

Προ- και μετα-μοσχευτικός έλεγχος ληπτών συμπαγών ομάδων

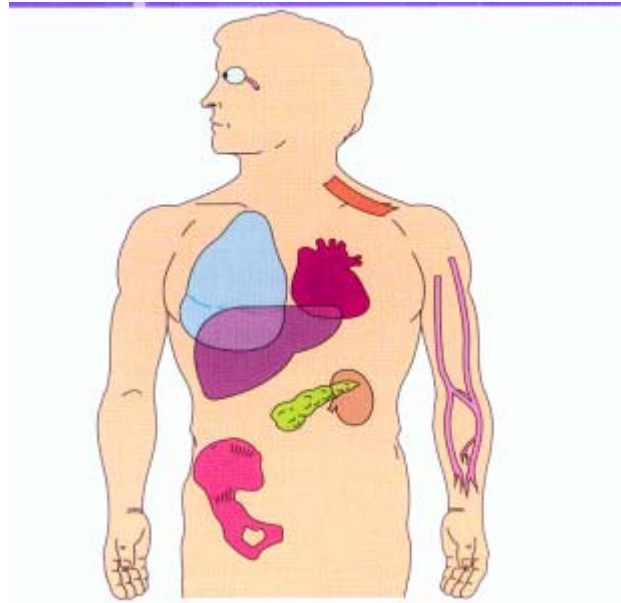


Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
20/01/2010

Χρ. Παπαστεριάδη
Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός»

μεταμόσχευση: καθιερωμένη και διαδεδομένη θεραπευτική
πρακτική για ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων

- Νεφρός
- Ήπαρ
- Πάγκρεας
- Καρδιά
- Πνεύμονες
- Έντερο
- Κερατοειδής



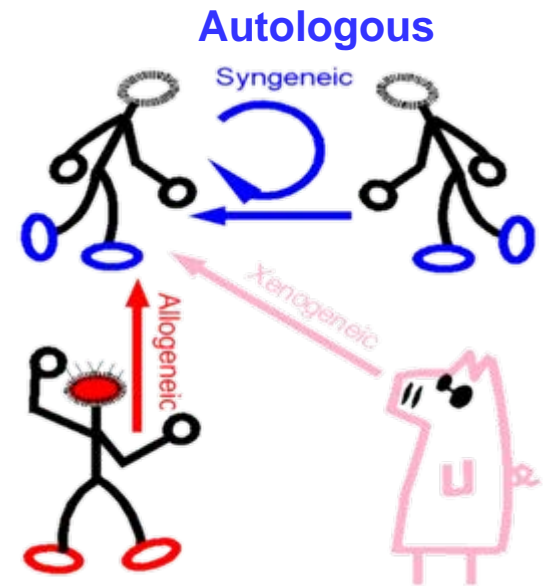
**απαιτείται συνεργασία επιστημόνων πολλών ειδικοτήτων
και πολλών επιστημών και η συνεισφορά της τεχνολογικής
εξέλιξης**

μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

αλλομεταμόσχευση

- από ζώντα δότη
 - από πτωματικό δότη
- 1^η μεταμόσχευση
- επαναμεταμόσχευση (2^η, 3^η, 4^η)

ξеноμεταμόσχευση



Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

βασικό πρόβλημα στη μεταμόσχευση παραμένει η ανοσολογική απόρριψη



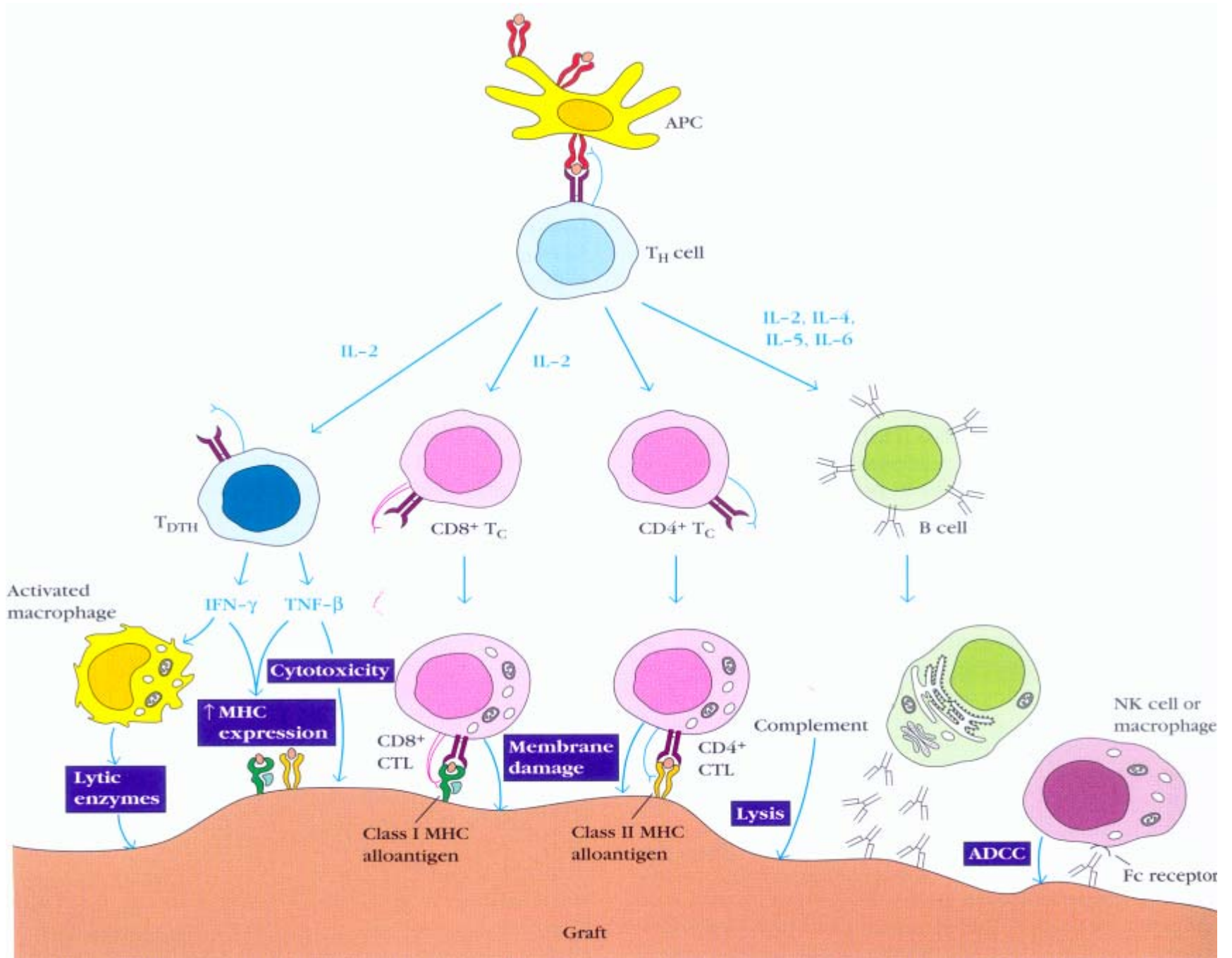
αναγνώριση και απάντηση
(καταστροφή)

«ξένων» στοιχείων του μοσχεύματος



αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας

- μείζονα (ABO, HLA)
- ελάσσονα (mHAg, HΥ, ειδικά των ιστών)



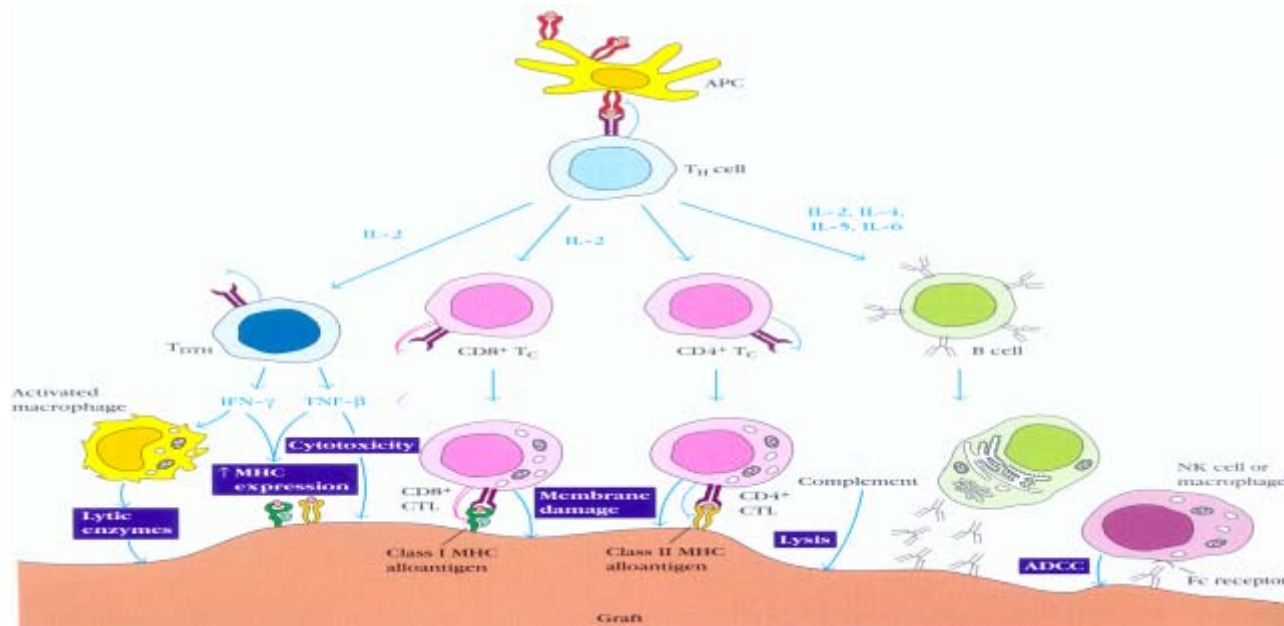
τύποι απόρριψης

ανάλογα με το **είδος των δραστικών μηχανισμών** και το **χρόνο εμφάνισης** του αποτελέσματος έχουν περιγραφεί οι εξής τύποι απόρριψης:

- **υπεροξεία**
- **επιταχυνόμενη**
- **οξεία**
- **χρόνια**

Type	Time after transplantation	Rapidity of onset	Immune component	Pathologic findings
Hyperacute	<24 h	Hours	Antibody and complement	Polymorphonuclear neutrophil deposition and thrombosis
Accelerated	3-5 d	1 d	Non-complement-fixing antibody	Vascular disruption, hemorrhage
Acute	6-90 d	Days to weeks	T cells and antibody	Tubulitis, endovasculitis
Chronic	>60 d	Months to years	Antibody	Vascular onion skinning

- ταυτότητα ιστικών αντιγόνων Δ-Λ ~~→~~ ανοσοαπάντηση
- επιλογή Δ-Λ όπου ο λήπτης θα εγείρει την μικρότερη απάντηση
- έλεγχος ύπαρξης ευαισθητοποίησης λήπτη έναντι των ασύμβατων ιστικών αντιγόνων του δότη
- έλεγχος εμφάνισης απάντησης μετά την μεταμόσχευση
είδος: κυτταρική, χυμική
ένταση
- εκτίμηση / παρακολούθηση ανοσοκαταστολής
- θεραπεία



το Σύγχρονο Κλινικό Εργαστήριο Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας

στη

Μεταμόσχευση Συμπαγών Οργάνων

προ:

- λήπτης - ιστική τυποποίηση (άπαξ) ABO, HLA
 - αποτύπωση ανοσολογικής κατάστασης (ανά τακτά διαστήματα εκτάκτης)
- ↘ δότης - ιστική τυποποίηση ABO, HLA
 - ανοσολογικός έλεγχος (ζών δότης)

κατά:

- επιλογή δότη
 - επιλογή λήπτη
 - ιστική διασταύρωση δότη-λήπτη
 - ανοσολογικό profile του λήπτη
- } με βάση την ιστική συμβατότητα

μετά:

- ανοσολογική παρακολούθηση του μεταμοσχευμένου
- έγκαιρη διάγνωση απόρριψης
- εκτίμηση βαθμού ανοσοκαταστολής
- επιλογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας
- ρύθμιση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

προ της μεταμόσχευσης

περίοδος αναμονής μοσχεύματος

Υποψήφιος λήπτης νεφρικού μοσχεύματος προμεταμοσχευτικός έλεγχος

➤ **ιστική ταυτότητα**

ABO

HLA τάξη I και II (high resolution typing)

MICA

➤ **ανοσολογική κατάσταση /ικανότητα για ανοσοαπάντηση**

HLA αντισώματα

μη HLA αντισώματα

ανοσοφαινότυπος

αυτοαντισώματα

sCD 30

γονότυποι ILs

γονότυποι παραγόντων C

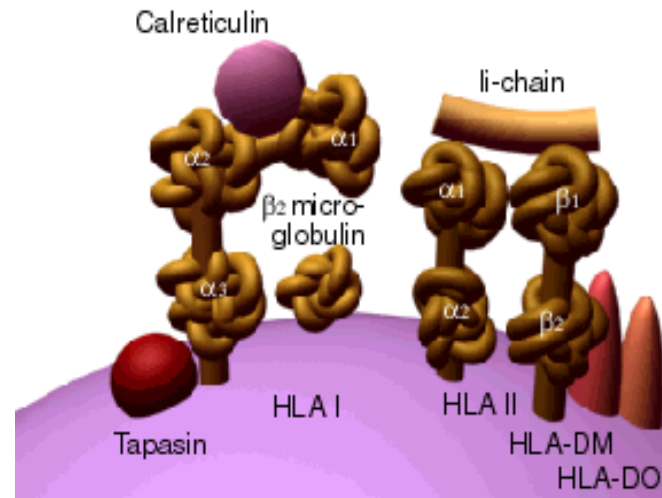
KIR υποδοχείς

HLA τυποποίηση υποψήφιου λήπτη

HLA τάξης I (-A, -B, -Cw)

HLA τάξης II (-DR, -DQ, -DP)

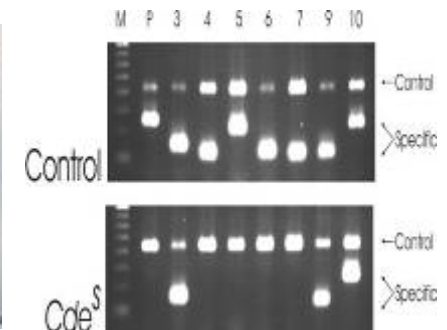
απλότυπος



❖ ορολογικές τεχνικές (CDC)

❖ μοριακές τεχνικές (PCR-SSP, PCR-SSO, DNA Sequencing)

❖ τυποποίηση σε επίπεδο υψηλής διακριτικής ικανότητας (4 digits typing)



ευαισθητοποίηση/υπερευαισθητοποίηση (αντι-HLA abs – PRA) (I)

- ευαισθητοποιημένοι ασθενείς (% PRA, % τοξικότητα, ειδικότητα ab)
- υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς (HIT)
>50% PRA, >80% PRA
- αντι HLA-I, αντι HLA-II
- αντι-T, αντι-B αντισώματα
- τάξης IgG, IgM
- τάξης IgA προστατευτικά (;)
- οδός ευαισθητοποίησης
- ένα ασθενές αντίσωμα μπορεί να εξελιχθεί σε ισχυρό
- απουσία τους δεν σημαίνει ότι δεν υπήρξαν ή ότι δεν θα εμφανισθούν
- παρουσία τους δεν σημαίνει ότι θα παραμείνουν ή ότι έχουν κλινική σημασία
- τα αντί-HLA αντισώματα δεν έχουν πάντα κλινική σημασία
- οι ασθενείς είναι ικανοί να δημιουργήσουν αντισώματα έναντι όλων των HLA ειδικοτήτων/αντιγόνων
- όλα τα HLA αντιγόνα είναι στόχοι αλλοαναγνώρισης που μπορεί να οδηγήσει σε απόρριψη
- λεπτομερής HLA τυποποίηση (HLA –A,-B,-C, DRB (όλα), DQA, DQB,DPA, DPB
- λεπτομερής ανίχνευση/ταυτοποίηση HLA αντισωμάτων επιβάλλεται
- **επαναμεταμόσχευση**

ευαισθητοποίηση/υπερευαισθητοποίηση (αντι-HLA abs – PRA) (II)

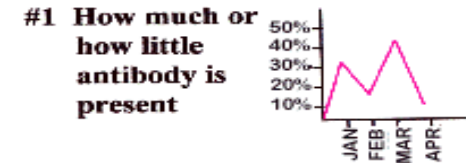
- μέθοδοι ανίχνευσης – προσδιορισμού
CDC, FC, Elisa, SAFB /SPAD (Luminex)

- η **CDC** τεχνική
δεν ανιχνεύει αντισώματα που

- δεν συνδέουν το συμπλήρωμα
- χαμηλής συγγένειας
- χαμηλού τίτλου

ανιχνεύει μη αντί-HLA αντισώματα

- **Luminex** και **ELISA** επιτρέπουν την διαφοροποίηση και ταυτοποίηση των αντί-HLA αντισωμάτων
- μέτρηση **ενεργοποιημένων παραγόντων του C (C4d και C1Q)**
- οι ειδικότητες αντισωμάτων που μπορούν να ανιχνευθούν με Luminex είναι πολύ λιγότερες από τον αριθμό των αντιγόνων/αλληλίων που έχουν περιγραφεί
- υποκειμενικότητα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων Luminex
- η ανάλυση αντισωμάτων με Luminex έχει υπερβολικό κόστος
- υπάρχουν ελάχιστες (δύο) εταιρείες αντιδραστηρίων Luminex, δεν ανιχνεύουν επακριβώς τα ίδια αντισώματα
- κάθε υποψήφιος πρέπει να ελέγχεται κάθε τρίμηνο και τρεις εβδομάδες μετά από κάθε μετάγγιση

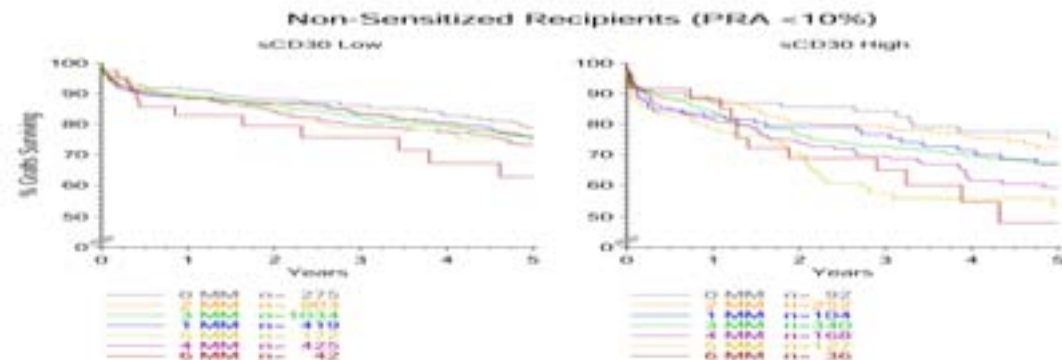


SPAD (solid phase single antigen detection system)

SAFB (solid assays flow beads)

διαλυτό CD30 (sCD30)

- γλυκοπρωτεΐνη, η διαλυτή μορφή του CD30
- μέλος της υπερικογένειας των υποδοχέων του TNF/NGF
- CD30 εκφράζεται στα Th0/Th2 και Tc2-like κύτταρα που παράγουν IL-4
- διασύνδεση CD30-CD30L → TH1 απάντηση → οξεία απόρριψη
- εκκρίνεται στον ορό των ασθενών ύστερα από ενεργοποίηση των CD30+ T κυττάρων
- **ELISA**
- υποψήφιοι λήπτες με **υψηλή συγκέντρωση στον ορό sCD30** προμεταμοσχευτικά έχουν **μικρότερη επιβίωση** του μοσχεύματος
- επιτρέπει τον υπολογισμό του κινδύνου απόρριψης σε λήπτες οι οποίοι δεν εμφανίζουν PRA
- έχει σημασία η **αύξηση του sCD30 μετά την μεταμόσχευση**



Γονότυπος κυτταροκινών

- **όσοι μπορούν να παράγουν υψηλά επίπεδα TGF- β και TNF- α είναι ευαίσθητοι στην κυτταροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης και στην απόρριψη, αντιστοίχως**
- **όσοι μπορούν να παράγουν υψηλά επίπεδα IL-10 είναι πιο επιρρεπείς στην ανοχή**

Ανοσοφαινότυπος περιφερικού αίματος

- ❖ περιλαμβάνει τις κύριες ομάδες και υποομάδες των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος καθώς και δείκτες ενεργοποίησης
- ❖ αξιολογείται ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και χρησιμεύει ως **σημείο αναφοράς** για αντίστοιχους ελέγχους και συγκρίσεις μετά τη μεταμόσχευση.

Αυτοαντισώματα

- **επιβαρυντικό παράγοντα**
- **ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies)**
- **APA (antiphospholipid antibodies)**
- **δεν αποτελούν αντένδειξη**

Προμεταμοσχευτικός έλεγχος δότη

- ✓ προσδιορισμός ιστικής ταυτότητας
ABO (Rh)
HLA τάξης I και II
- ✓ ανοσολογικός έλεγχος (απτόμενος νεφρικής λειτουργίας)



Ανοσολογικός έλεγχος και αξιολόγηση

κατά την μεταμόσχευση

Ανοσολογικός έλεγχος και αξιολόγηση κατά την μεταμόσχευση

- ✓ **ιστική συμβατότητα δότη-λήπτη:**
 - **απόλυτη ομοιότητα-ταυτότητα**
 - **ο μεγαλύτερος ή ο καταλληλότερος βαθμός συμβατότητας**
- ✓ **ύπαρξη ευαισθητοποίησης του λήπτη (PRA)**
- ✓ **ύπαρξη ευαισθητοποίησης του λήπτη έναντι των (διαφορετικών) ιστικών αντιγόνων του δότη (DSAs)**
- ✓ **HLA διασταύρωση (XM)**
- ✓ **ικανότητα και βαθμός ανοσολογικής απάντησης του λήπτη έναντι του συγκεκριμένου δότη/μοσχεύματος**

ABO αντιγονικό σύστημα ερυθροκυττάρων

DONOR	RECIPIENT			
	O	A	B	AB
O	Green	Green	Green	Green
A	Red	Green	Red	Green
B	Red	Red	Green	Green
AB	Red	Red	Red	Green



- ❖ σε όλες τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων
- ❖ φυσικά IgM → υπεροξεία απόρριψη
- ❖ απαιτείται ABO συμβατότητα χωρίς να σημαίνει ABO ταυτότητα

- **κατάργηση φραγμού ABO**
- σε ορισμένες περιπτώσεις
 - συγκεκριμένοι χειρισμοί (προσρόφηση ή πλασμαφαίρεση αντί -CD20 η σπληνεκτομή ανοσοκαταστολή αντιπηκτική αγωγή)

από

PRA, % τοξικότητα

σε

DSA

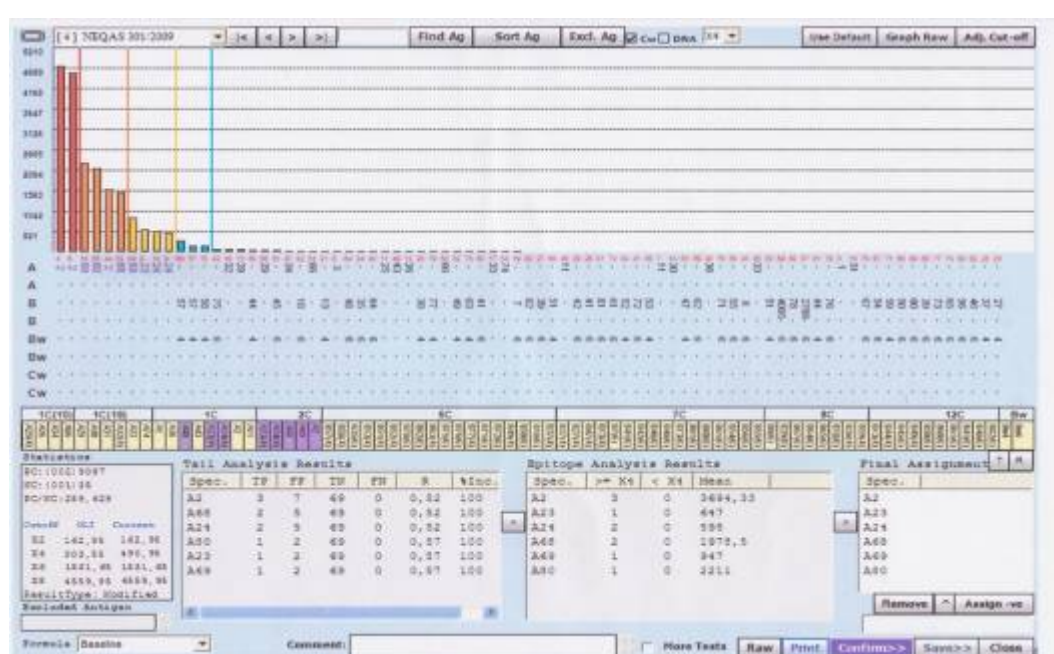
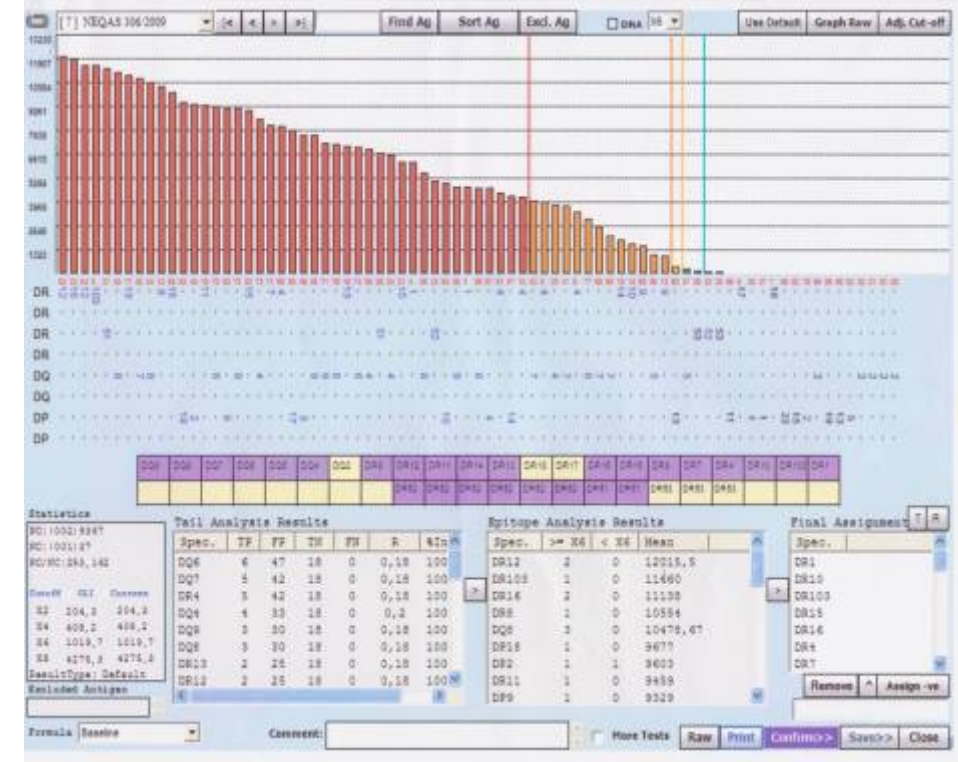
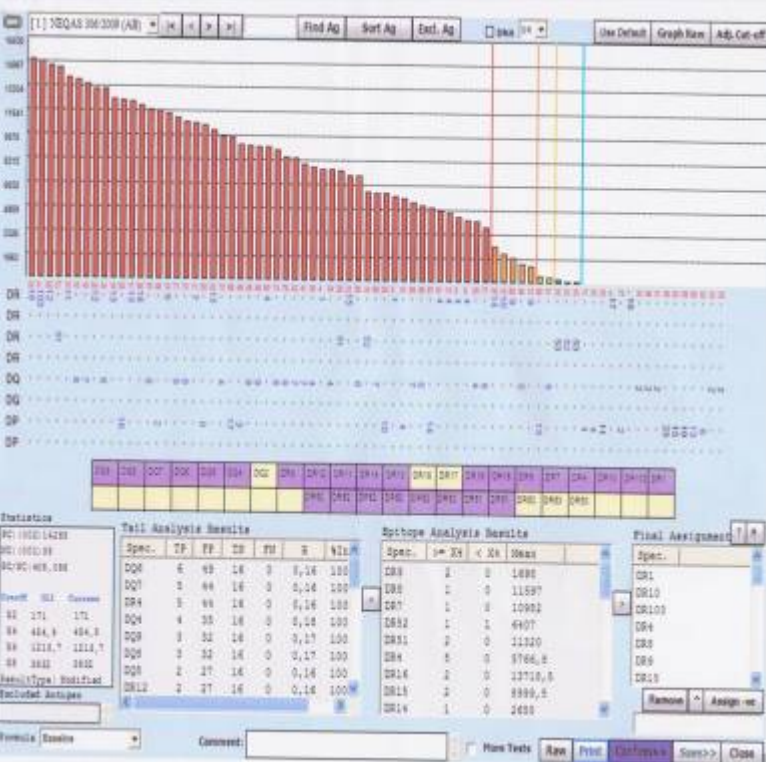
HLA DSAs

ανιχνευόμενα μόνο με SAFB (Luminex)

- μπορούν να αξιολογηθούν ως παράγων κινδύνου για πρόιμη απόρριψη και απότερη απώλεια μοσχεύματος
- δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση

- η ποσότητα των **HLA-DSAs**,
- η τάξη (HLA τάξης I ή II),
- η αιτία της ευαισθητοποίησης

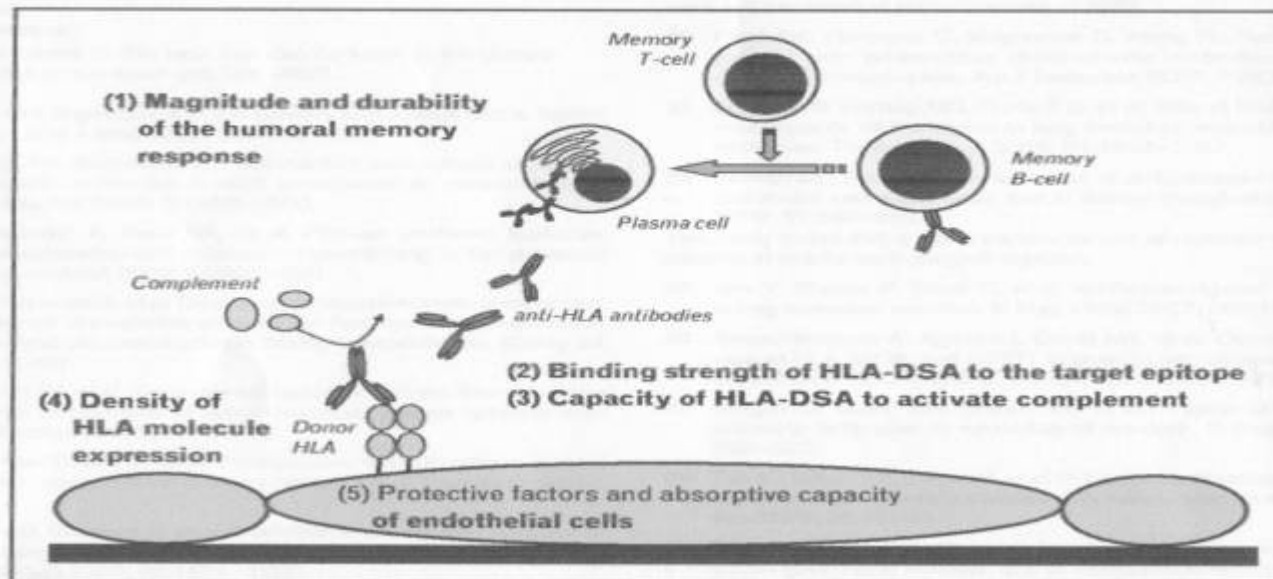
δεν φαίνεται ότι συσχετίζονται με την εμφάνιση ή την βαρύτητα της AMR (antibody mediated reaction)



Παθογενετικοί παράγοντες των HLA DSAs που επηρεάζουν την κλινική τους σημασία

- ❖ το μέγεθος και η διάρκεια της χυμικής απάντησης
- ❖ η ισχύς σύνδεσης των HLA-DSAs στον επίτοπο-στόχο
- ❖ η ικανότητα των HLA-DSAs να συνδέουν το C
- ❖ η ποσότητα των εκφραζόμενων HLA μορίων
- ❖ προστατευτικοί παράγοντες των κυττάρων στόχων

Potential pathogenic factors of donor-specific HLA antibodies that may influence their clinical impact



HLA συμβατότητα δότη - λήπτη

- HLA-DR άμεση επιβίωση
HLA-A,-B απώτερη επιβίωση
- HLA συμβατότητα **«ποσοτική»**
- HLA-DR συμβατότητα
HLA τάξης I(1) και HLA τάξης II(1)
- ειδικό πρόγραμμα για ηλικιωμένους λήπτες (Eurotrasplant)
- **HLA ποιοτική (α)συμβατότητα δότη-λήπτη**
 - επιτρεπτές ασυμβατότητες (permissible mismatches)
 - απαγορευτικοί συνδυασμοί (taboo combination)
 - ανοσογόνος ασυμβατότητα (immunogenic mismatches)
 - NIMA ασυμβατότητες
 - NIPA ασυμβατότητες
 - CREG συμβατότητα
 - ανταγωνιστικά πεπτίδια (agonistic peptides)
- **HLA συμβατότητα σε επίπεδο επιτόπων**
 - μειώνει την δημιουργία abs
 - βελτιώνει την επιβίωση του μεταμοσχευμένου οργάνου (νεφρού)
 - αυξάνει την διαθεσιμότητα των δοτών με καλύτερη συμβατότητα

HLA matchmaker

προβλέπει

τον σχηματισμό HLA αντισωμάτων

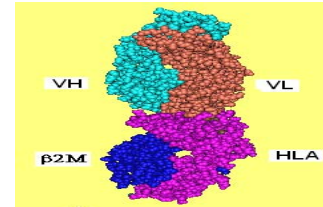
σε δεδομένη(ες)

HLA ασυμβατότητα(τες)

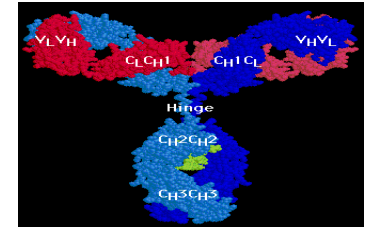
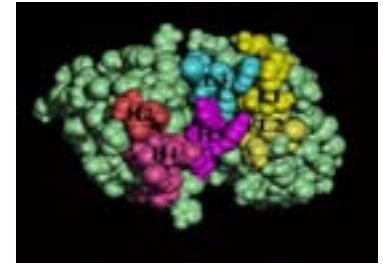
πρόγραμμα HLA matchmaker



Distance between 56G and 62Q is 11 Angstroms, sufficient for contact by two different CDRs



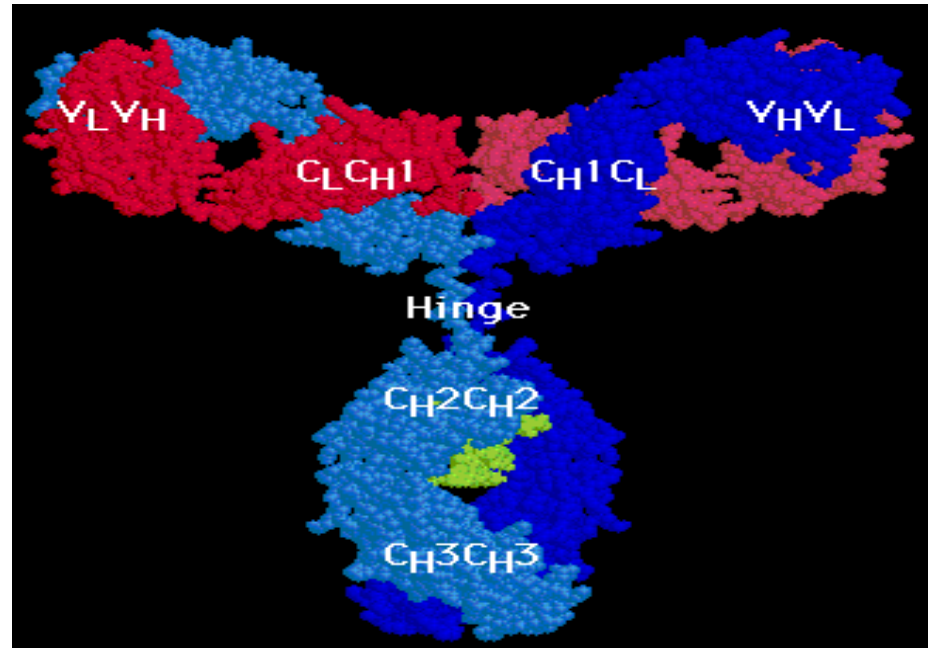
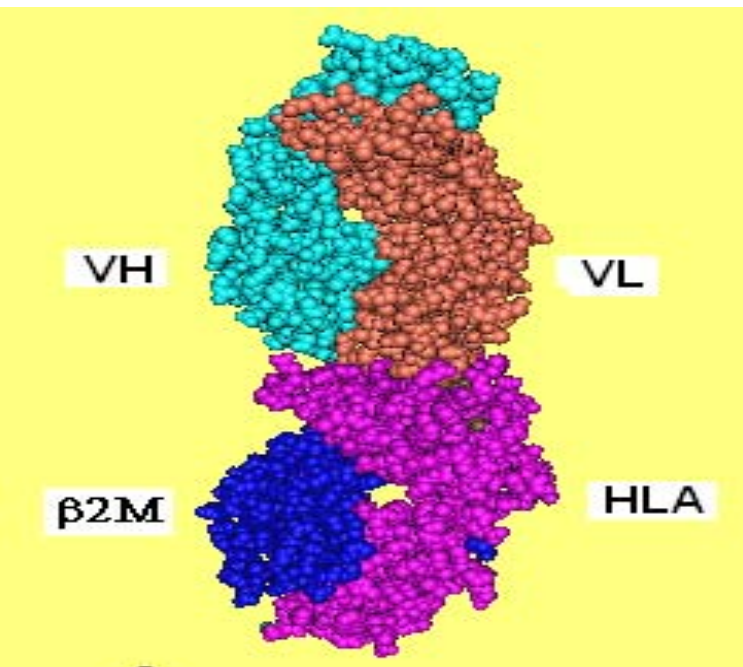
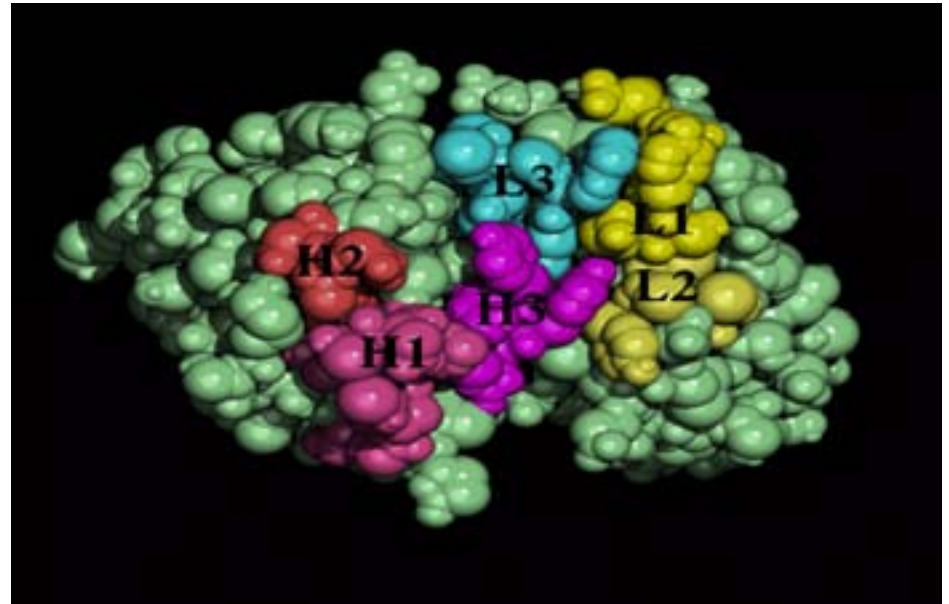
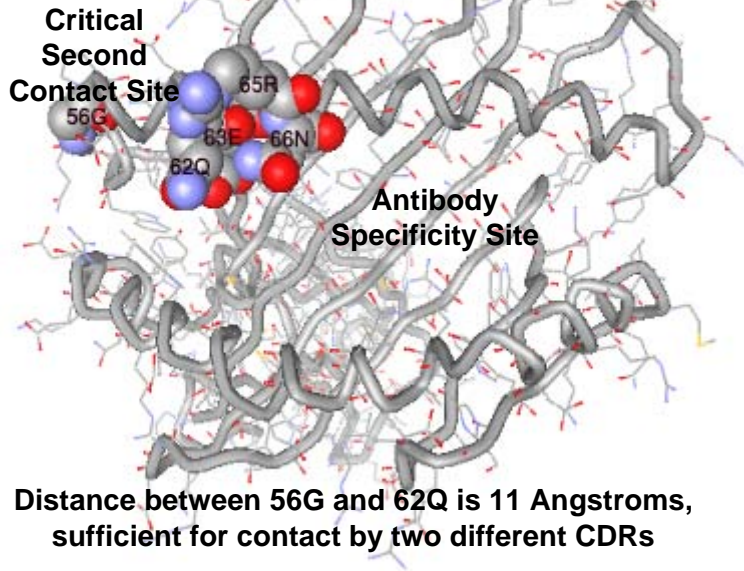
Locations of CDR loops on the Antibody Molecule



- HLA Matchmaker θεωρεί ότι **eplet** είναι η περιοχή - στοιχείο «κλειδί» ενός επιτόπου για την δημιουργία αντισώματος
- ασυμβατότητα σε ένα eplet μπορεί να δημιουργήσει ειδικά abs με **διαφορετικό τύπο δραστηριότητας**
- ένα αντίσωμα μπορεί να αντιδρά με **όλα** τα HLA αντιγόνα/μόρια που φέρουν ένα **δεδομένο eplet** το οποίο αντιδρά με το CDR του abs που καθορίζει την ειδικότητα του αντισώματος
- ένα **ζεύγος eplets** σε απόσταση 6-15 Å μεταξύ τους, το ένα eplet αντιδρά με το CDR που ορίζει την ειδικότητα και το άλλο eplet με ένα CDR κριτικό για την δημιουργία του αντισώματος
- **αντιγονική απάντηση σε HLA ασυμβατότητα** επηρεάζεται από τον αριθμό των ασύμβατων επιτόπων/ **eplets** από την ανοσογονικότητα των επιτόπων **eplets**

Locations of CDR loops on the Antibody Molecule

A*0301



Επιλογή δότη-λήπτη (ποιοτική)

- **αποδεκτές HLA ασυμβατότητες (acceptable mismatches):**
ασυμβατότητες Δ-Λ σε HLA έναντι των οποίων δεν σχηματίσθηκαν HLA αντισώματα. όλοι οι οροί του λήπτη (historical sera)
- **μη αποδεκτές HLA ασυμβατότητες (unacceptable mismatches):**
ασυμβατότητες Δ-Λ σε HLA έναντι των οποίων υπάρχουν προσχηματισμένα HLA αντισώματα στο λήπτη
- **αλγόριθμοι**, μέσω υπολογιστών (π.χ. HLA Matchmaker), βασίζονται σε αποδοχή ή αποκλεισμό δοτών με βάση την αξιολόγηση **επιτόπων ή eplets** επί των HLA μορίων του δότη και **την ειδικότητα των HLA αντισωμάτων** στον λήπτη



αναμονή των ενταγμένων στο σχετικό πρόγραμμα 6,6 μήνες (2008)
έναντι 25,2 μήνες (2008) των μη ενταγμένων

60% των υπερευαισθητοποιημένων ασθενών μεταμοσχεύονται
2 χρόνια μετά την ένταξή τους στο πρόγραμμα
έναντι

20% των ασθενών που ακλουθούν το κλασικό πρόγραμμα allocation μοσχευμάτων
στον ίδιο χρόνο αναμονής

πολύ καλή άμεση (2 χρόνια) και απότερη επιβίωση μοσχεύματος

Eplet-Based DR Compatibility

Patient									
Donor					Eplet	DRB1	DRB3/4/5	DQB1	DQA1
DR mismatch	DRB1	DRB3/4/5	DQB1	DQA1	Total	Eplets	Eplets	Eplets	Eplets
DR15	DRB1*1501	DRB5*0101	DQB1*0502	DQA1*0102					
DR18	DRB1*0302	DRB3*0101	DQB1*0402	DQA1*0401					
DR1	DRB1*0101	none	DQB1*0501	DQA1*0101	9	5	0	2	2
DR4	DRB1*0401	DRB4*0101	DQB1*0301	DQA1*0302	42	8	14	9	11
DR7	DRB1*0701	DRB4*0101	DQB1*0202	DQA1*0201	41	10	14	10	7
DR8	DRB1*0801	none	DQB1*0402	DQA1*0401	4	4	0	0	0
DR9	DRB1*0901	DRB4*0101	DQB1*0303	DQA1*0302	36	6	14	5	11
DR10	DRB1*1001	none	DQB1*0501	DQA1*0101	12	8	0	2	2
DR11	DRB1*1101	DRB3*0202	DQB1*0301	DQA1*0501	22	3	2	9	8
DR12	DRB1*1201	DRB3*0202	DQB1*0301	DQA1*0501	26	7	2	9	8
DR13	DRB1*1301	DRB3*0101	DQB1*0603	DQA1*0103	12	2	0	7	3
DR14	DRB1*1401	DRB3*0202	DQB1*0503	DQA1*0104	11	4	2	2	3
DR15 (self)	DRB1*1501	DRB5*0101	DQB1*0602	DQA1*0102	6	0	0	6	0
DR16	DRB1*1601	DRB5*0202	DQB1*0502	DQA1*0102	2	0	2	0	0
DR17	DRB1*0301	DRB3*0101	DQB1*0201	DQA1*0501	17	0	0	9	8
DR18 (self)	DRB1*0302	DRB3*0101	DQB1*0402	DQA1*0401	0	0	0	0	0

Ειδική ορολογική διασταύρωση Crossmatching-XM

- ✓ εξαιρετικής σημασίας
- ✓ προηγείται πάντα μιας μεταμόσχευσης
- ✓ ανιχνεύει την παρουσία στον ορό του λήπτη προσχηματισμένων αντισωμάτων έναντι των λεμφοκυττάρων του δότη που μπορεί να οδηγήσουν σε υπεροξεία απόρριψη
- ✓ RT και 37°C
- ✓ χωριστά για T και B λεμφοκύτταρα
- ✓ θετικό XM με T λεμφοκύτταρα: αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση
- ✓ θετικό XM με B λεμφοκύτταρα : αξιολογείται κατά περίπτωση (έχει σημασία στους ευαισθητοποιημένους και στους επαναμεταμοσχευόμενους ασθενείς
- ✓ ελέγχονται παλαιότεροι οροί (historical sera) και πρόσφατος ορός
- ✓ χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές (CDC, FC)
- ✓ **CDC θετικό XM → είναι απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση**

Ευκονικό HLA - XM

λαμβάνοντας υπ' όψιν τον έλεγχο των HLA αντισωμάτων με **SAFB**

η πρόβλεψη για ένα **θετικό XM** → ~ 95%

η πρόβλεψη για ένα **αρνητικό XM** → ~ 50%

έχει σημασία στην **ανταλλαγή οργάνων**

το πρόβλημα δεν είναι

πόσο καλά μπορούμε να προβλέψουμε ένα θετικό XM

αλλά

πόσο σωστά μπορούμε να προβλέψουμε ένα αρνητικό XM

Πιθανές ερμηνείες ασυμφωνίας FC-XM και εικονικού XM

FC-XM **θετικό**
κυττάρων
χωρίς κλινική σημασία

→ F C-XM
εικονικό XM **αρνητικό**

δέσμευση στην επιφάνεια των
ψευδώς θετικό → abs

εικονικό XM
ψευδώς **αρνητικό**

→

ατελής HLA τυποποίηση του Δότη
ή
απουσία HLA άλληλιον από το SAFB
panel

FC-XM **αρνητικό**
εικονικό XM **θετικό**

→ F C-XM
ψευδώς **αρνητικό**

→

FC-XM μικρότερη ευαισθησία
από ότι η SAFB τεχνική

αποδομημένων

εικονικό XM

ψευδώς **θετικό**

→

ανίχνευση abs έναντι

επιτόπων επί των SAFB, οι οποίοι
επίτοποι δεν ανταποκρίνονται
στους in vivo επίτοπους των
HLA μορίων

Χρησιμότητα εικονικού ΧΜ

- ✓ κατανομή (allocation) μοσχευμάτων
 - σύντομος χρόνος απόφασης
 - μικρός χρόνος ισχαιμίας
 - ιδιαίτερο όφελος για τους υπερευαίσθητοποιημένους ασθενείς
- ✓ απαιτείται ακριβής HLA τυποποίηση του δότη (τουλάχιστο σε ίδιο επίπεδο ακρίβειας προσδιορισμού HLA αντισωμάτων του λήπτη)
- ✓ εκτίμηση της πορείας του μοσχεύματος μεταμοσχευτικά

- ✓ σε 20% -30% των μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιήθηκαν με αρνητικό ΧΜ λεμφοκυττάρων, το μόσχευμα χάνεται τον 1^ο χρόνο
- ✓ 10% των περιπτώσεων C4d θετικό, δεν έδειξαν κυκλοφορούντα αντι-HLA αντισώματα → μη HLA abs υπεύθυνα για απόρριψη
- ✓ Terassaki P (2003) σε πτωματικές μεταμοσχεύσεις αναφέρει:
 - 18% απώλεια μοσχεύματος σε HLA παράγοντες
 - 38% απώλεια μοσχεύματος σε ανοσολογικούς μη HLA παράγοντες
 - 43% απώλεια μοσχεύματος σε μη ανοσολογικούς παράγοντες

Μη HLA abs συσχετιζόμενα με απόρριψη

	ειδικότητα	όργανο	τύπος απόρριψης
AECA	-έναντι Vimentin	καρδιά, νεφρός	οξεία
	-έναντι dermin	καρδιά, νεφρός	οξεία
	-έναντι MICA	νεφρός	χρόνια, οξεία/ πρόιμη απώλεια
	-έναντι πρωτεΐνης 100KD	νεφρός	υπεροξεία
AECA	-μονοκυτταρικά abs (HMA-1, HMA-2)	νεφρός	υπεροξεία
	-ειδικά του ιστού abs-agrin	νεφρός	χρόνια
	-abs έναντι AT1 υποδοχέα της ATII	νεφρός	υπεροξεία

Anti-Endothelial Cell Antibodies-AECA

Μη HLA πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με απόρριψη

ειδικότητα	όργανο	τύπος απόρριψης
➤ ειδική των αιμοπεταλίων HPA-5b INF- γ , IL-10	νεφρός	αγγειακή πρόιμη
➤ TNF- α	νεφρός	αγγειακή, όψιμη καθυστ. λειτ. μοσχευμ.
➤ CCR2 και CCR5	νεφρός	οξεία

Μη HLA πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με απόρριψη

ειδικότητα	όργανο	τύπος απόρριψης
✓ anti-LSEC abs (Liver Sinusoidal Endothelial Cells)	ήπαρ	οξεία
✓ anti- BEC abs (Biliary Epithelial Cells)	ήπαρ	χολαγγειίτιδα
✓ anti SMA (Smooth Muscle Antibodies)	ήπαρ	οξεία, χρόνια
✓ ANA (anti nuclear antibodies)	ήπαρ	οξεία, χρόνια

Τρόποι δράσης μη-HLA αντισωμάτων (I)

προφλεγμονώδεις φαινότυποι

- δημιουργούν ένα φαινότυπο ECs ο οποίος διευκολύνει την εξαγγείωση λευκών αιμοσφαιρίων
- επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης [P-selectin (CD 62 E/P), VCAM-1 (CD106), ICAM-1 (CD54)]
- επάγουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (IL-1b, TNF-α, IL-18)
- διευκολύνουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων

ενίσχυση κυτταρικής ανοσίας

- LSEC εκκρίνουν TGF-b → ↓ ενεργοποίηση των T anti LSEC abs → ↓ TGF-b → ↓ T εξαρτώμενες απαντήσεις

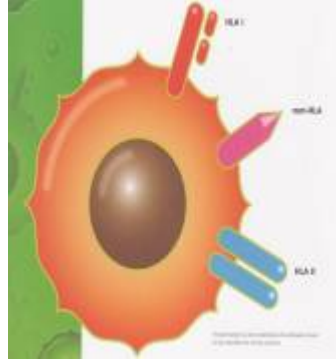
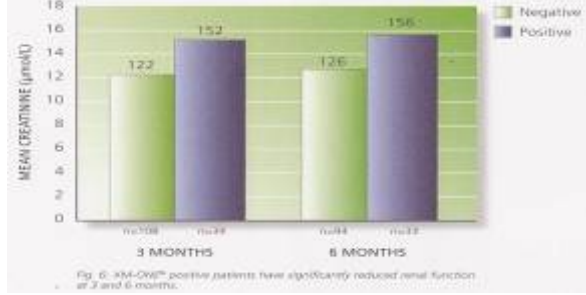
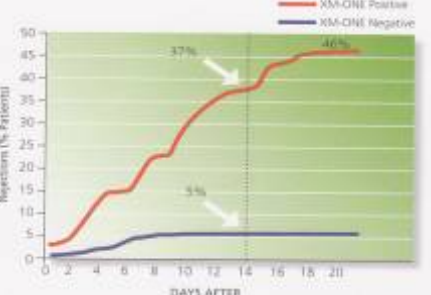
Τρόποι δράσης μη-HLA αντισωμάτων (II)

προθρομβωτικοί φαινότυποι

- **anti-MICA** → ενεργοποιούν νεφρικά EC και επάγουν προθρομβωτικά φαινόμενα

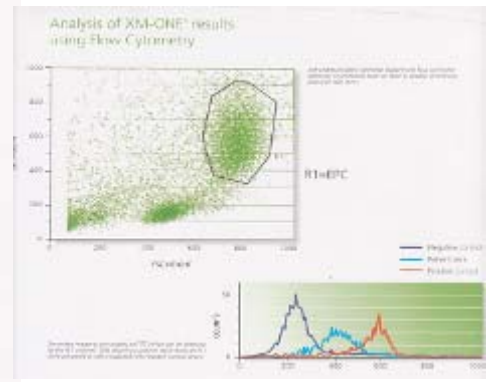
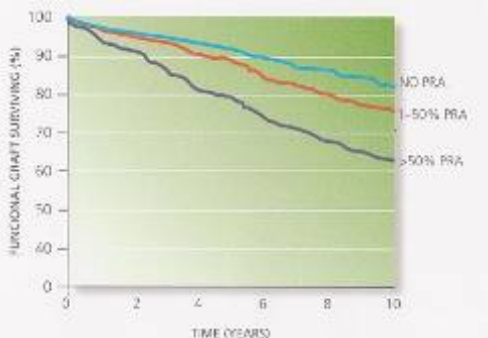
μορφολογικές αλλαγές

- **anti LSEC** → συνδέονται επί των ενδοθηλιακών κυττάρων → μεταμόρφωση των LSEC σε αγγειακού τύπου ενδοθήλιο → απόρριψη
- **μη HLA abs** - απόπτωση
 - μορφολογικές αλλαγές κυττάρων
 - αλλαγές κινητικότητας κυττάρων
 - ανακατανομή κυττάρων
 - αλλαγή της διαπερατότητας των EC



Ανίχνευση μη-HLA αντισωμάτων

- δύσκολη και για τα περισσότερα μακράν της κλινικής πράξης
- FC, Elisa, SPADS ή SAFB μέθοδοι προσφέρονται
- μόνο MICA αντισώματα ανιχνεύονται στην καθημερινή πράξη



Το αποτέλεσμα του XM δεν είναι

«άσπρο»

«μαύρο»

έτσι πλέον μετακινούμαστε

από

ναι μεταμόσχευση – **όχι** μεταμόσχευση

σε

βαθμούς επικινδυνότητας

στη μεταμόσχευση

προφανώς όταν δεν υπάρχουν DSAs → μικρός κίνδυνος

όταν υπάρχουν ↑ DSAs → μεγάλος κίνδυνος

υπάρχει όμως και η «γκρίζα ζώνη»

**ανοσολογικός έλεγχος του λήπτη
μετά την μεταμόσχευση**

έλεγχος εμφάνισης DSAs

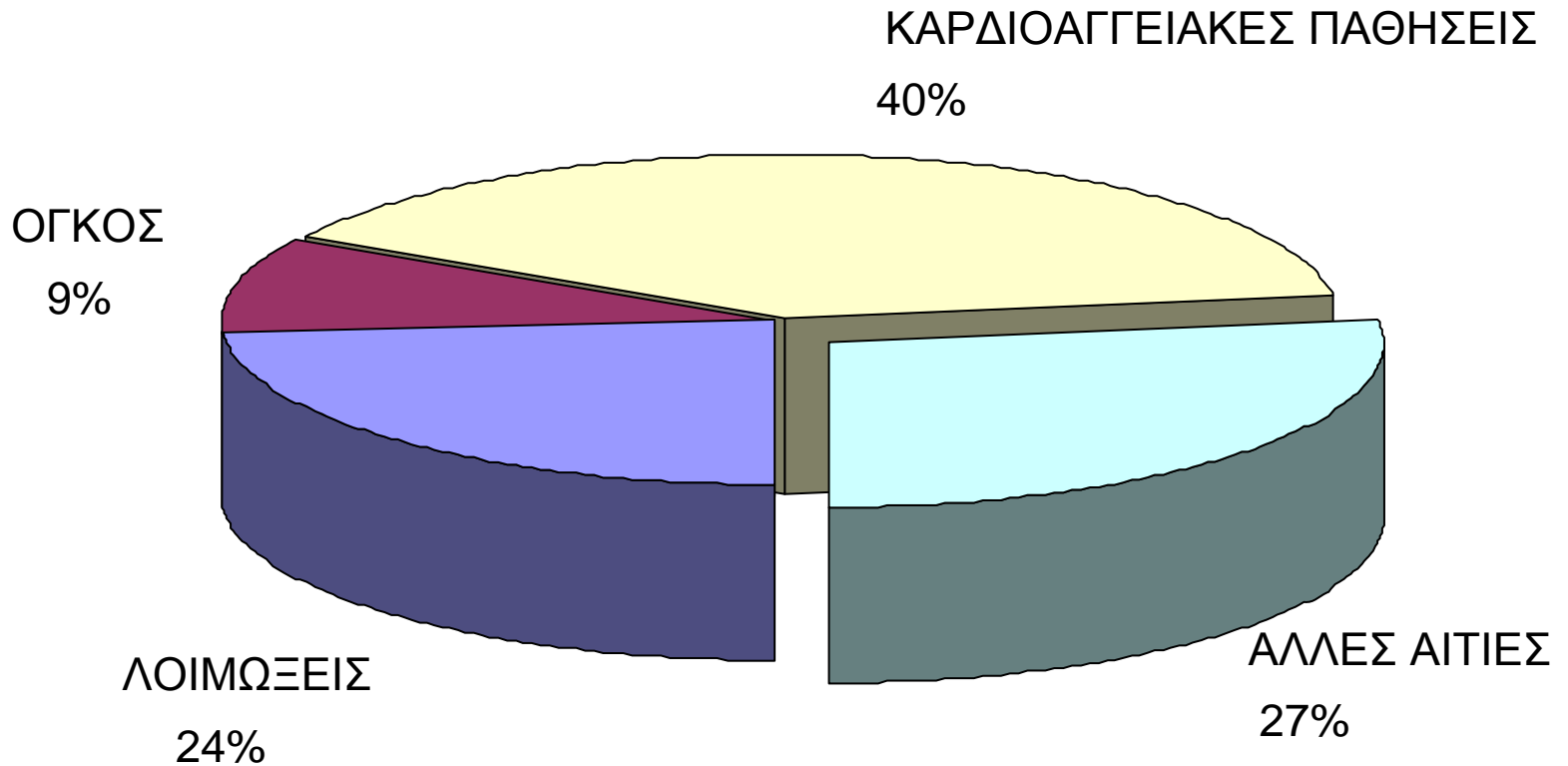
HLA DSAs

non HLA DSAs

Tregs

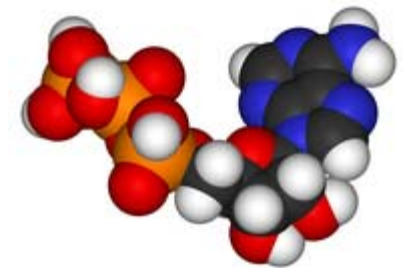
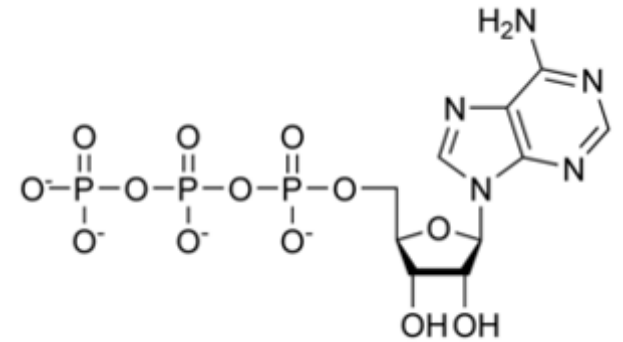
- για την **ενεργοποίηση** τους **απαιτείται** TcR εξαρτώμενη αναγνώριση
- για την **λειτουργία** τους **δεν απαιτείται** TcR εξαρτώμενη συνεργασία
- **ανευρίσκονται** στους ιστούς που φλεγμαίνουν στην **περιοχή απόρριψης του μοσχεύματος**, στους **επιχώριους λεμφαδένες** και στον **σπλήνα**
- η προσέλκυση Foxp3+ Tregs ~~κυττάρων στους ιστούς του μοσχεύματος εξαρτάται από την ύπαρξη ειδικών υποδοχέων, όπως CCR4 και CCL22~~
- **επίπεδα FOXP3 mRNA σε κύτταρα ιζήματος ούρων σε επεισόδια οξείας απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος αποτελούν προγνωστικό δείκτη**
↑ επίπεδα FOXP3 mRNA συσχετίστηκαν:
 - με αναστρέψιμη οξεία απόρριψη
(90% ευαισθησία, 73% ειδικότητα)
 - καλή πορεία της μεταμόσχευσης

ΑΙΤΙΕΣ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΝΕΦΡΟΥ

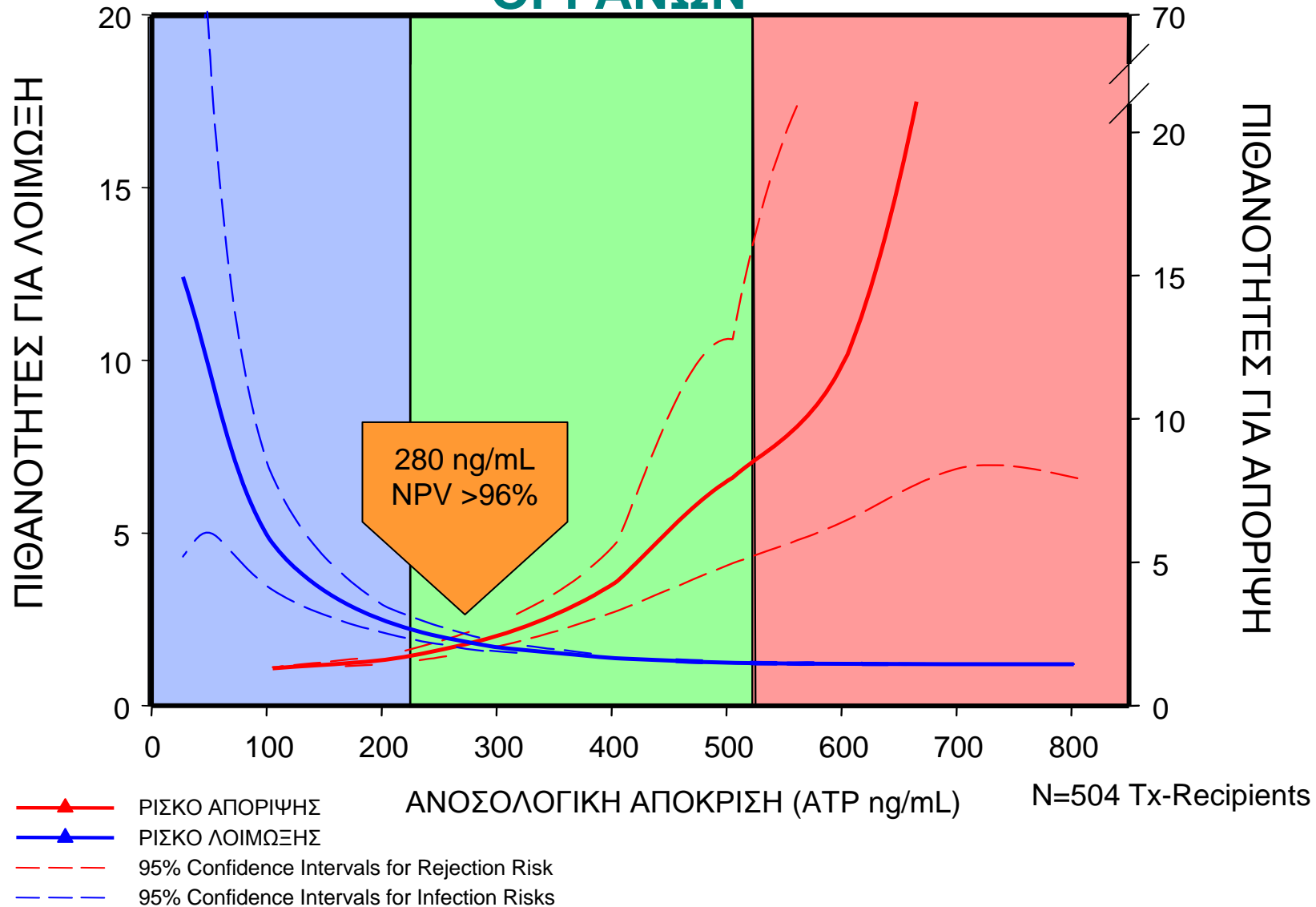


Adenosine 5'-triphosphate ATP

Adenosine 5'-triphosphate (ATP) είναι ένα πολυλειτουργικό νουκλεοτίδιο γνωστό και ως "μοριακό νόμισμα" στην ενδοκυτταρική μεταφορά ενέργειας. Σε αυτόν τον ρόλο του μεταφέρει χημική ενέργεια μέσα στα κύτταρα. Επίσης ενσωματώνεται σε νουκλεονικά οξέα από πολυμεράσες στην διαδικασία της μεταγραφής του DNA. Πολλές άλλες λειτουργίες



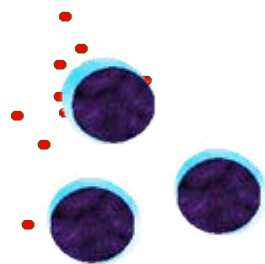
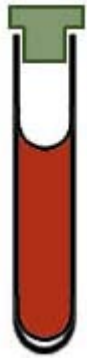
ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΑΠΟΡΙΨΗ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟΥΣ ΛΗΠΤΕΣ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ



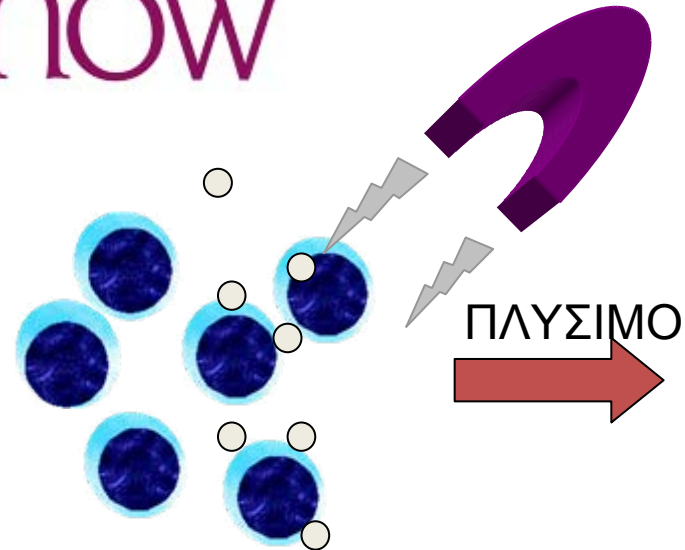
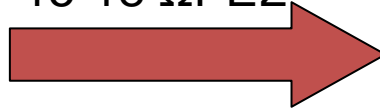
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ (ATP ng/mL)

N=504 Tx-Recipients

Immuknow™



ΕΠΩΑΣΗ
15-18 ΩΡΕΣ



ΠΛΥΣΙΜΟ



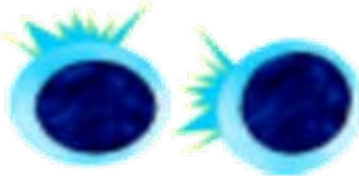
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕ/ΡΗΑ

ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ
ΤΩΝ CD4 ΚΥΤΤΑΡΩΝ.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗ
ΡΙΟ

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ
ΑΤΡ

ΑΤΡ ΑΤΡ ΑΤΡ



ΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΓΙΑ
ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΑΤΡ



ΜΕΤΡΗΣ ΟΠΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Αυτοάνοσες διαδικασίες – αντιδράσεις

αναπτύσσονται σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος
με μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος

π.χ.

- ✓ αντισώματα έναντι agrin (πρωτεογλυκάνη της βασικής μεμβράνης του σπειράματος) βρέθηκε στο 44% των ασθενών με σπειροματονεφρίτιδα του μοσχεύματος
- ✓ αντισώματα έναντι μυοσίνης βρέθηκαν σε χρόνια απόρριψη καρδιακού μοσχεύματος
- ✓ αντισώματα έναντι κολλαγόνου V βρέθηκαν σε λήπτες πνευμονικού μοσχεύματος
- ✓ αντισώματα έναντι megalin (νεφρική πρωτεΐνη) σε χρόνια απόρριψη νεφρικού μοσχεύματος

Λήπτης				Δότης		Λήπτης M.M.
	εισαγωγή στη λίστα	αναμονή	εμφάνιση δότη/επιλογ ή		σπουδαιότη τα	
ABO	+			+	+++	
HLA	+			+	++	
anti-HLAabs	+	+	+		++	+
anti-non HLA abs	+	+	+		+	+
anti DSAs			+		+++	+
sCD30	+	+	+		++	+
ανοσοφαινότυπος	+		+		σημείο αναφοράς	
αυτοαντισώματα	+		+		σημείο αναφοράς	
XM-T			+		++++	
XM-B			+		++++ (;)	
εικονικό XM					+++	
κυτταροτοξικότητα						+
ενδοκ. ILs						+
T regs						+
ATP						+
αυτοανοσία						+

- ❖ 10% των ασθενών σε λίστα αναμονής για μόσχευμα πεθαίνουν κάθε χρόνο (USA)
- ❖ χαμηλός τίτλος αντισωμάτων με αβέβαιη κλινική σημασία πρέπει να αποτρέπουν τη μεταμόσχευση;
- ❖ αποδεκτές/μη αποδεκτές HLA ασυμβατότητες
- ❖ όλοι οι εμπλεκόμενοι στη μεταμόσχευση να συνειδητοποιήσουν ότι υπάρχει ένας βαθμός αβεβαιότητας στην όλη διαδικασία της αξιολόγησης του εργαστηριακού ελέγχου και για ορισμένες παραμέτρους δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί με βεβαιότητα **(τίποτα δεν είναι απόλυτο σε αυτόν τον κόσμο)**

**ο έλεγχος των μεταμοσχευμένων
τουλάχιστον 1 φορά το χρόνο
εφ' όρου ζωής
(τουλάχιστον για 15 χρόνια)**



**ανοσολογικοί κανόνες και χειρισμοί
διαφέρουν
ανάλογα με το είδος του οργάνου
που θα μεταμοσχευθεί ή μεταμοσχεύθηκε**



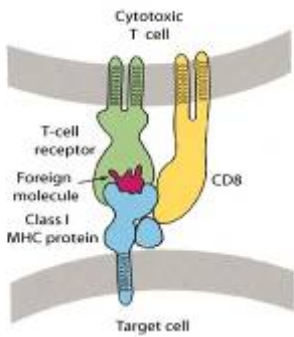
- υψηλός βαθμός HLA Ιστοσυμβατότητας θυσιάστηκε στο βωμό της άμεσης χρησιμοποίησης του μοσχεύματος του μικρού χρόνου ισχαιμίας της συντόμευσης του χρόνου αιμοκάθαρσης
- κλασική ανοσοκαταστολή επηρεάζει την κυτταρική απόρριψη και πολύ λιγότερο την χυμική
- IV Igs και αντί-CD20 μονοκλωνικά μένουν να δοκιμασθούν σε βάθος χρόνου
- επαναμεταμόσχευση: 1/5 υποψήφιους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (USA, UNOS, 2006)
- αποφυγή 2^{ου} , 3^{ου} ,4^{ου} μοσχεύματος με ασυμβατότητες προηγηθέντος-ντων μοσχεύματος - ων
- μεταμόσχευση με αρνητικό ΧΜ παρά το υψηλό % PRA

- έχει εδραιωθεί η σπουδαιότητα της HLA συμβατότητας Δ-Λ
- έχει στραφεί η προσοχή στις HLA ασυμβατότητες που δεν ευαισθητοποιούν τον λήπτη μοσχεύματος
- έχει επεκταθεί το ενδιαφέρον πέραν του HLA συστήματος
- έχουν εντοπισθεί ανοσολογικοί μηχανισμοί ειδικής και μη ειδικής ανοσιακής απάντησης με εξαιρετική σημασία στη μεταμόσχευση
- έχουν περιγραφεί μη ανοσολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στην απόρριψη μοσχεύματος
- η νέα τεχνολογία έχει προσφέρει τα μέγιστα στην προσπάθεια ασφαλούς επιλογής δότη-λήπτη, στην ταχεία διερεύνηση πρόβλεψης της απόρριψης και στην επιλογή και παρακολούθηση των θεραπευτικών σχημάτων

απαιτείται:

- **συνεργασία ιατρικών ειδικοτήτων –επιστημόνων**
- **παρακολούθηση και εφαρμογή των εξελίξεων**
- **τυποποίηση τεχνικών**
- **συμμετοχή σε ΕΡΤ σχήματα**
- **πιστοποίηση λειτουργίας των Τμημάτων (ISO, Accreditation)**
- **κοινά πρωτόκολλα**
- **κεντρικός σχεδιασμός (ΕΟΜ, Υπουργείο)**
- **στελέχωση και χρηματοδότηση των υπεύθυνων Τμημάτων**
- **νομική κατοχύρωση -κάλυψη**

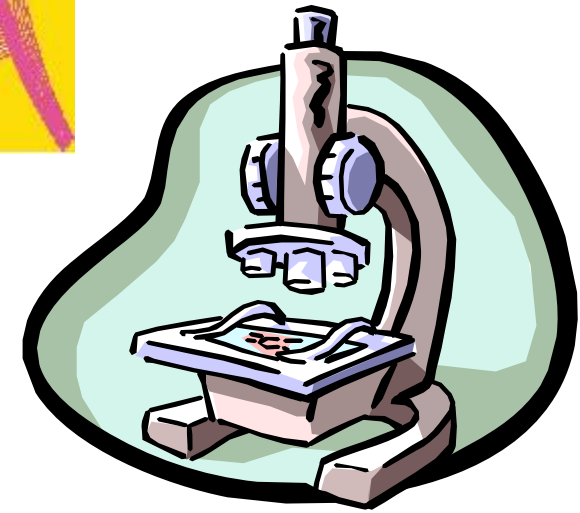




ανάγκη κοινής συναίνεσης

“listen for consensus”

- στην οικογένεια της Ιστοσυμβατότητας
- στην οικογένεια της Ανοσολογίας των Μεταμοσχεύσεων
- στην οικογένεια των Μεταμοσχεύσεων



...σας ευχαριστώ!!

Την αχτίδα που μας στέλνει ο ήλιος, καθώς
χάνεται,
ας την κάνουμε ΕΛΠΙΔΑ.....»

Νίνα Κοκκαλίδου-Ναχιμία