

TRANSZPLANTÁCIÓS IMMUNITÁS ÉS TOLERANCIA

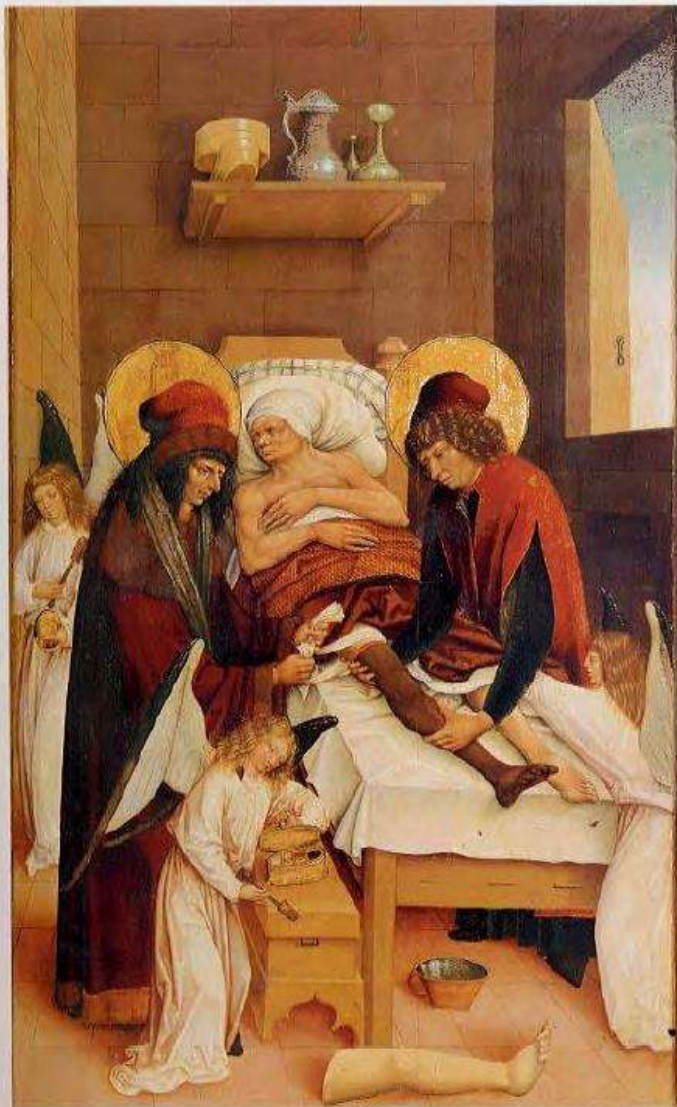




Petrányi Győző
és
Anne Cambon-
Thomsen

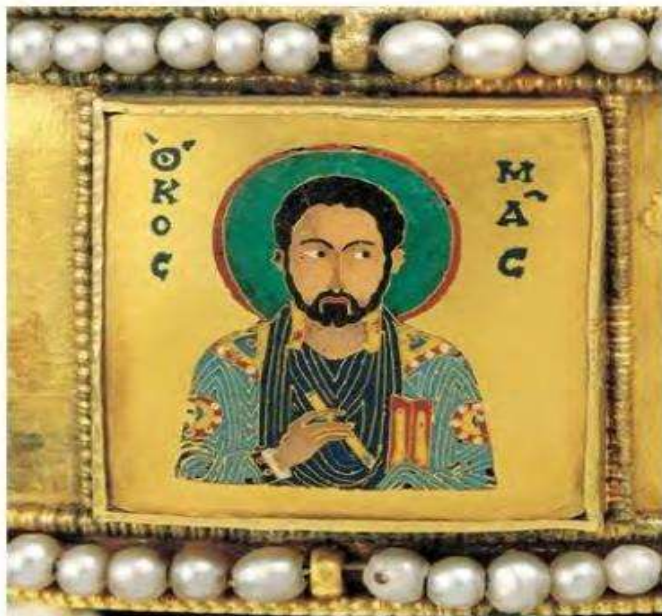
20 éve

Mikor is volt az első ismert transzplantáció?



Szent Kozma és Damján
A III. században Kisázsiaiban élt
csodatévő orvosok.
Keresztény hitüket nem tagadták
meg ezért Diocletianus császár
lefejeztette őket.

Kozma és Damián: mi is régóta tiszteljük őket!



Az MHC megismerésének evolúciója

- 1936-ban Peter Gorer egereken végzett kísérletei jelentették az MHC első indikációját
- 1945-ben Peter Medawar írta le először a szöveti allograftok immunmediált rejekcióját (Nobel díj 1960-ban)
- 1948-ban George Snell tárta fel, hogy az MHC hordozza a hisztokompatibilitási géneket.
- 1958-ban Jean Dausset, Jon van Rood és Rose Payne kimutatták az „első” humán leukocita antigén (HLA) molekulát : ez volt a HLA-A2.
- A felfedezések jelentőségét 1980-ban fiziológiai és orvosi Nobel díjjal ismerték el: Benacerraf, Snell és Dausset kapták.
- A transzplantáció előtti HLA tipizálás koncepcióját az 1960-as években vezették fel, amikor egyértelművé vált, hogy kritikus szerepet játszanak az idegen szövet felismerésében és kilökődésében.
- A HLA megismerésének hatalmas fejlődésével a hisztokompatibilitásból az alap- és klinikai immunológia egyik legközpontibb területévé vált.
- A robbanásszerű fejlődés nemcsak a terület kiemelkedő úttörőinek köszönhető, hanem a kiterjedt nemzetközi együttműködésnek is.

A TRANSZPLANTÁCIÓS TOLERANCIA

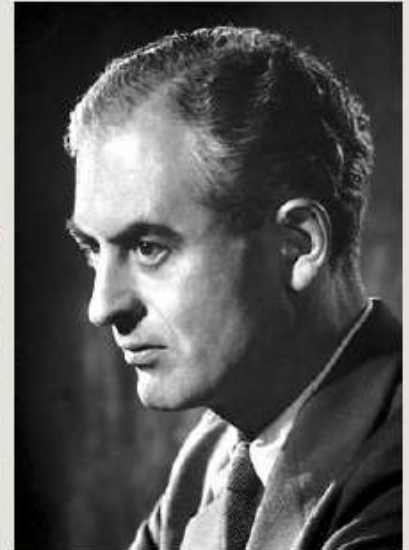
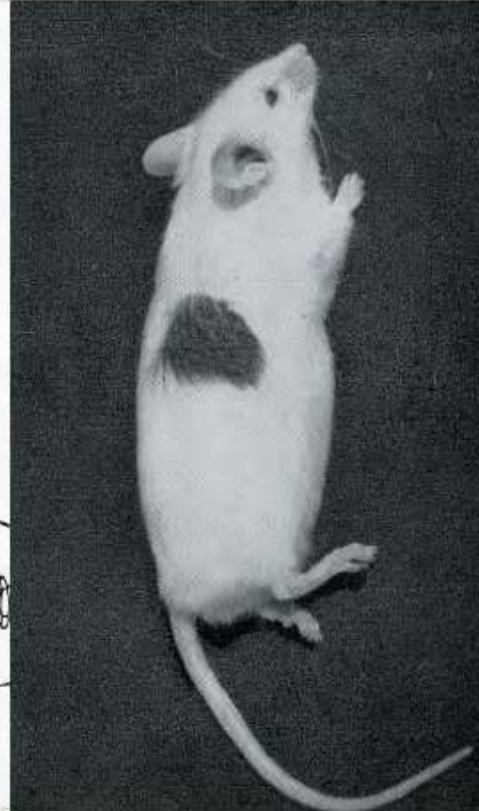
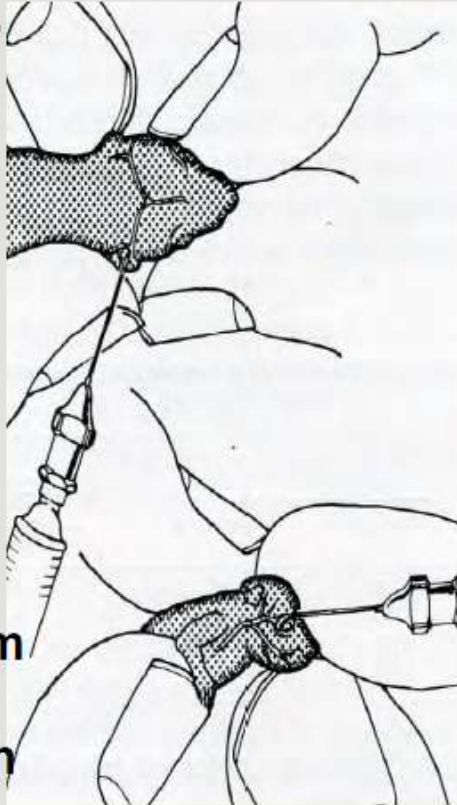
1945 Ray Owen - **FELFEDEZÉSE**

Cattle dizygotic
twins with red
blood cell mixture.

1949 MF Burnet, -
F Fenner
'natural example'
of tolerance

1950 B Medawar -
skin grafting
on cattle tweens.

1953 RE Billingham
L Brent
Classical induction
of chimerism.



Peter Brian Medawar



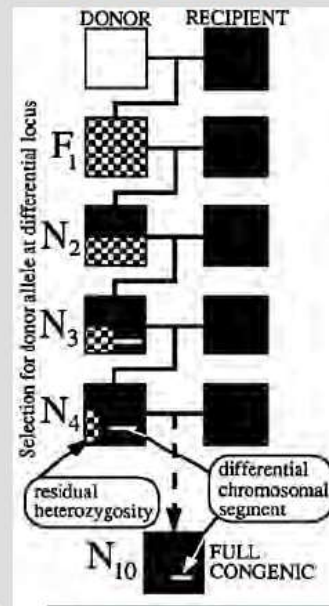
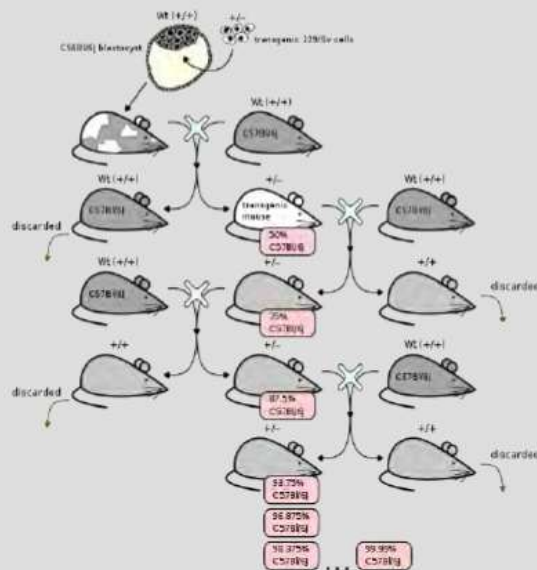
Sir Frank Macfarlane Burnet

Nobel Díj, Fiziológiai és Orvosi, 1960
Sir Frank Macfarlane Burnet, Peter Medawar

A fő hisztokompatibilitási antigén és a H-2 complex felfedezése az egérben

A FŐ HISZTOKOMPATIBILITÁSI GÉNKOMPLEX FELFEDEZÉSE BELTENYÉSZTETT EGEREK H-2 ALLÉLJEI

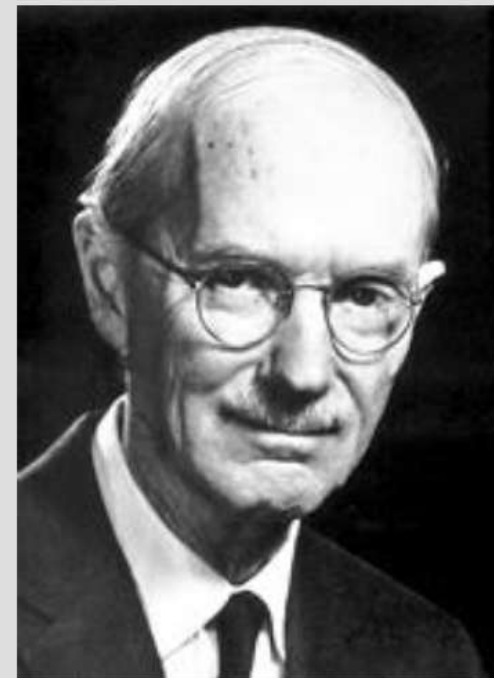
1940-1950



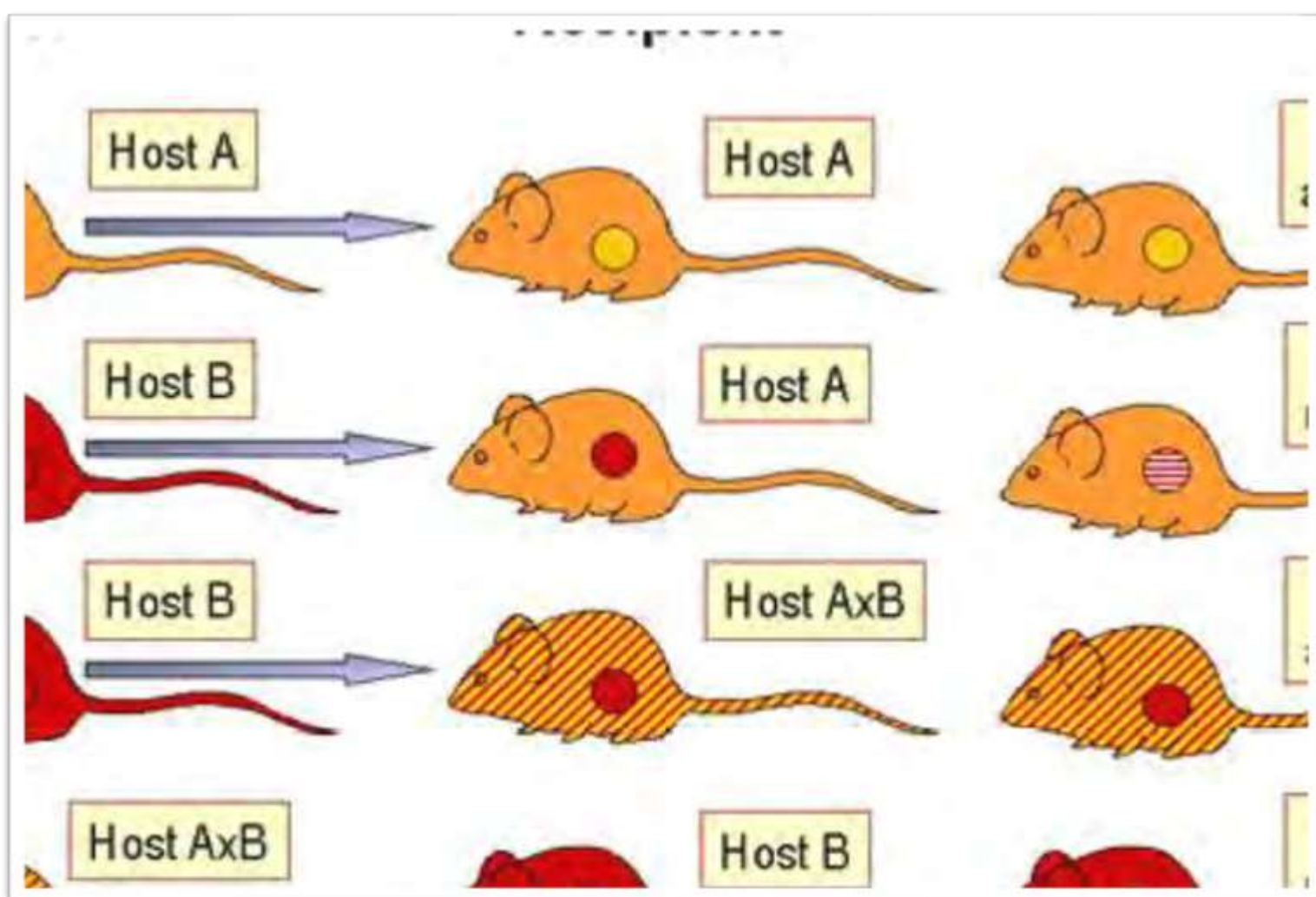
CBA
H-2 K/k D/k



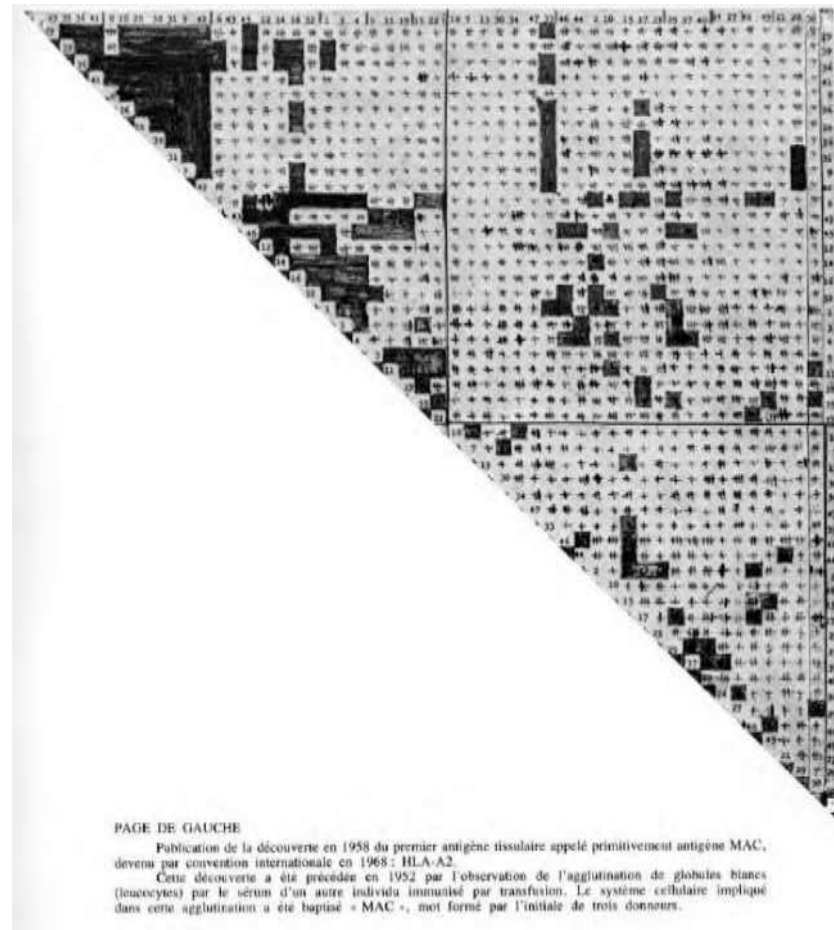
C57/BL
H-2 K/b D/b



George Snell
Jackson Memorial
Laboratory



1958: az első hisztokompatibilitási antigén felfedezése emberben (MAC, az első HLA antigén!)



Jean Dausset, Jon van Rood, Rose Payne

Orvosi Nobel-díj 1980-ban:



GEORGE SNELL

JEAN DAUSSET

BARUJ BENACERRAF

Mérföldkövek a HLA rendszer történetében I.

Külföld	Magyarország
1958 első HLA antigén felfedezése (MAC=HLA-A2) prof. J. DAUSSET <i>Párizs</i>	1959 leuko-agglutináció bevezetése Stenszky V, Aszódi L. <i>Debrecen.</i>
1964 I. IHWS Durham, USA B.Amos módszerek összehasonlítása , limfocitotoxicitás	
1965 II. IHWS <i>Leiden, Hollandia</i> Jon van Rod Hu-I = HLA rendszerbe foglalás, Kapcsolat a bőrtgraft.túléléssel J.Dausset-P.Iványi <i>Párizs</i>	1966 1. HLA labor, leukocita.antitest szűrés (politranszfundált betegek,terhesek) Stenszky V, <i>Debrecen</i> Kaiser G. <i>Szeged</i>
1967 III.IHWS <i>Torino, Olaszország</i> R.Cepellini családvizsgálatok HLA-A,B öröklődés (2 lokusz), Kapcsolat vesetúléléssel	
1967. Eurotranszplant, transzpl. szervezetek megalakulása <i>Leiden,Párizs,London,Stockholm stb</i>	1969 limfocitotoxicitási. módszer beállítása Sőtér V, Gyódi É, Hollán Zs, <i>Budapest</i>
1968 HLA nomenclature bizottság jön létre, amely ma is működik	1967. vesebetegek HLA tipizálása országos vesetrpl.várakozási lista kialakítása Gyódi É, Varga M <i>Budapest</i> 1970 HLA labor az újjászervezett intézetben
1970 IV. IHWS <i>Los Angeles</i> P.Terasaki Ly.cytotox.módszer standardizálás közös HLA szérum analízis	1972 I.Kelet-európai workshop: „HLA és Immunreaktivitás” Petrányi Gy.,Iványi P. Hollán Zs, <i>Budapest</i>
1972 V. IHWS <i>Evian</i> France populációs vizsgálatok (49) 3. locus (HLA-C) felfedezése Prof.J.Dausset W.Mayr, A.Svejgaard	1973. cadaver vese tipizálások Gyódi É, Varga M <i>Budapest</i>

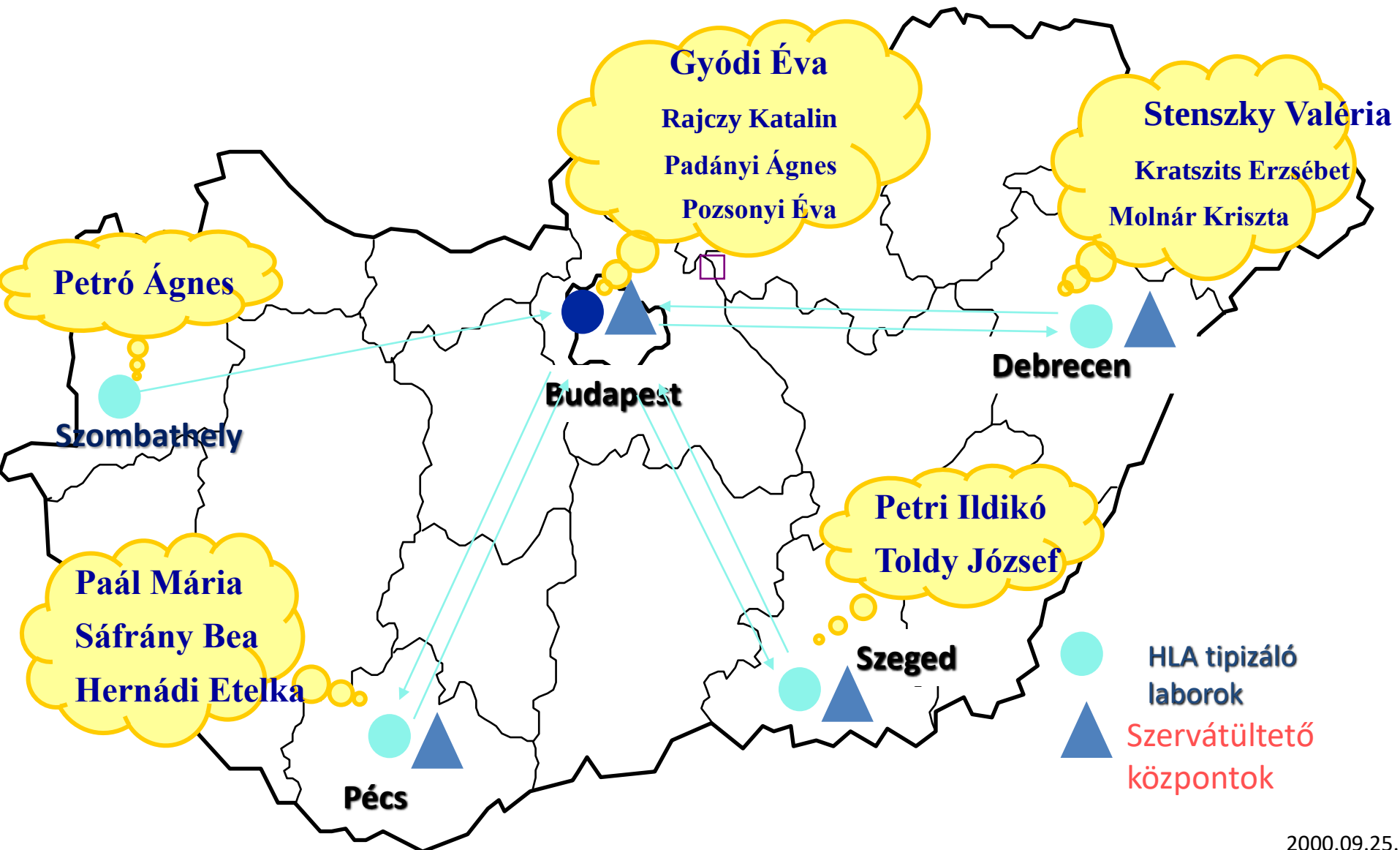
Mérföldkövek a HLA rendszer történetében II.

Külföld	Magyarország
1975 VI. IHWS Aarhus F.Kissmeyer-Nielsen	1974 HLA laboratórium alakul Pécs Hernádi E., Paál M, Ambrus M.
1977 VII.IHWS Oxford W. Bodmer HLA-DR lókuszbizonyítása	1974,75,76 kelet-európai workshopok Olomouc, Berlin, Szófia, Budapest, Debrecen Pécs, Szeged
1980 VIII. IHWS Los Angeles P. Terasaki HLA-DR és vese-túlélés	1979 „HLA-DR Intertrpl. Workshop” Budapest Petrányi Gy., Hollán Zs.
1984 IX. IHWS München – Bécs HLA-DQ és DP lókuszok E.Albert, W.Mayr HLA- DNS tipizálási módszerek	1982 Collaborative Transpl. Study (CTS) G.Opelz Heidelberg Budapest, Szeged
1987 X. IHWS New York Bo Dupont RFLP analízis, HLA molekulaszervezet	1984 HLA-DNS technikák (RFLP) bevezetése 1992 PCR-SSP Petri I, Szeged, Takács K, Budapest
1991 XI. IHWS Yokohama	1994 PCR SSP technika bevezetése Földi J, Rajczy K. Budapest
1996 XII.IHWS San-Malo, Párizs PCR módszerek, HLA I. és II. osztály egyéb HLA polimorfizmusok analízise	1996 HLA laboratórium alakul Szombathelyen Petró Á, István L 1997 11. EFI HLA kongresszus Budapest Petrányi Gy.
2002 XIII. IHWS Victoria, Canada Seattle	1999 EFI akkreditáció Budapest 2000 EFI akkreditáció megújítása Petrányi Gy. Gyódi É., Rajczy K

Evaluation and discussion of the 'HLA and immunoreactivity' workshop results at the Visegrád symposium, 1970.



HLA tipizáló laboratóriumok és szervátültető központok Magyarországon (2000)



NYHAZA PÉCS SZEGED

[illegible]

SEAN LADDON	A 10.11 - B 35.27
PAULAS LAMON	A 2.3 - B 35.18
LIAM LADDON	A 2.9 - B 17.35

WILSON KARYLINE	A 570-B 4027
WILSON KARYLINE	A 111-B 3540
WILSON KARYLINE	A 132-B 35
WILSON KARYLINE	A 130-B 840

REMARKS: A 2.30-8.35

404	DECEASED JAMES JAMES	A 2628-B 736
406	DECEASED JAMES JAMES	A 3119-B 1227
405	DECEASED LARRY LARRY	A 37 -B 25 12
407	DECEASED LARRY LARRY	A 3611-B 1277
404	DECEASED LARRY LARRY	A 12 -B 125
420	DECEASED LARRY LARRY	A 230-B 75
403	DECEASED LARRY LARRY	A 2328-B 12

148	PERFECTLY SHARP	100	A 2.29-B 13
149	POCKET SAWHAW	100	A 2.3-B 7
150	PURPLE SANDPINE	100	A 10-B 7.05
151	REAR OTTLE	100	A 315-B 12.75
152	REDWOOD ANCHORE	100	A 2-B 12.74
153	WICK LACQUER	100	A 1.70-B 5.4
154	WISKEY SULA	100	A 2-B 12.27
155	WISKEY SULA	100	A 5-B 13

199	SEA STORM	A 12-B 832
200	ARMEDS JOURNAL	A 310-B 732
201	STORM AND	A 212-B 736
202	STORM JOURNAL	A 125-B 8217
203	SEA STORM	A 12-B 832

413	DEAN D JENNIFER	A	2.3	-8.525
415	STAFFORD JENNIFER	A	3.25	-8.1827
418	JAMES L JAMES	A	2.3	-8.3551
419	DEAN D JENNIFER	A	3.25	-8.1415
423	DEAN JENNIFER	A	2.31	-8.1240
428	DEAN D JENNIFER	A	2.30	-8.1238
432	DEAN D JENNIFER	A	1.31	-8.39
440	DEAN D JENNIFER	A	2.3	-8.527

ST	WATER SUPPLY	A 2 - 8228
ST	WATER SUPPLY	A 23 - 8147
ST	WATER SUPPLY	A 228 - 825

NEW YORK A 13-640

60	CHERRY LADDER	A 27-8-72
61	SLAY LADDER	A 7-8-8
62	POLYMER ATTACHE	A 30-8-24
63	EXTINGUISHER	A 25-8-73

[illegible]

Das menschliche Immunsystem
besteht aus weißen Blutkörperchen
sowie Antikörpern, die Antigene
erkennen (z.B. Bakterien, Viren).
Das Immunsystem

A 2,3-8137

40	UNION CITY	4.25-8.75
41	WILMINGTON	4.25-8.75
42	WILMINGTON	4.25-8.75
43	WILMINGTON	4.25-8.75
44	WILMINGTON	4.25-8.75
45	WILMINGTON	4.25-8.75

[illegible][illegible]

70	WILSON, STANLEY	4 283 - 0 22
71	WILSON, JAMES	4 28 - 0 25
72	WILSON, WALTER	4 27 - 0 26
73	WILSON, ALAN	4 2611 - 0 28
74	WILSON, ROBERT	4 2 - 0 30

PLANTAS ALIENIGENAS 4.12-0.25
SOL 4.12-0.25

[illegible][illegible]

DATE	1/12/2012
TIME	4:12:48
DATE	1/12/2012
TIME	4:12:48

10	REPLACEMENT COPY	6-2-83
11	REPLACEMENT COPY	6-2-83
12	REPLACEMENT COPY	6-2-83
13	REPLACEMENT COPY	6-2-83
14	REPLACEMENT COPY	6-2-83
15	REPLACEMENT COPY	6-2-83

total value	\$ 120.00
total cost	\$ 120.00
total profit	\$ 0.00
total loss	\$ 0.00

[illegible]

12-12-12 4:12:12 PM

3. Was versteht man unter einem regulierten System?
 Ein System, bei dem die Eingangsgrößen durch eine Regelungs-
 einrichtung (Regelungs-
 einrichtung) so beeinflusst werden, dass
 die Ausgangsgrößen (Ausgangsgrößen) einen
 bestimmten Wert annehmen.

Hydrogen System:

NO. 06-759-4207 A 2, 8-8137

PLUMBER - 1-800-838-8388
1-800-838-8388

10



**ADAPTÍV IMMUNITÁS
TRANSZPLANTÁCIÓS IMMUNITÁS**



**IDEGEN SEJTEKKEL ÉS SZÖVETEKSEL SZEMBENI
IMMUNREAKTIVITÁS**



ALLOIMMUNITÁS

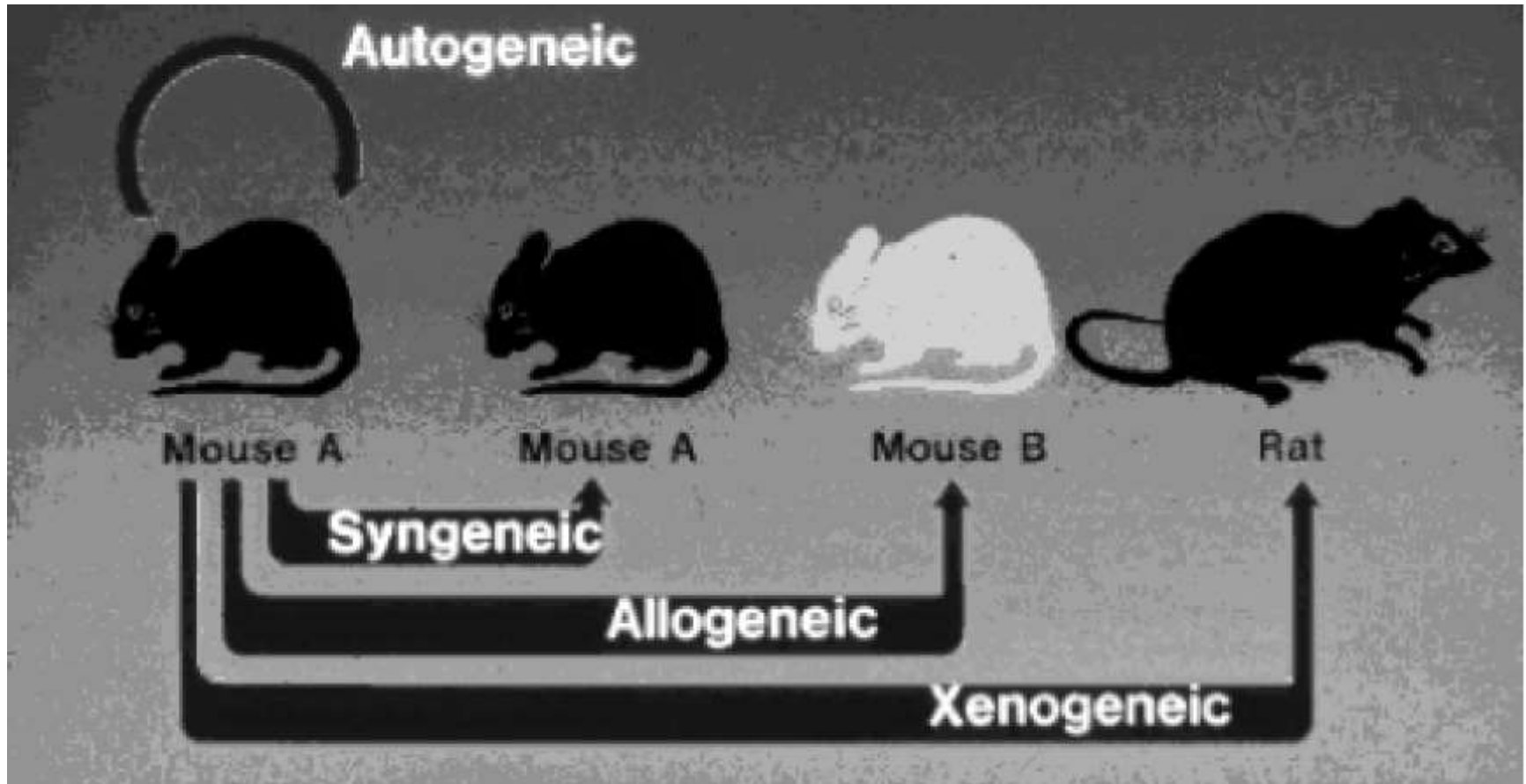
Az alloimmunitás jellemzője

- A kilökődési reakció a hisztóinkompatibilitás függvénye.
- A transzplantációs immunreakciót immunreaktivitás gének befolyásolják

Az alloimmunitás szerepe a védekezésben

- kórokozók (vírus, parazita, baktérium, szuperantigén)
- daganatok (szolid, diffúz, metasztázis)
- autoantigének (szövetekhez kötött)
- magzat (placenta, embrió)
- szövet- és szervtranszplantáció

A hisztokompatibilitási kapcsolat a graft és a recipiens között



HISZTOKOMPATIBILITÁSI VISZONYOK

autológ	→	saját antigének
syngen (isolog)	→	saját- és genomazonos, más egyedtől származó antigének
allogén	→	fajon belüli, eltérő antigének
xenogén	→	más fajtól származó antigének

Megelőzi-e az MHC (HLA) „egyeztetés” a kilökődést?

- Csökkenti a rejekciót, de még mindig ott vannak a ‘minor hisztokompatibilitási antigének’ (MiHA)
- A MiHA polimorfizmusa valószínűleg befolyásolja a peptideket a kötőzsebekben
- De képtelenség MHC-ben egyeztetni a szervek túlnyomó többségét: túl sok az egyeztetendő lókus, túl nagy a polimorfizmus, kevés az idő, kevés a donor
- Így szükséges az immunosuppresszió

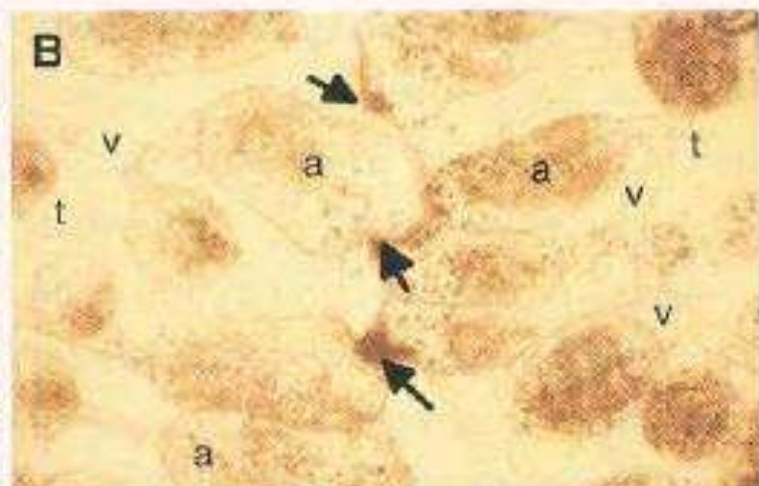
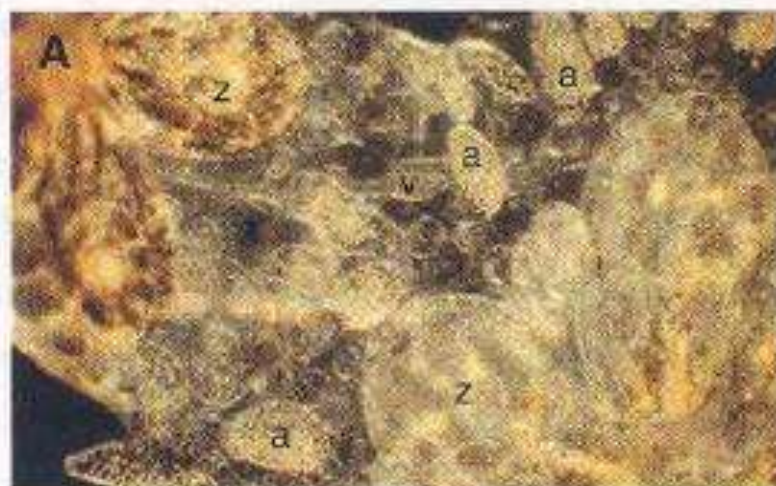
A SAJÁT ÉS IDEGEN FELISMERÉS

600-700 millió évvel ezelőtt

SZIVACSÁLLATOK

**ELŐ-GERINCHÚROS
ÉLŐLÉNYEK**

AZONOS FAJHOZ TARTOZÓ KOLÓNIÁK EGYMÁSBA OLVADNAK



KÜLÖNBÖZŐ FAJÚ KOLÓNIÁK TASZÍTJÁK VAGY ELPUSZTÍTJÁK EGYMÁST

DAGANAT PUSZTÍTÓ NATURAL KILLER NK SEJT

HLA A3, B7 alacsony
aktivitás

HLA B12 magas



Old and new views of transplantation immunology

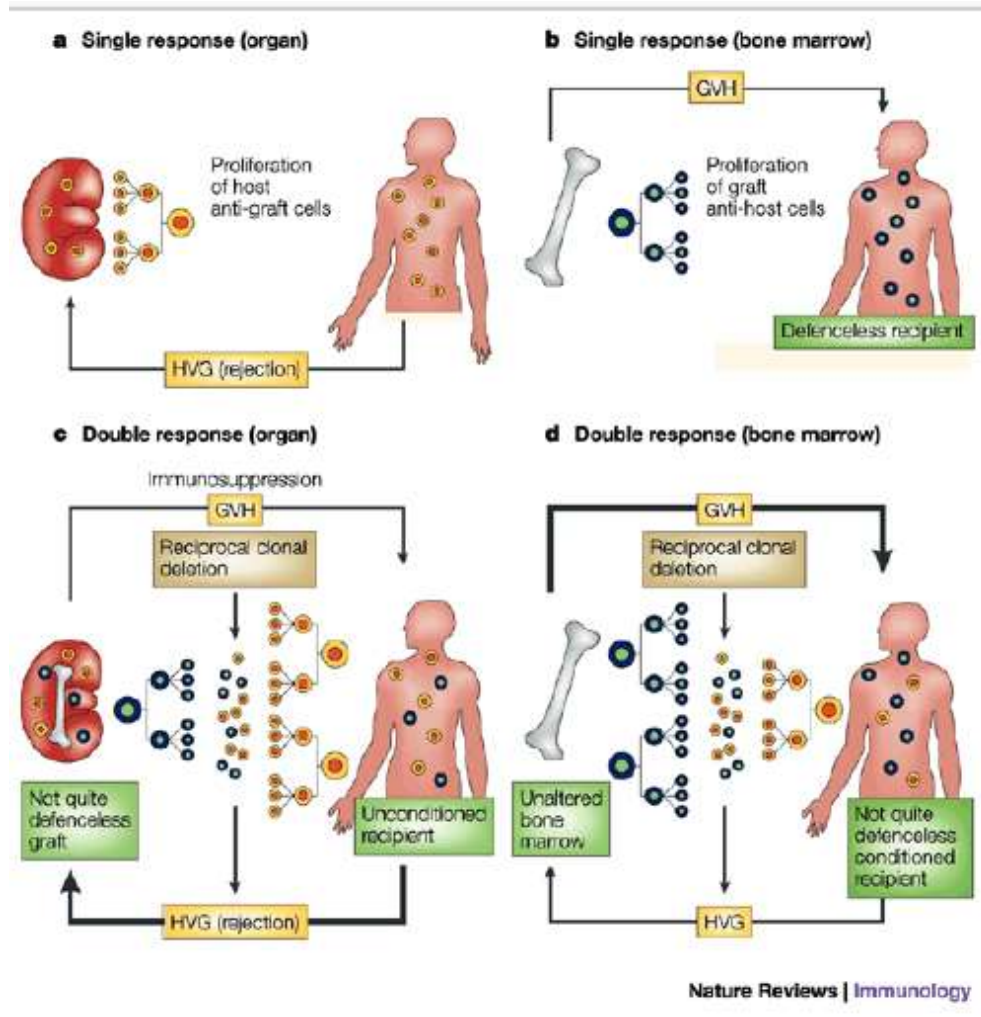


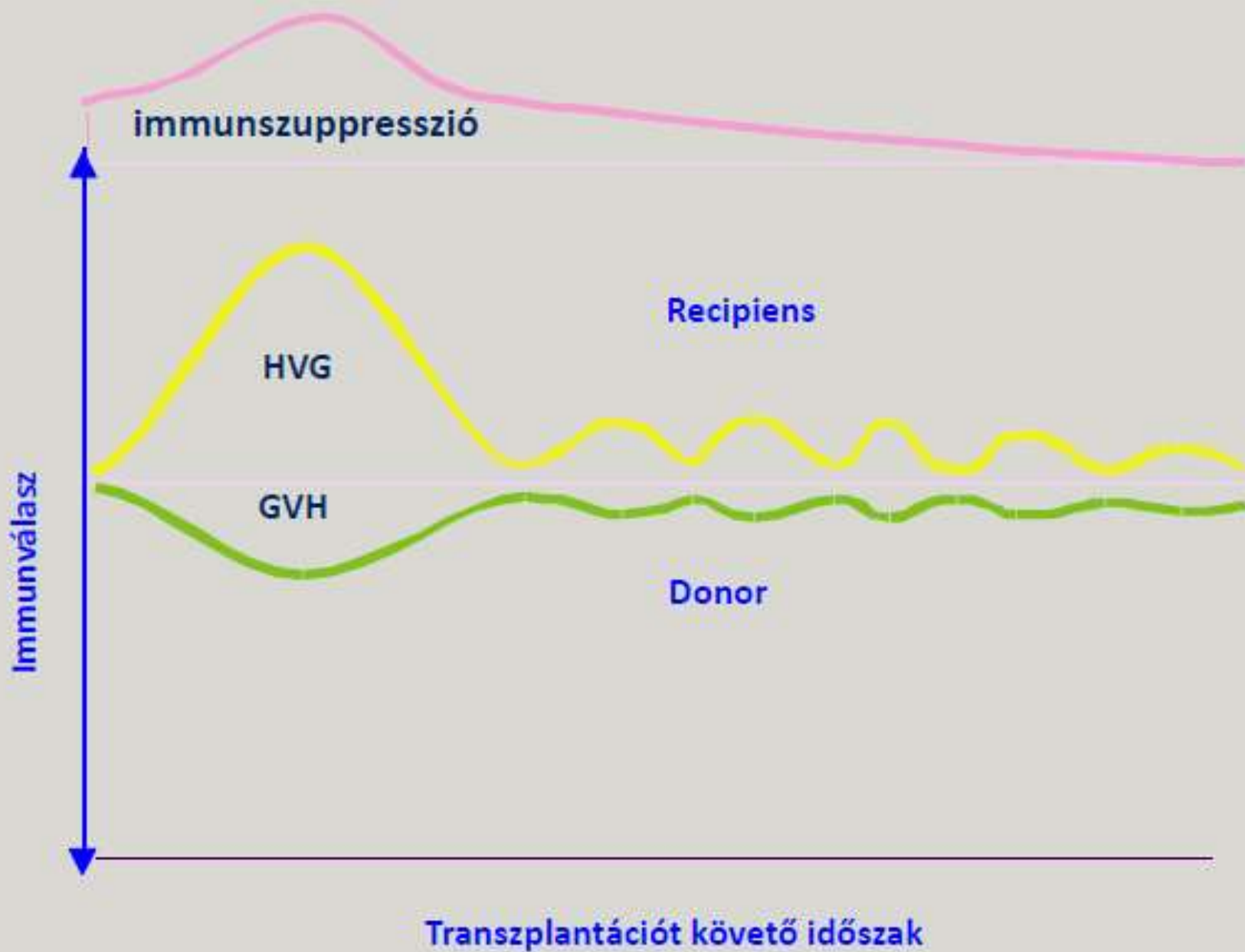
figure 1 | Old and new views of transplantation immunology.

a | Illustrates the early conceptualization of immune mechanisms in organ transplantation in terms of a unidirectional host- versus-graft (HVG) response. Although this readily explained organ rejection, it limited possible explanations of organ engraftment.

b | A mirror image of (a) and depicts the early understanding of successful bone marrow (BM) transplantation as a complete replacement of the recipient immune system by that of the donor, with the potential complication of an unopposed lethal unidirectional graft-versus- host (GVH) response: that is, rejection of the recipient by the graft.

c | Shows the current view of bidirectional and reciprocally modulating immune responses of coexisting immune-competent cell populations that lead to organ engraftment, despite a usually dominant HVG reaction. The transplanted organ, which initially loses most of its passenger leukocytes, apparently remains an important site for donor precursor and stem cells (bone silhouette) .

d | Represents the current conceived mirror image of (c) and shows the reversal of the size proportions of the reciprocally modulating donor and recipient populations of immune cells after successful BM transplantation

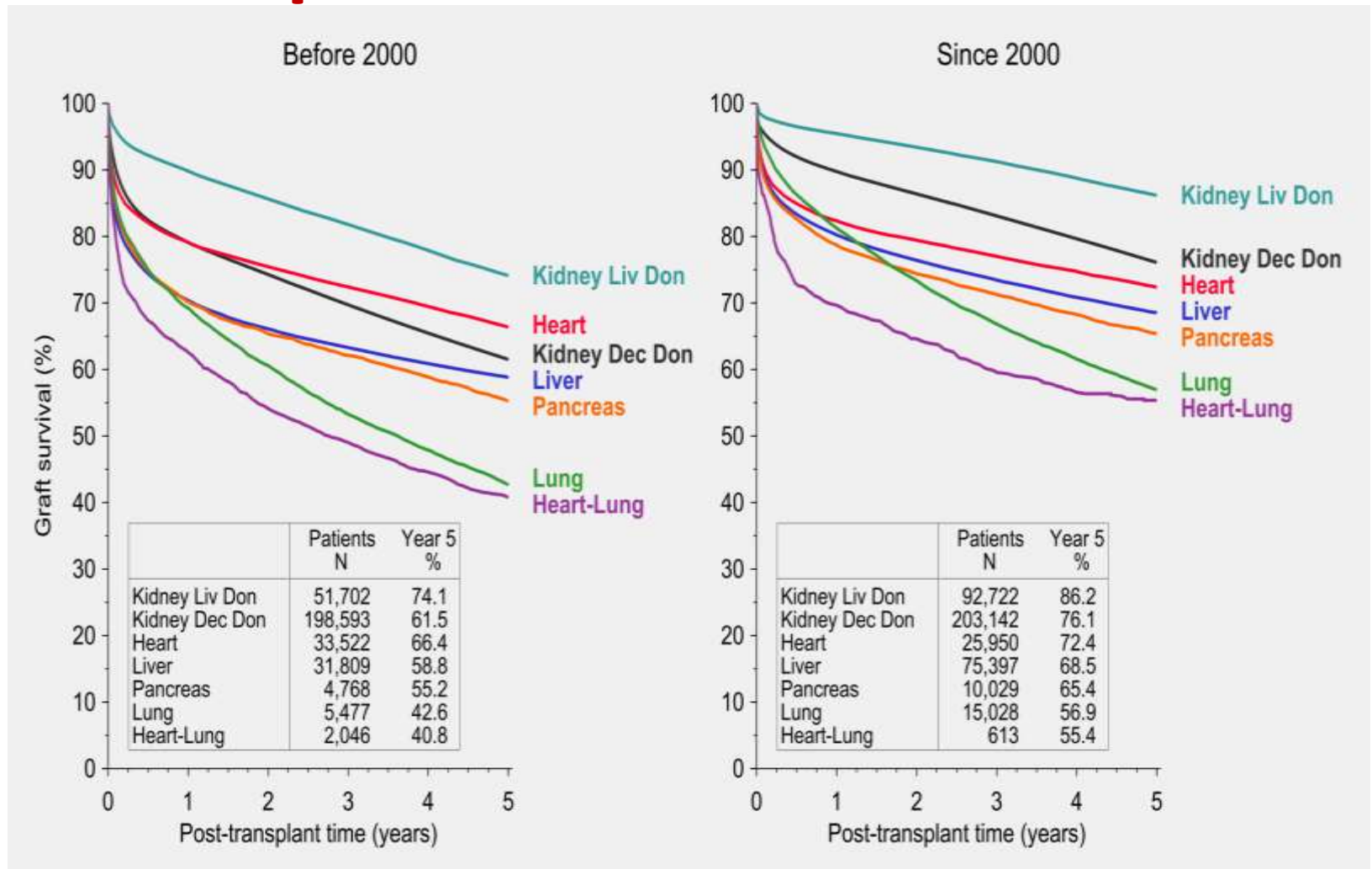


Alloreaktivitás

A KILÖKÖDÉSI REAKCIÓ TÍPUSAI

<i>típus</i>	<i>időpont</i>	<i>jellemzés</i>
hiperakut kilökődés	12-24 óra	akut fázis reakció érelzáródás
akut kilökődés		
akcelerált akut késői	3-4 nap 10-14 naptól 2-6 hónap	ellenanyag- és sejtközvetített reakciók
krónikus kilökődés	1 év után	gyulladás

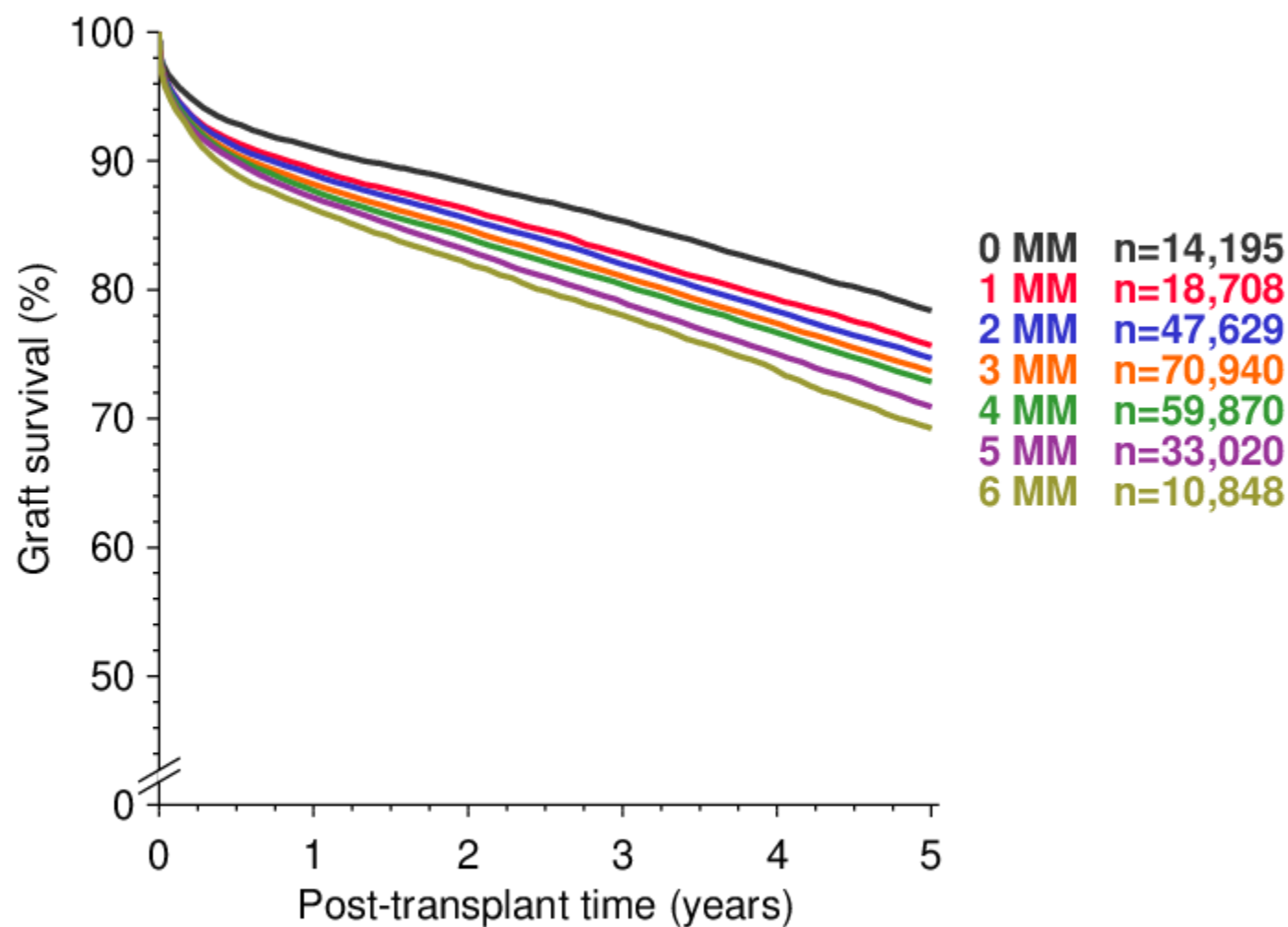
5 éves szervtúlélési adatok Európában 2000 előtt és után



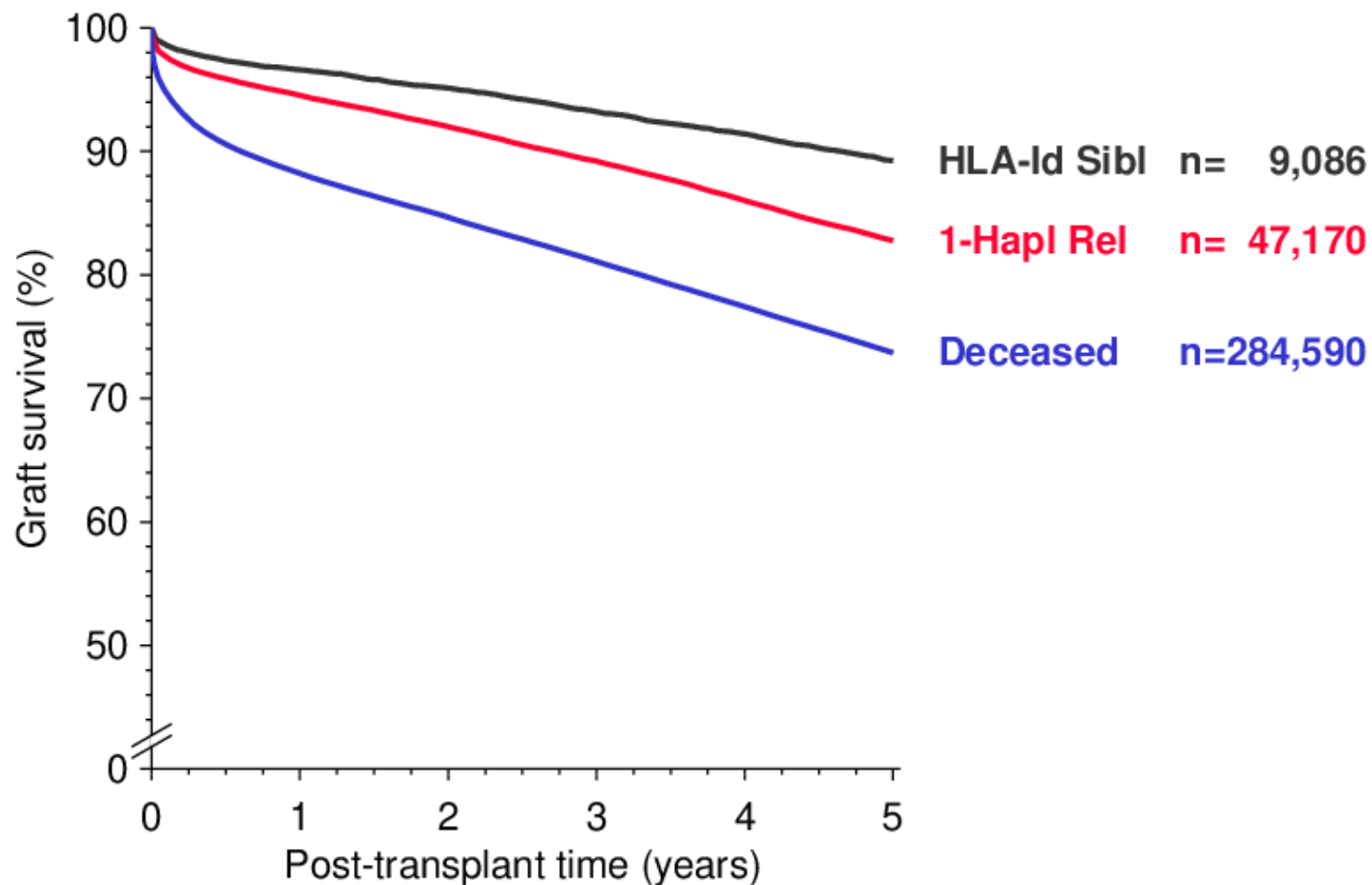
. (<https://www.ctstransplant.org/public/graphics/>)

HLA-A+B+DR Mismatches

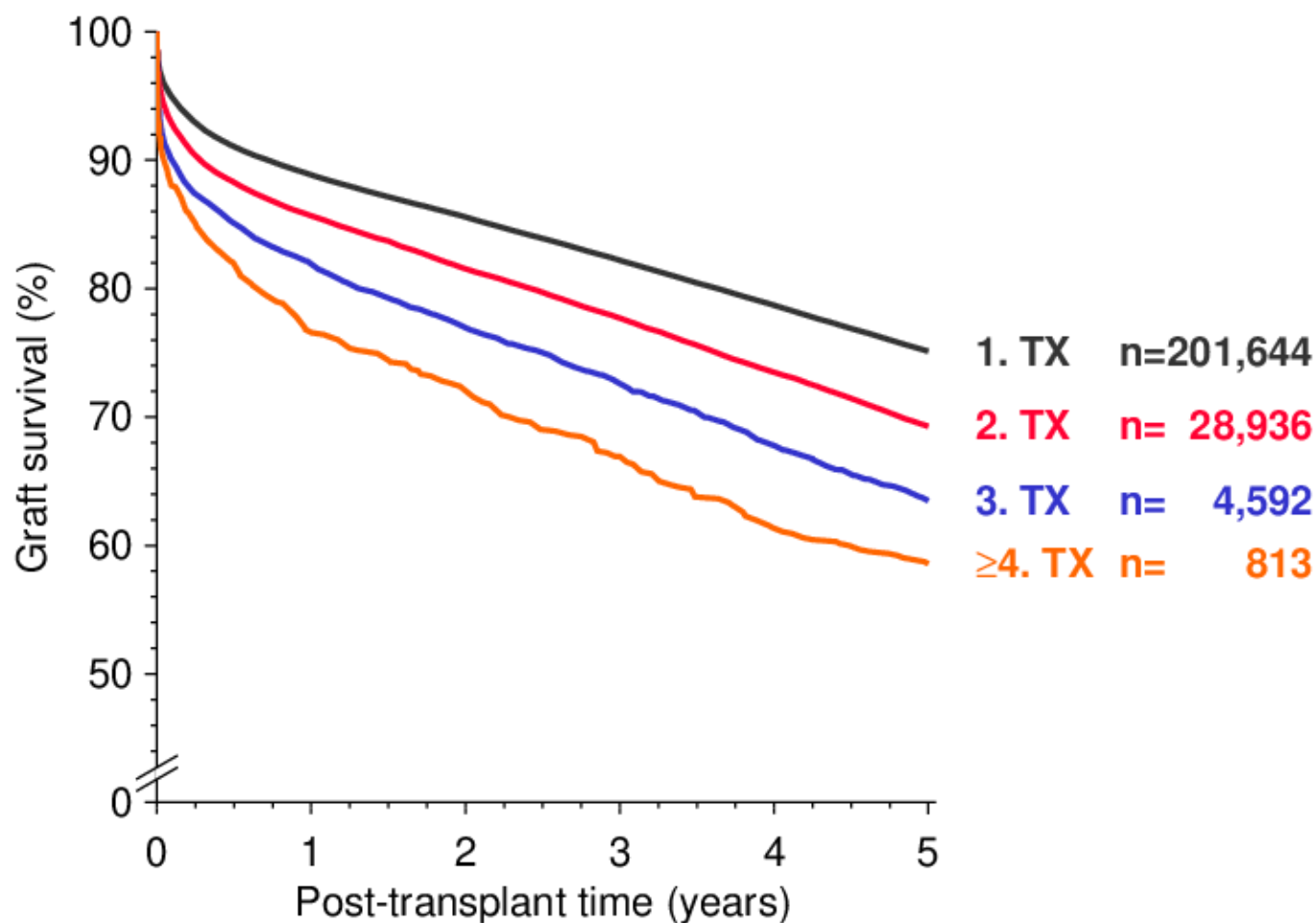
Deceased Donor, First Kidney Transplants 1990-2024



Donor Relationship First Kidney Transplants 1990-2024



Number of Transplant Deceased Donor Kidney Transplants 1990-2024 Europe



TRANSZPLANTÁTUM TÚLÉLÉSÉT BEFOLYÁSOLÓ IMMUN- ÉS NEM IMMUNOLÓGIAI TÉNYEZŐK

- Előnytelen, kilökődést serkentő, túlélést rövidítő:
 - szenzitizáció: sok transzfúzió, terhesség, előző graft
 - Immunreaktivitás genetikai faktorok: citokin allotípus
 - Vércsoport, minor HC inkompatibilitás
 - CMV nem specifikus reaktiválás
 - Hosszú dialízis, ischémiás idő, vesekárosodás
- Előnyös, kilökődést enyhítő, túlélést meghosszabbító:
 - immunszuppresszió (klasszikus, biológiai terápia
 - rövid ischémiás idő, élő donoros transzplantáció
 - kevés transzfúzió, **tolerancia indukció**

TRANSZPLANTÁCIÓS IMMUNOLÓGIAI TOLERANCIA

- Donor sejtekkel való előzetes találkozás következtében
- Az allograft kilökődési reakciójának elmaradása, a graft hosszabb túlélése
- immunszuppresszív kezelés nélkül



IDEGEN SZÖVETEK ÉS SZERVEK MEGTŰRÉSE
AZOKKAL VALÓ EGYÜTTÉLÉS



GANESA

Vállalkozások Istene
a Kezdetek és az Akadályok Ura
a Bölcsesség Istene

Hinduizmus, India

**Freemartin cattle
(1945)**



1945 Ray Owen

- Cattle dizygotic twins with red blood cell mixture.

1916 FR Lillie

- anastomosis of twin placentas.

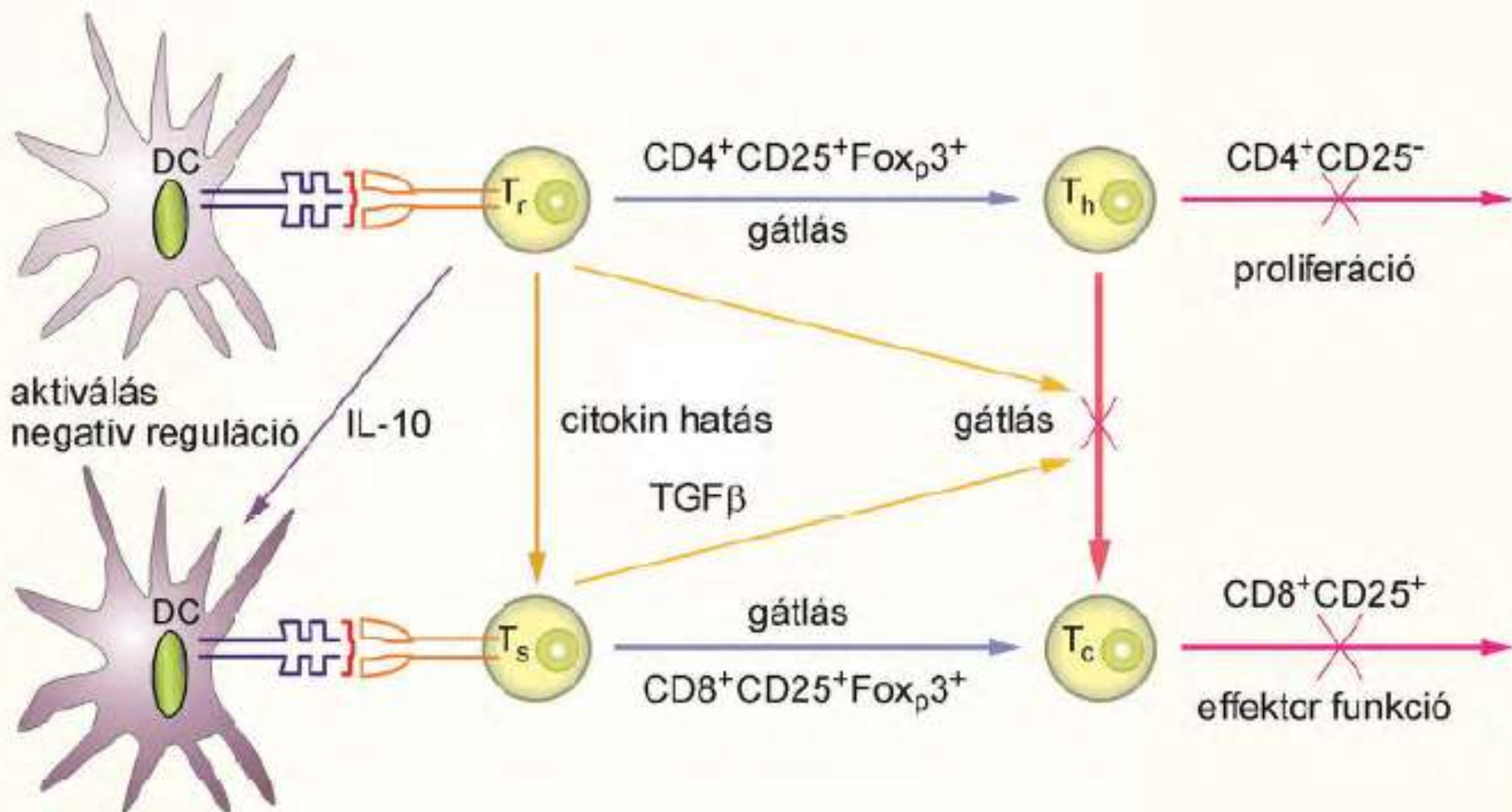
TRANSZPLANTÁCIÓS TOLERANCIA FŐBB TÍPUSAI

- **Centrális tolerancia:**

Alloreaktív T sejtek klonális deléciója a tímuszban pozitív és negatív szelekció révén a differenciálódás során.

- **Perifériás tolerancia:**

Alloreaktív T sejtek inaktiválása a periférián a donor antigén folyamatos jelenlétében, mely különböző szinteken létrejövő immunregulációs eltérésekkel jár együtt.



TRANSZPLANTÁCIÓS IMMUNOLÓGIAI TOLERANCIA INDUKCIÓJA ÉS KLINIKAI JELLEMZŐI

Donor sejtekkel való előzetes találkozás előidézése

kilökődési reakciójő elmaradása vagy enyhe
lefolyása

graft hosszabb túlélése

Csökkentett immunszuppresszív kezelés is hatékony

„HASZNOS” TRANSZFÚZIÓS HATÁS A VESETRANSZPLANTÁCIÓKNÁL

1965 A sok transfúzió rontja a vesetúlélést ezért a
fehérvérsejt szennyeződés miatt fagyasztott
készítményt alkalmaztak

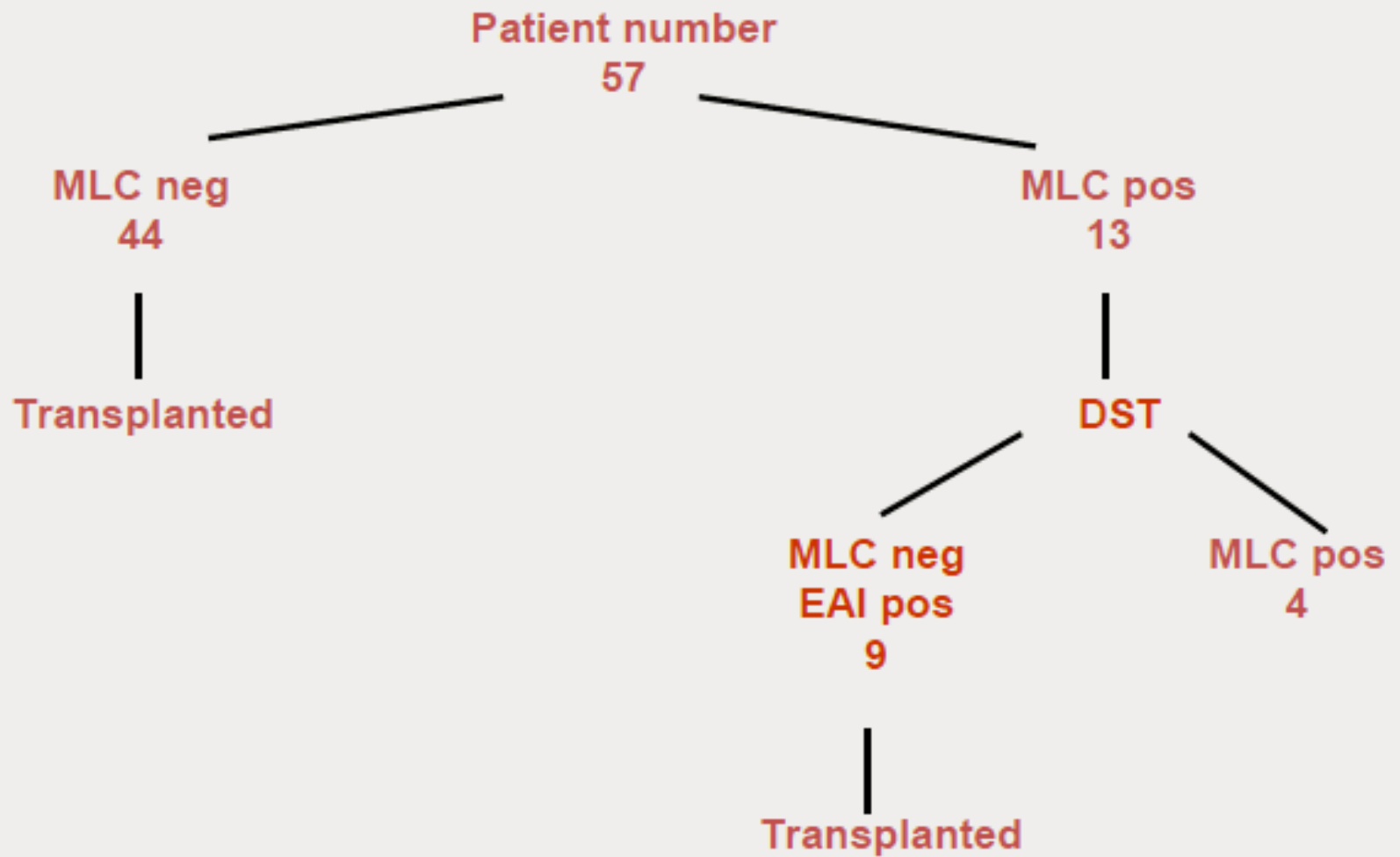
1968-70 A transzplanátumok túlélése erősebben
romlott, ezért Opelz megszüntetve a fagyasztott
készítmények adását csak kevés transfúziós kezelést
alkalmazott

1973 (Opelz et. al.) Első közlemény a transfúzió és a
meghosszabbodott cadaver vesetúlélés
kapcsolatáról, melyet később számos kísérletes és
klinikai tanulmány alátámasztott.

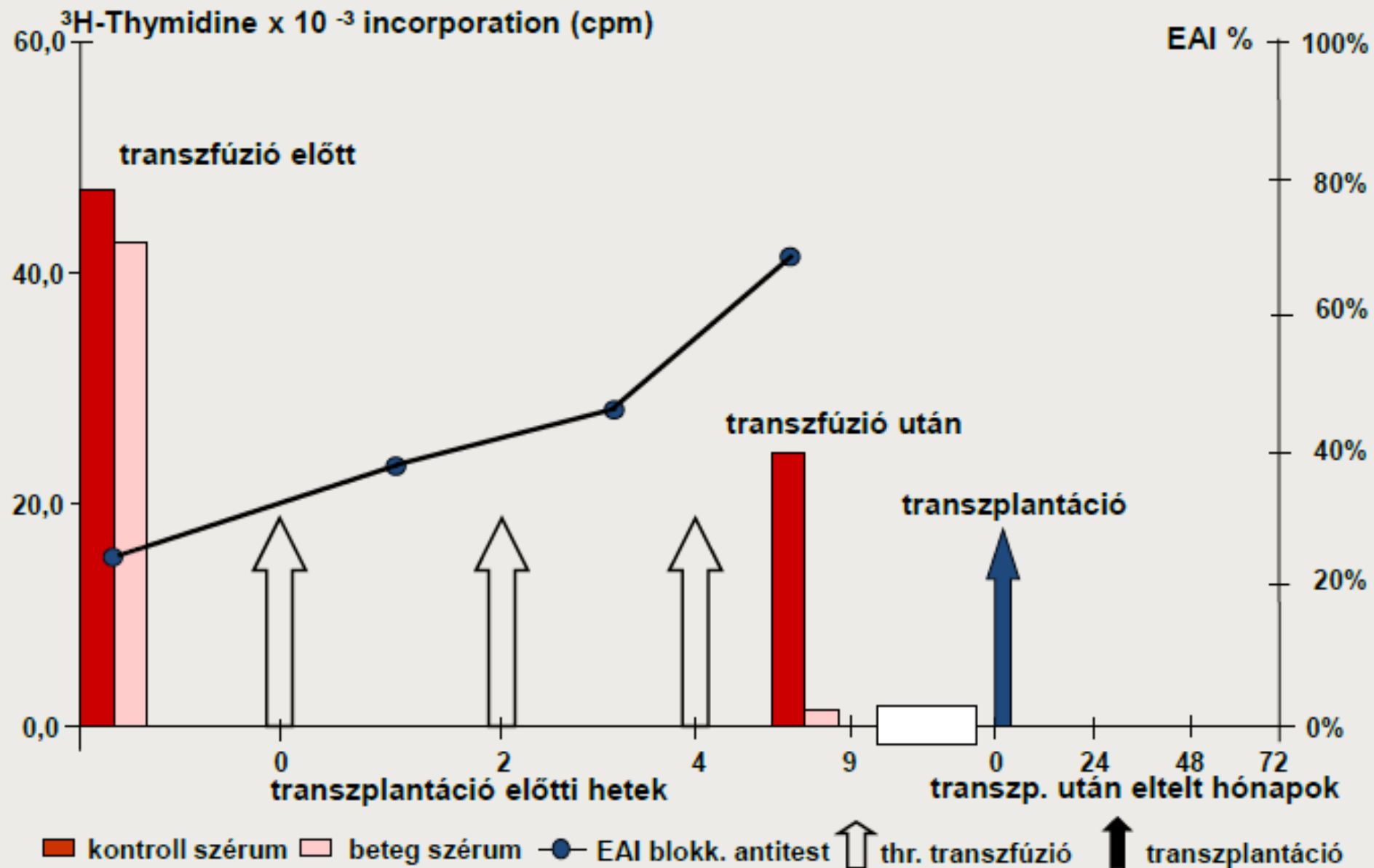
Transzfúziók számának összefüggése HLA- antitest termeléssel „panelreaktivitás” (PRA) alapján

Transzfúzió száma	HLA- antitest százalék pozitivitás%			
	5-20	20-60	60<	negativ
0-5	5	0	0	95
5-10	20	6	0	74
10-25	8	18	8	66
25<	24	6	21	48

RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION PROGRAM WITH DONOR SPECIFIC TRANSFUSION (DST)

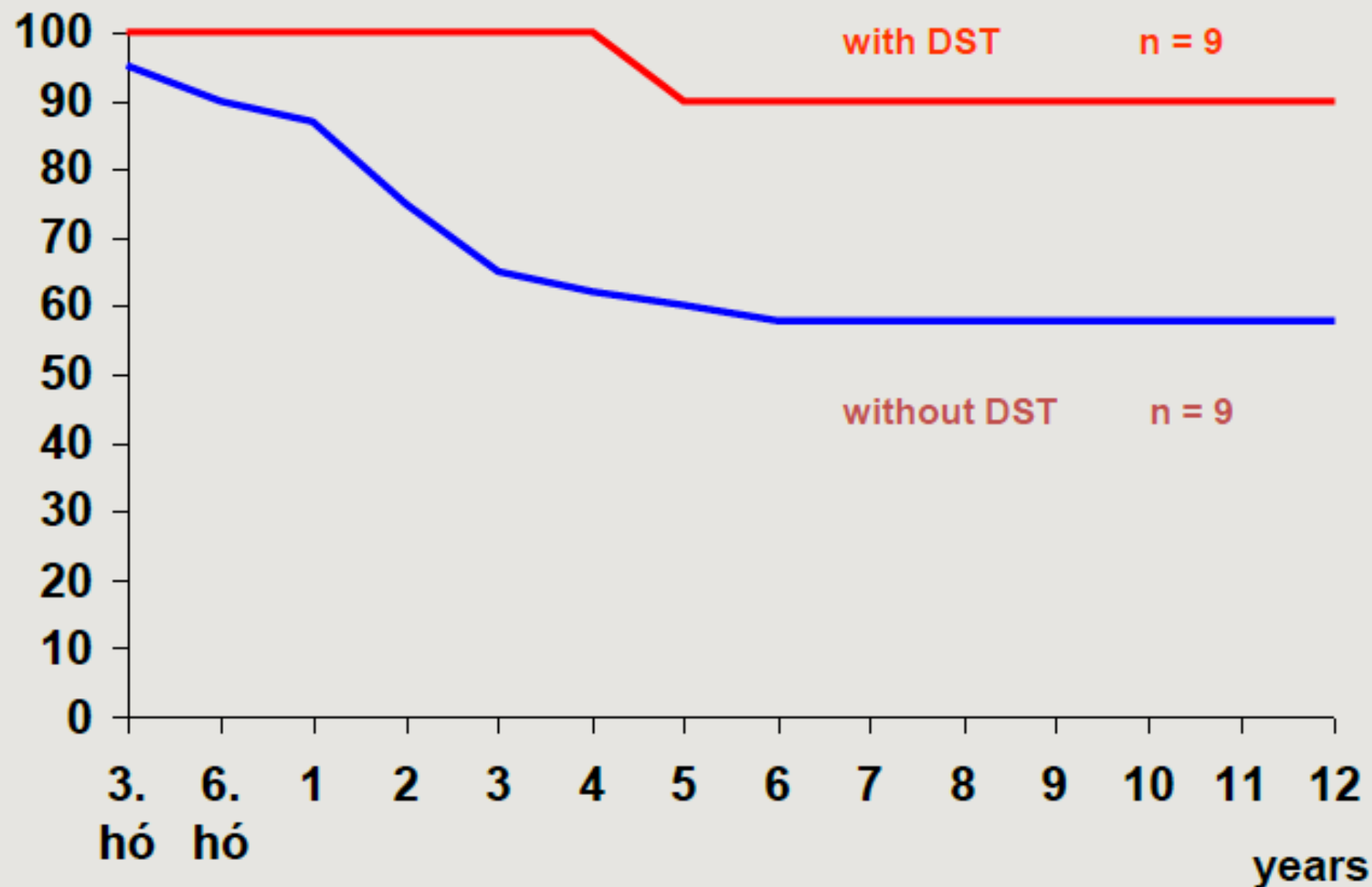


DONORSPECIFIKUS TRANSZFÚZIÓ PROTOKOLLJA ÉS HATÁSA A KEVERT LIMFOCITAKULTÚRÁRA ÉS BLOKKOLÓ ANTITEST TERMELÉSRE



LIVING RELATED KIDNEY GRAFT SURVIVAL

graft survival %



MI A BIOLÓGIAI KIMERIZMUS?

Olyan szervezet, amely azonos vagy eltérő faj különböző egyedeitől származó sejtpopulációkat tartalmaz.

A KIMERIZMUS FAJTÁI

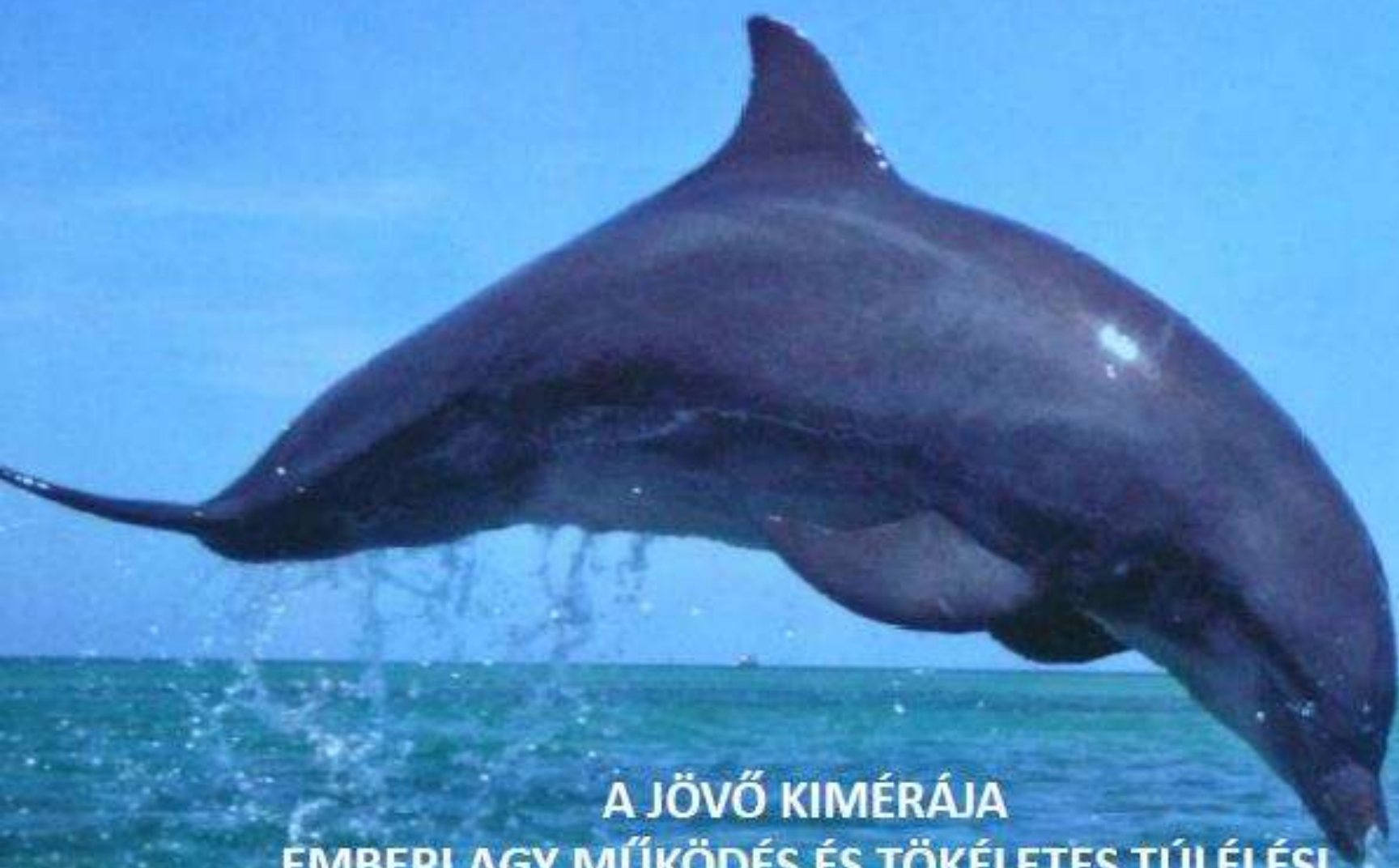
makro kimerizmus = teljes hemopoezis donor eredetű

mikro kimerizmus = donor és recipiens származású
sejtek és szövetek különböző
mértékű kevert előfordulása

komplett-, teljes- = 100% donortípus

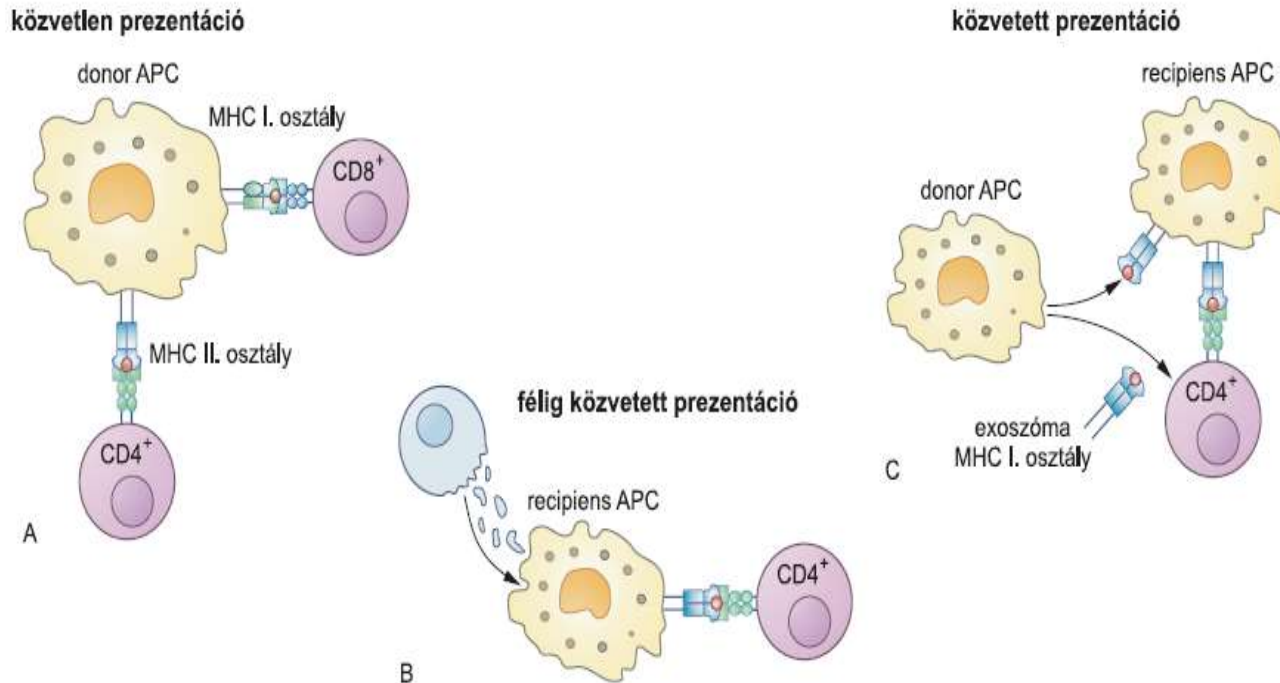
kevert- = ~ 50% donor
~ 50% recipiens típus

mozaik-, = egy sejtvonalon belül elszórtan
donor sejtek



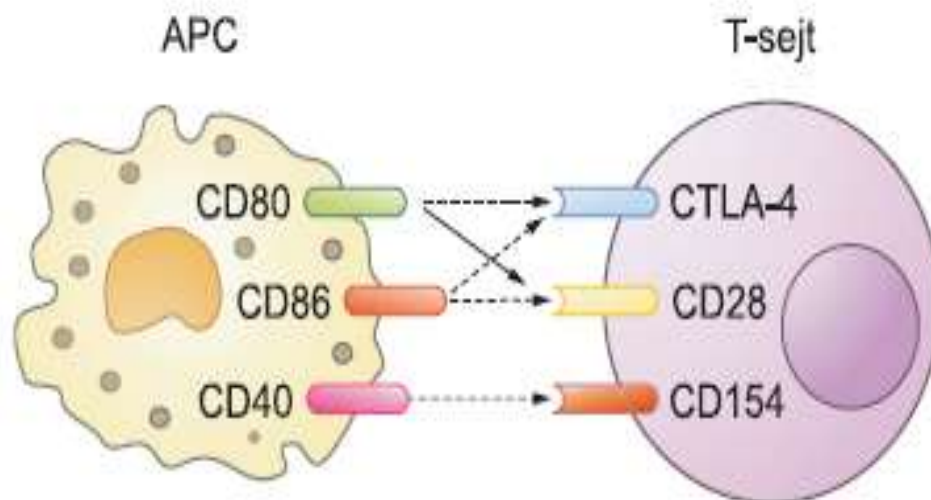
**A JÖVŐ KIMÉRÁJA
EMBERI AGY MŰKÖDÉS ÉS TÖKÉLETES TÚLÉLÉSI
KÉPESSÉG**

Az antigénprezentáció három útja



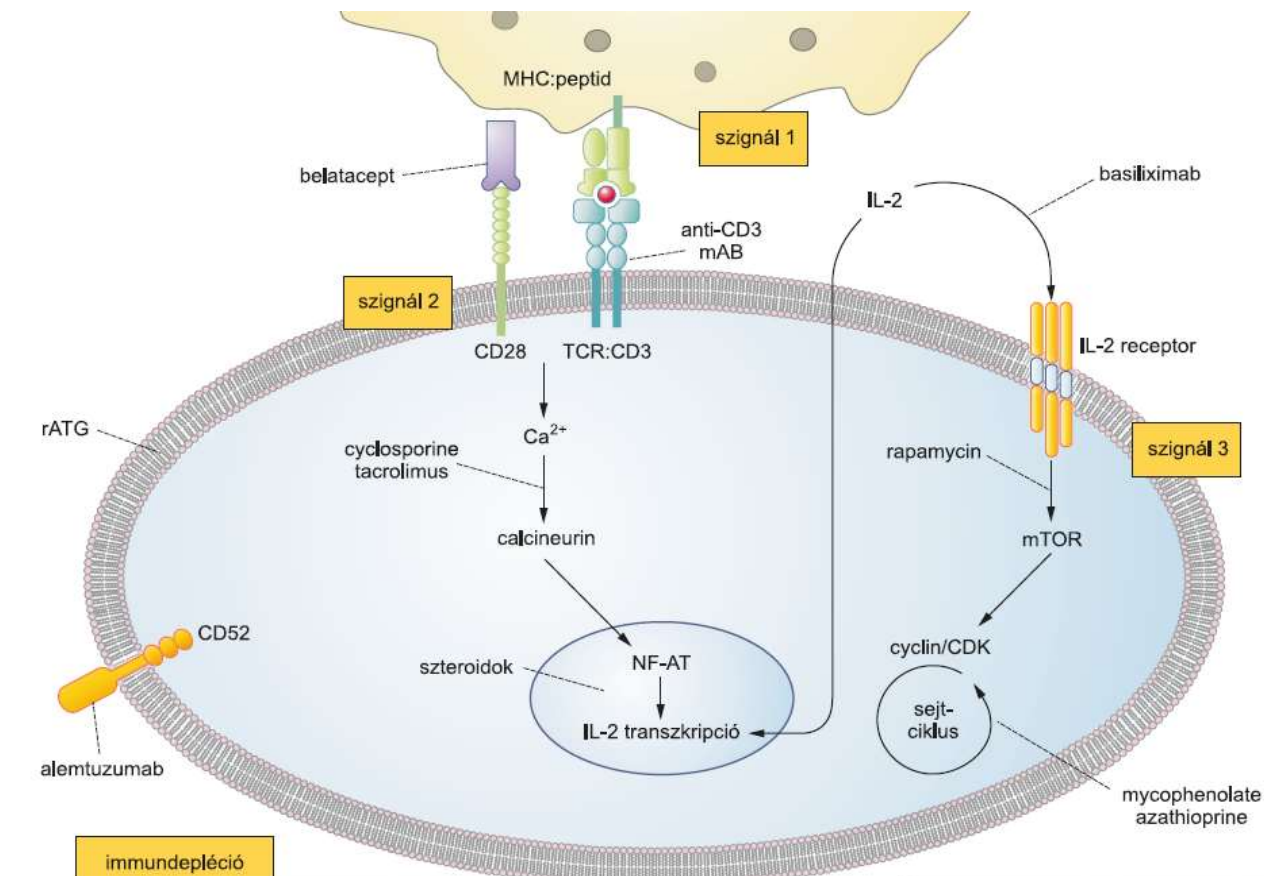
- (A) Közvetlen prezentáció: az utas donor antigénprezentáló sejtek (APC-k) alloantigént mutatnak be a recipiens T-sejteknek a nyirokszövetben.
- (B) Közvetett prezentáció: a donor sejtekből származó alloantigént a recipiens APC-k feldolgozzák és a II. osztályú major hisztokompatibilitási komplexen (MHC) keresztül prezentálják a recipiens CD4⁺ sejteknek.
- (C) Félig közvetett prezentáció: a donor MHC I. és II. osztályú molekulái átkerülhetnek a recipiens APC-k felszínére, lehetővé téve az alloantigén prezentációját a recipiens T-sejtek számára.

Kostimuláció



A kostimuláció a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) I. és II. osztályú antigénprezentáló sejtekhez (APC-k) való kötődését követi, és intracelluláris fehérjékkel történő jelátvitelt, valamint több sejtfelszíni fehérje kötődése révén megnövekedett kölcsönhatási affinitást foglal magában. Számos kostimuláló molekulapárt azonosítottak

Immunszuppresszív gyógyszerek és célpontjaik



- 1. antigénfelismerés a T-sejt-receptor (TCR)-CD3 komplexen keresztül, ezt a folyamatot blokkolják az anti-CD3 mAb-k és közvetve a rituximab.
- 2. a kostimulációt a Belatacept blokkolhatja. A kostimuláció a TCR-CD3 komplex teljes aktiválódását eredményezi, ami elindítja a szignál transzdukciót.
- 3. a downstream jelátviteli útvonalak kalcineurin-aktivációt eredményeznek, ez tacrolimusszal és ciklosporinnal gátolható. Az aktivált kalcineurin defoszforilálja az aktivált T-sejtek nukleáris faktorát (NFAT), lehetővé téve az interleukin-2 (IL-2) transzkripcióját, a folyamat szteroidokkal gátolható. Az IL-2 receptor stimulációja, amelyet a baziliximab blokkol, aktiválja a rapamicin emlős célpontja (mTOR) jelátviteli kaszkádot, amely a szirolimusz gátol. Ez az útvonal a T-sejtet a sejtciklusba való belépésre és proliferációra készíti, ami viszont mycophenoláttal és az azatioprinnal gátolható. A nyúl antitimocita globulin (rATG) poliklonális hatást fejt ki, az alemtuzumab pedig a CD52-hez kötődik, mindkettő immundepleciót eredményez.

Az MHC megismerésének evolúciója

- 1936-ban Peter Gorer egereken végzett kísérletei jelentették az MHC első indikációját
- 1945-ben Peter Medawar írta le először a szöveti allograftok immunmediált rejekcióját (Nobel díj 1960-ban)
- 1948-ban George Snell tárta fel, hogy az MHC hordozza a hisztokompatibilitási géneket
- 1958-ban Jean Dausset, Jon van Rood, and Rose Payne kimutatták az „első” humán leukocita antigén (HLA) molekulát : ez volt a HLA-A2.
- A felfedezések jelentőségét 1980-ban fiziológiai és orvosi Nobel díjjal ismerték el: Benacerraf, Snell és Dausset kapták .
- A transzplantáció előtti HLA tipizálás koncepcióját az 1960-as években vezették fel, amikor egyértelművé vált, hogy kritikus szerepet játszanak az idegen szövet felismerésében és kilökődésében.
- A HLA megismerésének hatalmas fejlődésével a hisztokompatibilitásból az alap- és klinikai immunológia egyik legközpontibb területévé vált.
- A robbanásszerű fejlődés nemcsak a terület kiemelkedő úttörőinek köszönhető, hanem a kiterjedt nemzetközi együttműködésnek is.