

ЗНАЧЕНИЕ НА HLA СИСТЕМАТА ПРИ КРЪВОПРЕЛИВАНЕ; ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ И ТЪКАНИ И БРЕМЕНОСТ

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм



ГКТС

- Генетична организация
- HLA антигени
- Роля на ГКТС в имунния отговор
- Роля на ГКТС при някои болести

ГКТС



- ❖ **Медико-биологично значение при:**
- ❖ **Бременност**
- ❖ **Болести**
- ❖ **Трансплантации на органи и тъкани**
- ❖ **Популационно-генетични проучвания**
- ❖ **Съдебно-медицинско изследване**

Биологична роля на ГКГС (МНС)

- ❖ HLA клас I и клас II молекулите играят важна роля в имунологичното разграничаване на “свое” и “несвое”, в контрола и взаимодействието между различните популации лимфоцити, отговорни за генерирането на имуен отговор.
- ❖ Основната им функция е да представят антигените на T- лимфоцитите, т.е. те са антиген-представящи МНС молекули.
- ❖ T-лимфоцитите формират клетъчния имуен отговор и са основните клетки, които предпазват организма от вируси и много други патогени. Те експресират на повърхността си имуноглобулиноподобна молекула, наречена T-клетъчен рецептор (TCR).
- ❖ TCR не разпознава антигена директно, а извършва това разпознаване само когато е свързан с молекули, кодирани от гени в МНС - т.н. феномен на МНС-ограничено разпознаване на антигените (MHC restriction), описан от Zinkernagel и Doherty
- ❖ T-клетъчният рецептор (TCR) подобно
- ❖ на B-клетъчния рецептор, има две отделни области, кодирани от отделни генни сегменти- константна и вариабилна
- ❖ МНС клас I и клас II молекулите, T- клетъчният рецептор, антителата и CD4 - и CD8 -T клетъчните рецептори принадлежат към “имуноглобулиновата суперфамилия”

Роля на ГКТС за на автоимунен отговор

- ❖ Главните генетични фактори, които контролират нормалния имунен отговор, играят роля и в автоимунитета и влияят върху имунния отговор към инфекциозни агенти, които отключват автоимунитет:
 - ❖ гени, кодиращи тъканносъвместими антигени
 - ❖ Т клетъчни рецептори
 - ❖ имуноглобулини
 - ❖ различни разтворими фактори

Роля на ГКТС за на автоимунен отговор

- Възможностите за появата на автоимунен отговор, зависещ от МНС, са свързани с:
 - ▶ ролята на HLA гените за предраз-положението към автоимунни болести
 - ▶ ролята на дефекти в експресията на МНС молекулите.

Роля на ГКТС при някои болести

- Механизми на HLA асоциациите с болести
 - ❖ рецепторна хипотеза
 - ❖ хипотеза за молекулярната мимикрия на микроорганизмите
 - ❖ хипотеза за ролята на гените на имунния отговор
 - ❖ хипотеза за ролята на не-HLA гените в МНС
 - ❖ хипотеза за “промененото свое” и модел на “двойното разпознаване”

Хипотеза за ролята на не-HLA гените в ГКТС

- В ГКТС са представени и много гени, които са допълнителни и не кодират HLA антигени. Някои от тях вече са добре характеризирани и включват гени, които кодират протеини с очевидно практическо значение. Те включват гени в клас III областта, кодиращи компонентите на комплемента- C2, C4 и фактор В, тумор некрозис фактор (TNF) и главния протеин на топлинния шок (hsp70). Пример за аутоимунно заболяване, свързано с тотален дефицит на C2 и C4, е системният лупус еритематозус.

Хипотези за “промененото свое” и модел на “двойното разпознаване”

- С хипотезите за “промененото свое”(altered self-single recognition) и модела на “двойното разпознаване”(dual recognition) се обяснява фундаменталната роля на клетъчно-медиирания имунитет към вируси. Според хипотезата за “променено свое” вирусният антиген се свързва в комплекс с тъканно-съвместимите структури, в резултат на което имунният отговор е насочен не само срещу външния агент, но и срещу комплекса му с тъканно-съвместимите антигени

Основни характеристики на HLA асоциацията с болести

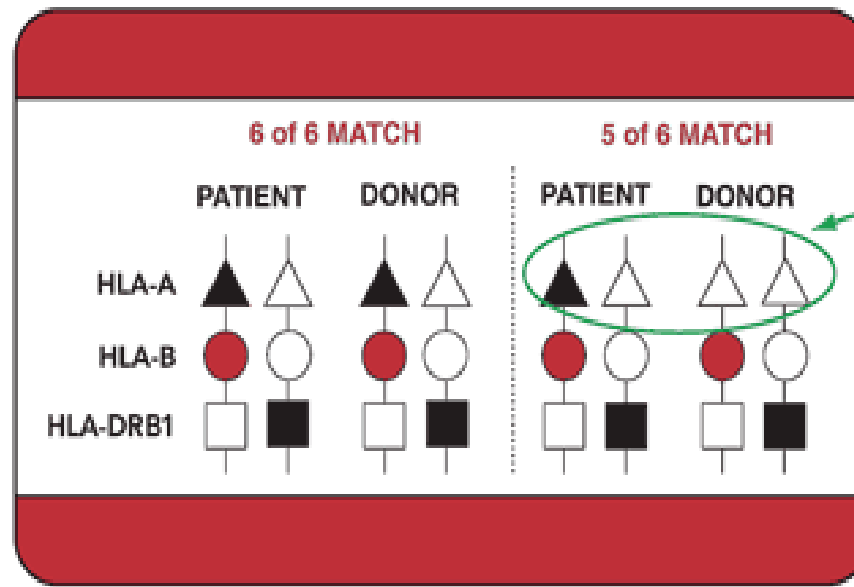
- ❖ неизвестен етиологичен агент
- ❖ мултифакторни
- ❖ неизвестна патогенеза
- ❖ тенденция към наследственост
- ❖ слаба пенетрантност
- ❖ имунологични промени
- ❖ субакутно или остро протичане

HLA И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ОРГАНИ И ТЪКАНИ

- ❖ Една от основните функции на HLA системата е ролята ѝ при трансплантации на органи и тъкани и при кръвопреливания
- ❖ Основен принцип при подбора на двойката дарител-приемател при трансплантации е максимална тъканна съвместимост, определена чрез HLA типизиране



Изисквания за HLA съвместимост при трансплантация



ИМУНОЛОГИЧЕН ПОДБОР ПО HLA СИСТЕМАТА МЕЖДУ ДАРИТЕЛ И ПРИЕМАТЕЛ

- ❖ Трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце
- ❖ Трансплантация на костен мозък
- ❖ Масивни и многократни кръвопреливания
- ❖ Трансфузия на тромбоцитен концентрат
- ❖ Трансплантация на замразена кожна присадка
- ❖ Трансплантация на замразена кост
- ❖ Присаждане на роговица при перфоративна кератопластика

ПЪРВА АЛОГЕННА HSCT В БЪЛГАРИЯ

Диагноза	Име	Години	Родство	HLA-A*	HLA-B*	HLA-Cw*	HLA-DRB1*	HLA-DRB*
ALL <u>CR</u>	П.Ц. В.	13	реципиент	01	18	05	15	5
				01	44	07	12	3
	В.Ц. В.	15	сестра	01	18	05	15	5
				01	44	07	12	3

HLA съвместимост между родствени донори и реципиенти

<i>Родствени донори</i>	<i>%</i>
Идентични сиблинги	35.06
Идентични родители	1.18
Полуидентични сиблинги	41.18
Полуидентични родители	85.88

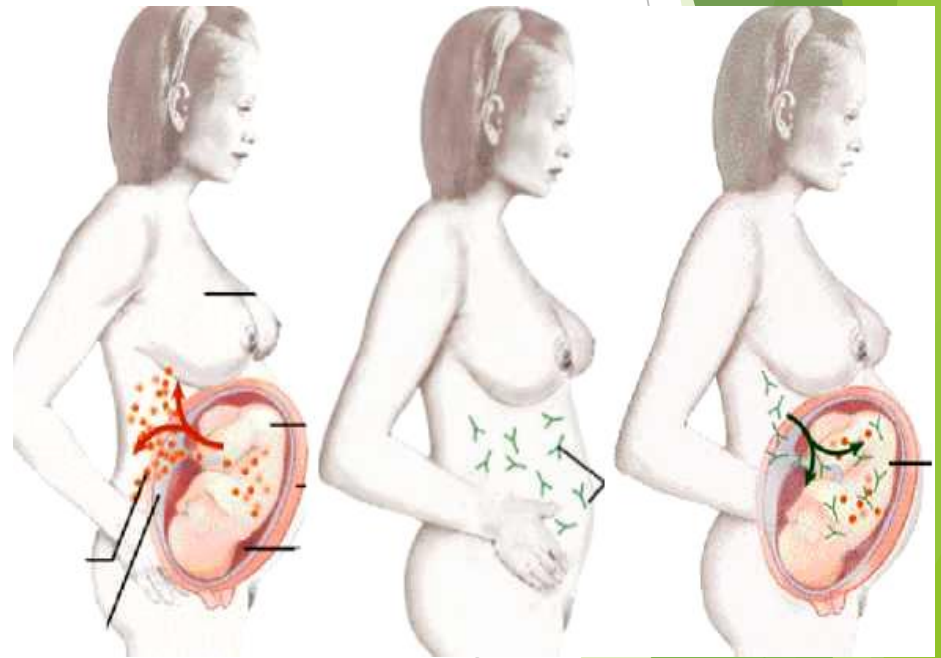
НЛА И БРЕМЕННОСТ

- ❖ От имунологичен аспект бременността е единственият естествен модел за изучаване на някои страни на трансплантационния имунитет. Нормалната бременност представлява добре толерирана тъканна присадка



ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ НЛА АЛОИМУНИЗАЦИЯ И БРЕМЕННОСТ

- ▶ По подобие на ABO и Rh алоимунизация, ако плодът притежава някои HLA маркери, унаследени от бащата и липсващи у майката, у нея се образуват специфични HLA алоантитела



ОСНОВНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ НЛА АЛОИМУНИЗАЦИЯ И БРЕМЕННОСТ

- ❖ Влиянието на антителата върху хода на бременността - спонтанни аборти, преждевременни раждания и пр.
- ❖ Влияние на антителата върху новороденото - преходно намаление на белите кръвни клетки на плода и пр.



HLA И СЪДЕБНОМЕДИЦИНСКО ИЗСЛЕДВАНЕ НА БАЩИНСТВО

- ❖ Изключителното многообразие на HLA маркерите, което създава големи трудности при намиране на еднакви лица при клиничната трансплантация, я прави особено ценна при изследванията за изключване на бащинство в съдебната медицина (при тези маркери са възможни повече от 300 милиона генетични комбинации)

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

Д-Л Жанина Йорданова Иванова дм

