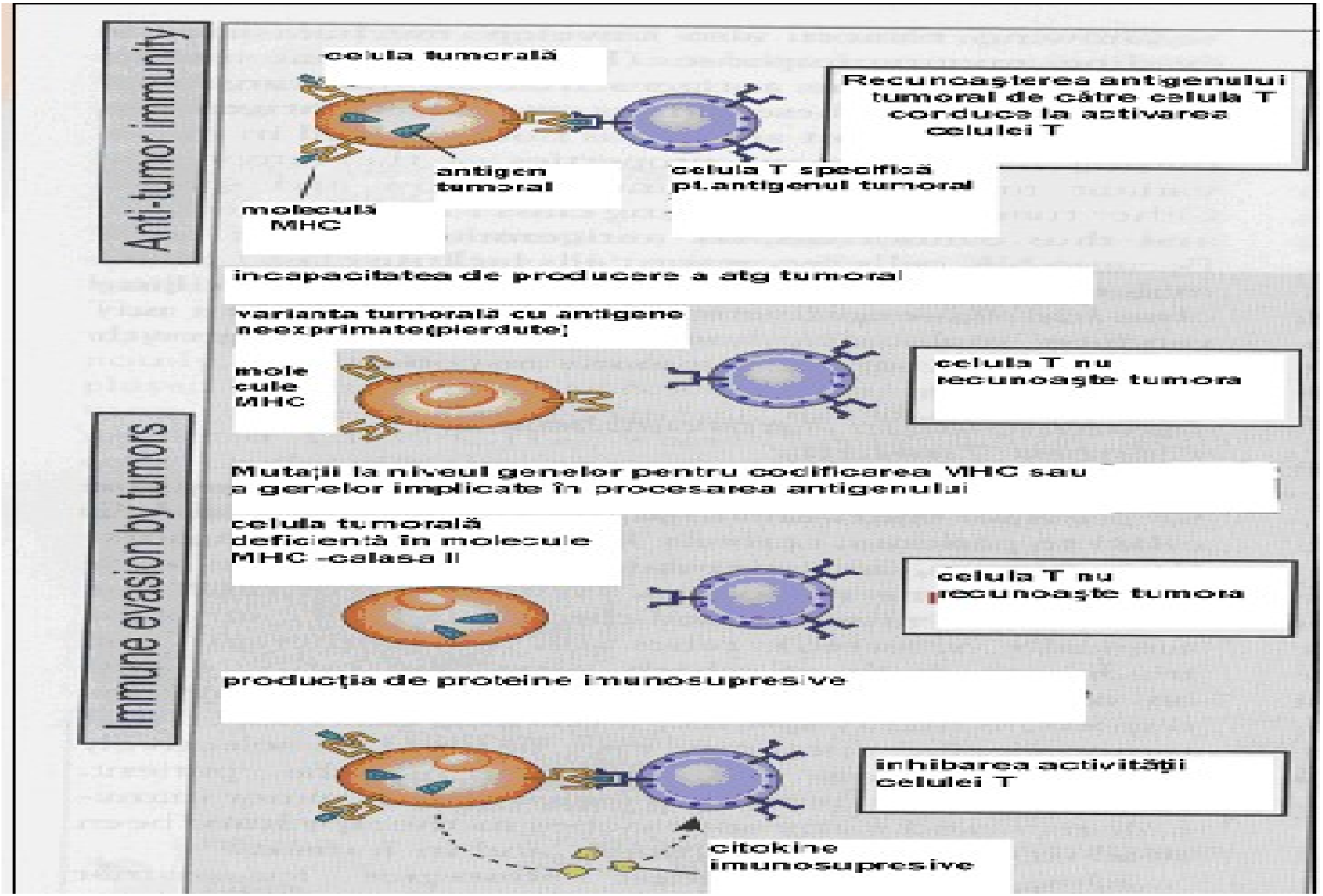
✓Anticorpii **antitumorali citotoxici** sunt în **general fixatori de complement** şi sunt **direcţionaţi împotriva antigenelor de suprafaţă** cu o densitate relativ înaltă.

✓Secreţia crescută **(anticorpii blocanţi)** pot mai degrabă **favoriza** decât inhiba creşterea tumorală. În general ei sunt IgG, posibil complexaţi cu antigenul. Mecanismele şi importanţa relativă a acestei intensificări imunologice nu au fost bine înţelese dar se pare sunt implicate complexele imune şi celulele T cu functii supresorii

Evaziunea tumorii fata de raspunsurile imune

Raspunsurile imune adesea pierd urmarirea cresterii tumorii deoarece sunt **inefective sau tumora reuseste sa se sustraga atacului imun.**
Raspunsurile imune pot fi slabe deoarece multe **tumori sunt slab imunogene,** poate pentru ca antigenele tumorale difera putin de antigenele self.
Adesea simpla **crestere a tumorii depaseste mecanismele imune de aparare.**
Cresterea tumorii dezvolta mecanisme pentru evadarea de sub raspunsurile imune.
Celulele tumorale pot eluda mecanismele de aparare prin:
pierderea exprimarii antigenelor tumorale sau antigenelor (molec) MHC si prin producerea unor citokine imunosupresive.

Celula tumorală este o APC slabă-incapabila de prezentare a peptidelor-atgene tumorale:
•le lipsesc co-stimulatorii,
•pot pierde exprimarea MHC I),
Celulele efectorii
•generate recunosc si ucid tumora cu dificultate
•(ly T periferice sunt frecvent **defective in semnalizarea prin TCR**)
Tumora
•este un mediu ostil pentru leucocite
•produce factori imunosupresivi (factorul de transf. a cresterii beta_TGF factorul de crestere a endoteliului vascularVEGF) care previn un răspuns imun efectiv,
•celulele tumorii au lipsa unele molecule pentru adeziune sau expr. molecule ca mucine care pot fi anti-adezive.



MECANISMELE TUMORII DE ELUDARE A RASPUNSULUI IMUN:

IMUNOTERAPIE In TUMORI

imunoterapie pasivă

–transfer de anticorpi preformati(monoclonali) față de atg asociate(CEA, MUC 1-cancer san) si fata de atg specifice tumorii

–transfer de limfocite in cazul tintei reprezentate de un tip de celulă (ly T anti- tumorale sensibilizate cu IL-2 in vitro si reinfuzate)

- administrare de *atc monoclonali anti-tumora cuplati cu toxine, agenti chimioterapici, sau elemente radioactive(izotopi),*

imunoterapie activă

Nonspecifică

-activarea macrofagelor pentru a deveni tumoricide prin administrare de

Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

Corynebacterium parvum

Specifică:

Administrare vaccinuri

Vaccin anti Hepatită B

Vaccin Human Papilloma virus (HPV)

Citokine

IFN gama (citostatic)-carcinoame, actioneaza prin activarea Mf, NK:

IL-2 –remisie in cancer renal si melanom,

TNF alfa- reduce ascita maligna

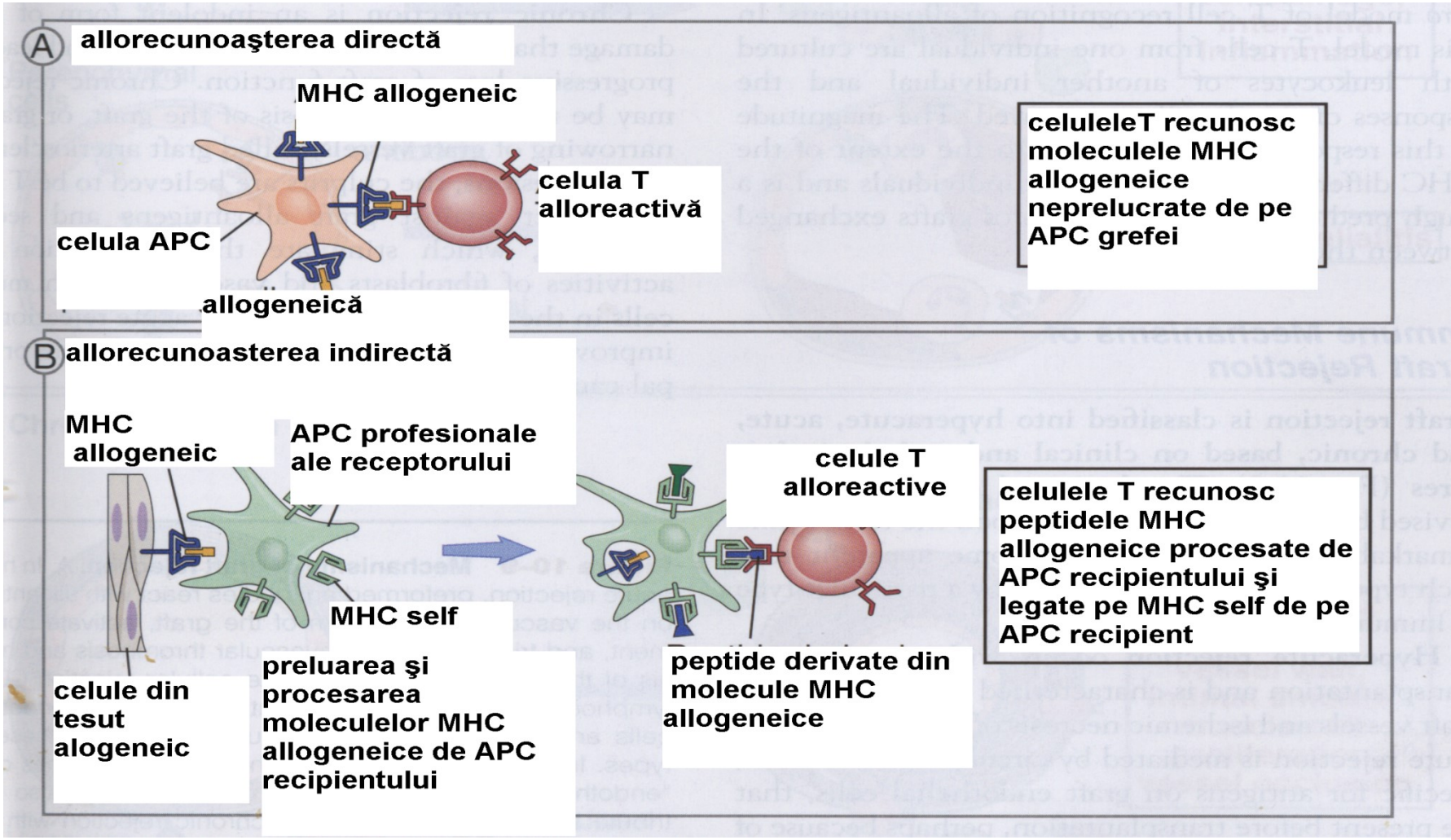
Raspunsurile imune fata de transplante

Transplantul de organ reprezinta inlocuirea unui organ cu deficient functional cu un organ sanatos, preluat de la donatorii vii sau cadavre.
S-a stabilit de curand ca **rejectia grefei** este determinata de mostenirea genelor a caror produsi sunt exprimati pe toate tesuturile.
Individul care ofera grefa poarta denumirea de **donor** iar cel in care este plasata grefa se numeste **recipient sau gazda.**

Grefele identice – **syngeneice**, apartin la indivizi din aceeasi specie si identici genetic.
Grefele din aceeasi specie – **allogeneice** care apartin la indivizi care difera genetic
Grefele (animale) din diferite specii – **xenogeneice**
Alografele si xenografele sunt rejectate intotdeauna.
Antigenele care servesc ca tinta a rejectiei sunt numite **aloantigene sau xenoantigene**, iar anticorpii sau ly T care reactioneaza impotriva acestor antigene sunt denumite **alloreactive sau xenoreactive.**
Uzual in clinica transplantele sunt realizate printre indivizi alogeneici.
Antigene de transplant
Antigenele grefelor care servesc ca principala tinta a rejectului sunt **proteine codificate de gene CMH.**
Genele CMH – **prezinta inalt polimorfism** mai ales cele din clasa I-A,B; s-au descris in populatia umana cel putin 200 alele pt. HLA- A si 250 alele pt genele HLA-B.
Toate moleculele CMH pot fi tinta rejectului desi **HLA-C si HLA –DP au un polimorfism mai limitat**, o semnificatie mai scazuta.
De fapt, **recunoasterea antigenelor MHC de pe celulele unui alt individ este cel mai puternic raspuns** imun cunoscut (Motivul acestei reactii nu este foarte bine elucidat).

Inducerea unui raspuns imun mediat T fata de grefa

este dificil datorita faptului ca grefa poate contine multe tipuri de celule, adesea epiteliale si celule de tesut conjunctiv.



A.Recunoasterea directa a aloantigenului: cand celulele T ale receptor se leaga direct de molecule CMH intacte de pe CPA profesionale ale grefei

B. Recunoasterea indirecta cand CMH alogeneice ale grefei sunt preluate si procesate de CPA ale recipientului la nivel de peptide care apoi sunt prezentate prin moleculele CMH self de pe CPA recipientului, limfocitelor

Mecanisme imune de rejectie a grefei

✓**Rejectia hiperacuta:** realizata de **anticorpii** gazdei care reactioneaza cu aloantigene de pe endoteliul grefei (de exemplu antigenele de grup sanguin), activarea complementului si declansarea rapida a trombozei intravasculare si necroza peretelui vascular.

✓**In rejectia acuta tisulara – limfocitele CD8** reactive fata de aloantigenele grefei de pe celulele endoteliale si celulele parenchimului cauzeaza leziuni pe aceste tipuri celulare. Inflamatia endoteliului este denumita endotelita. Anticorpii aloreactivi pot contribui la injuriile vasculare.

✓In **rejectia cronica** cu arterioscleroza grefei, ly **T CD4** reactive față de aloantigenele grefei pot produce citokine care induc proliferarea celulelor endoteliale si a celulelor muschiului neted, conducand la ocluzia luminala. Acest tip de rejectie este probabil o reactie hipersensibilitate intarziată cronica la aloantigene din peretele vasului.

1. Reactia grefa contra gazdei **(graft versus host)**

intervin alti factori de risc: sex, varsta

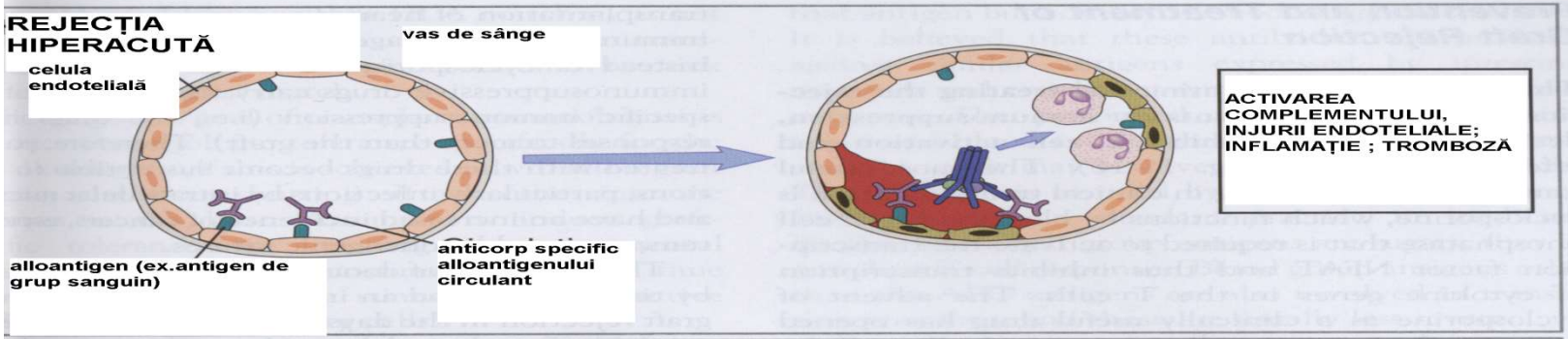
se poate instala clasic la 50 - 70 de zile sau chiar dupa 12 luni.

grefa este constituita din celule imune in esenta

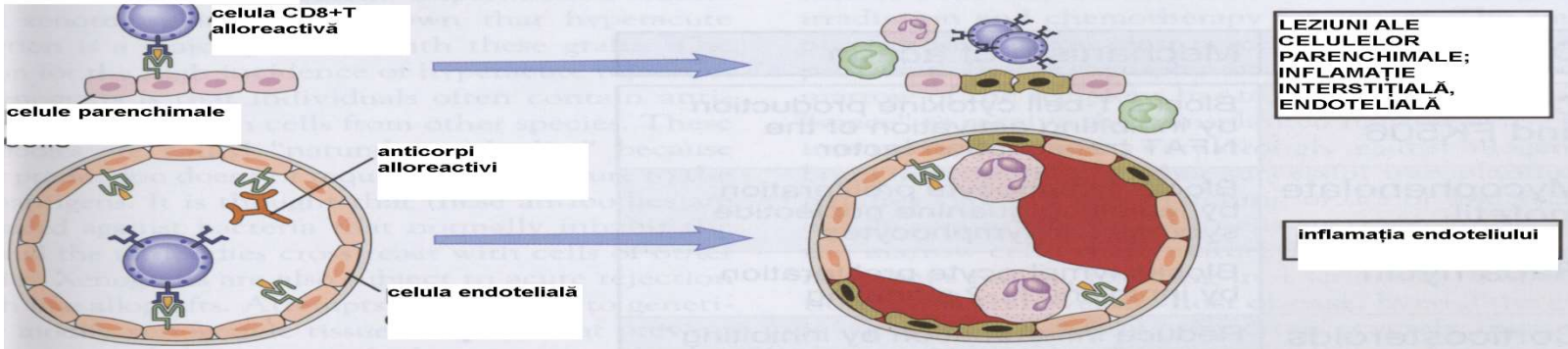
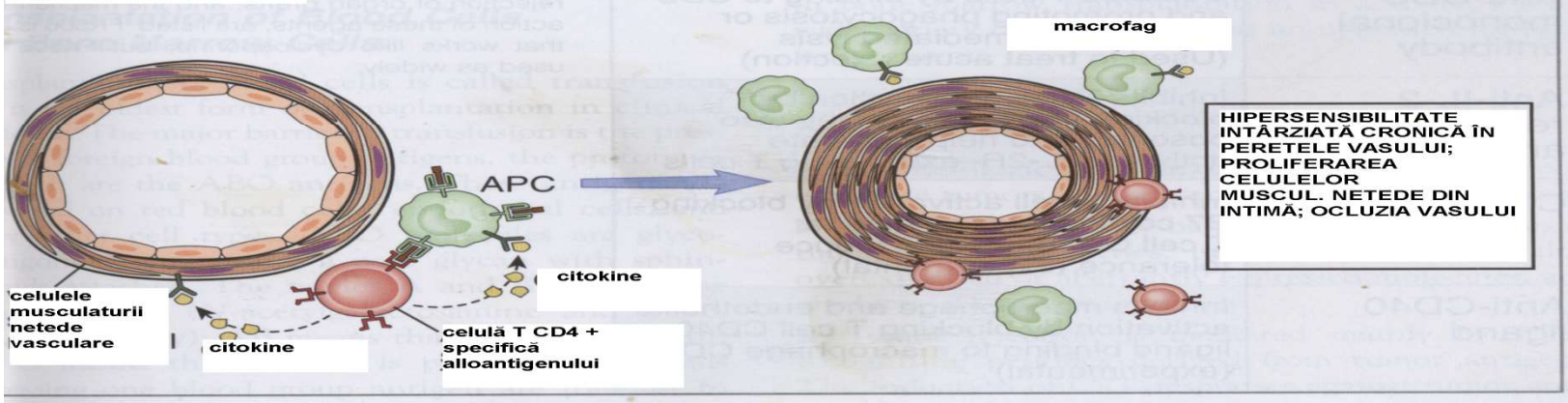
TCR este incapabil de a rejecta celulele grefate.

Ex: **grefa de maduva osoasa allogenica la bolnavii afectati de leucemii** sau deficite imune. in acest caz grefa produce o *reactie imuna* (prin celulele imunocompetente pe care le include) fata de *tesutul receptorului pe care il distruge* (principalele organe tinta: tegument, ficat, tract intestinal, tesut pulmonar).

REJECȚIA HIPERACUTĂ



REJECȚIA ACUTĂ



REJECȚIA CRONICĂ