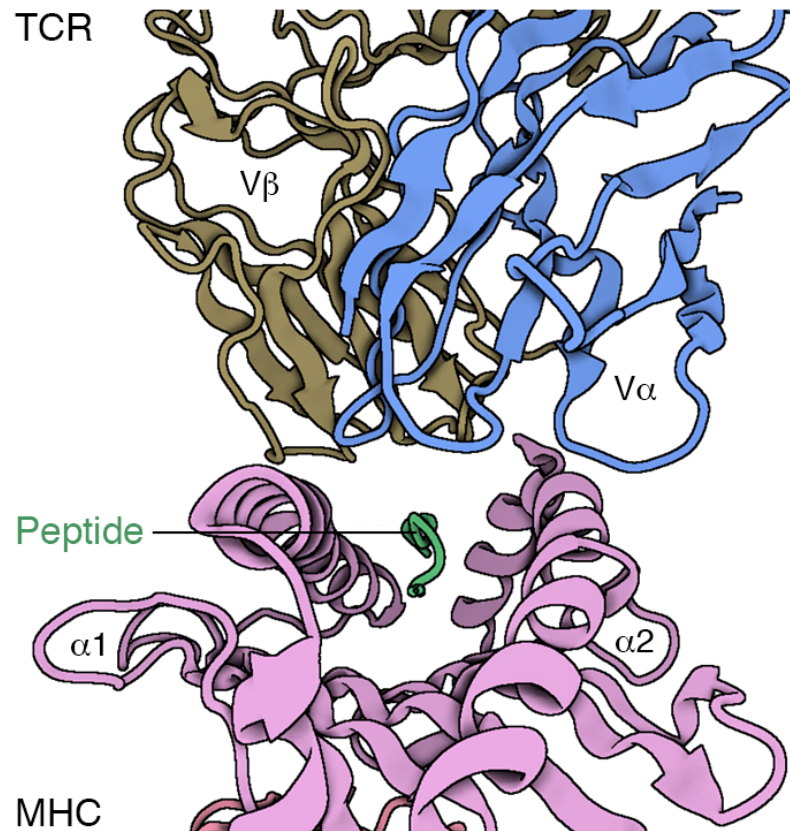


Interazione fra TCR e complesso fra MHC allogenico e peptide

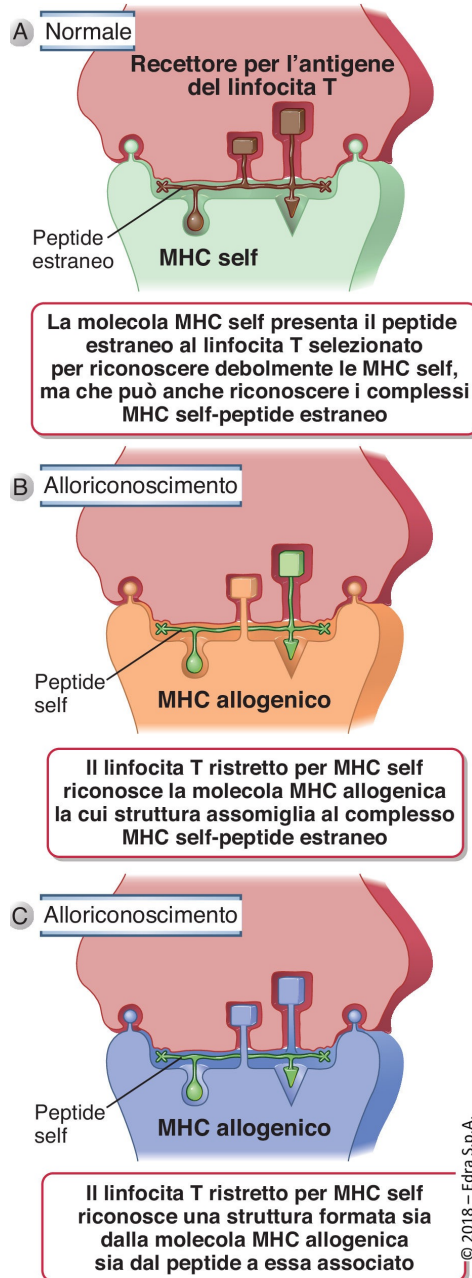
B



L'analisi cristallografica del complesso TCR con MHC allogenico+peptide ha dimostrato che il TCR interagisce con residui aminoacidici presenti sulla molecola MHC allogenica e sul peptide associato.

Nel riconoscimento diretto delle molecole MHC allogeniche il peptide è generalmente un peptide autologo presentato da molecole MHC non autologhe.

Basi molecolari del riconoscimento diretto delle molecole MHC allogeniche

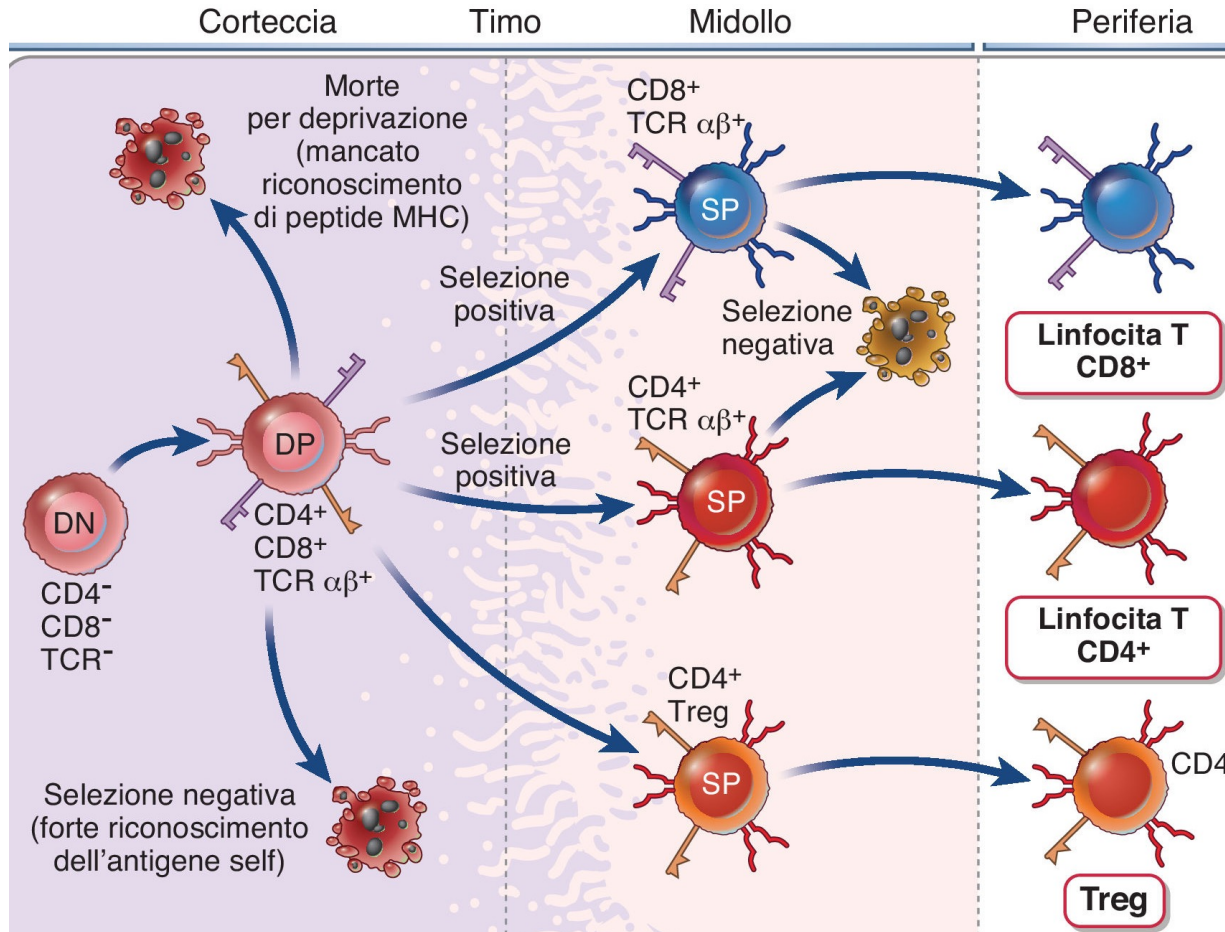


Lo studio del contributo del peptide nel riconoscimento delle molecole MHC allogeniche ha dimostrato che:

Per certi cloni T è la molecola MHC allogenica del complesso MHC+peptide da sola ad essere il bersaglio maggiore dell'alloriconoscimento (high density model)

Per altri cloni è il complesso MHC+peptide ad essere il bersaglio dell'alloriconoscimento (multiple binary complex model) .

I processi di selezione positiva e negativa nel timo permettono lo sviluppo dei linfociti T i cui TCR legano con bassa affinità l'MHC self

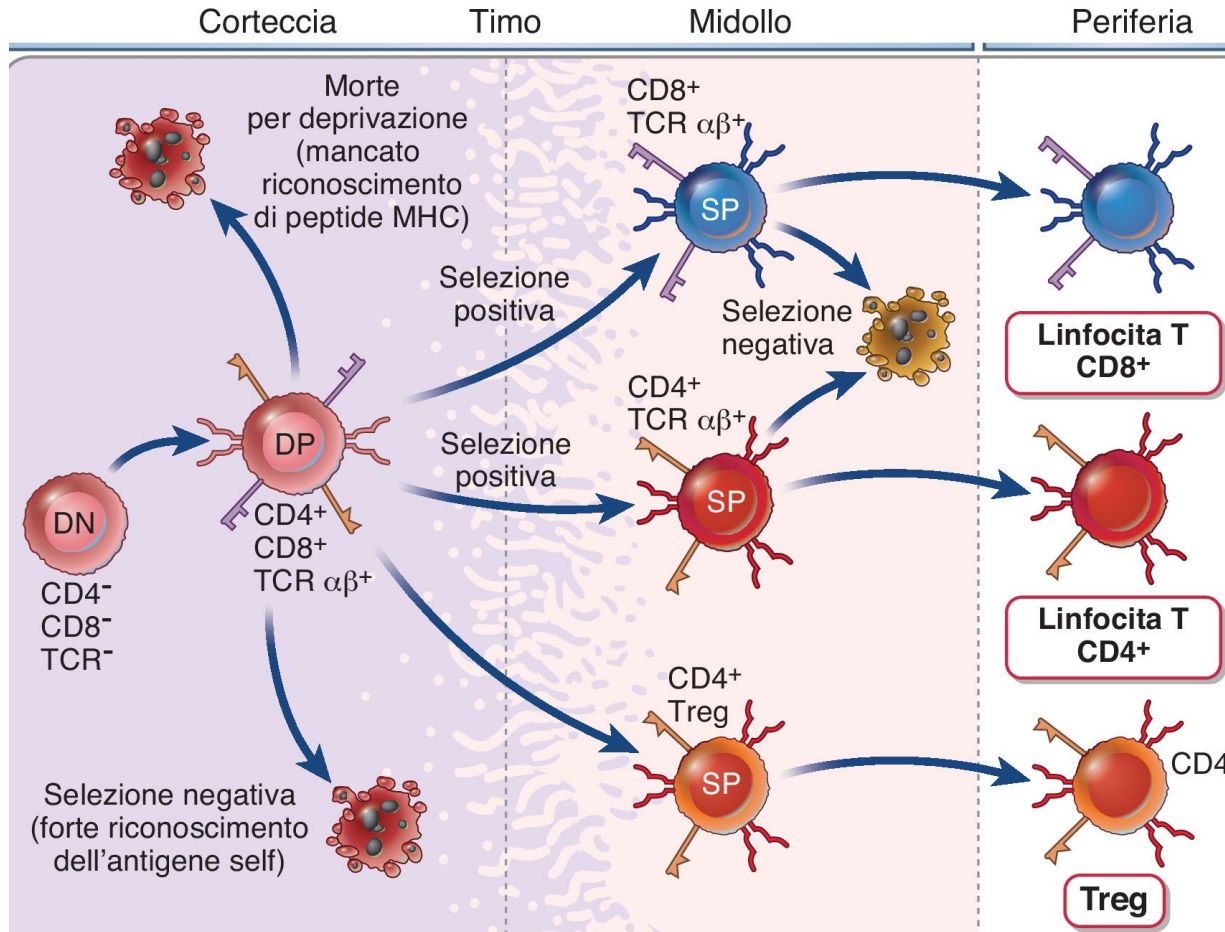


Perché il nostro repertorio T presenta linfociti T alloreattivi?

I timociti doppi positivi CD4⁺, CD8⁺, TCRα/β⁺ vanno incontro a selezione nella zona corticale del timo.

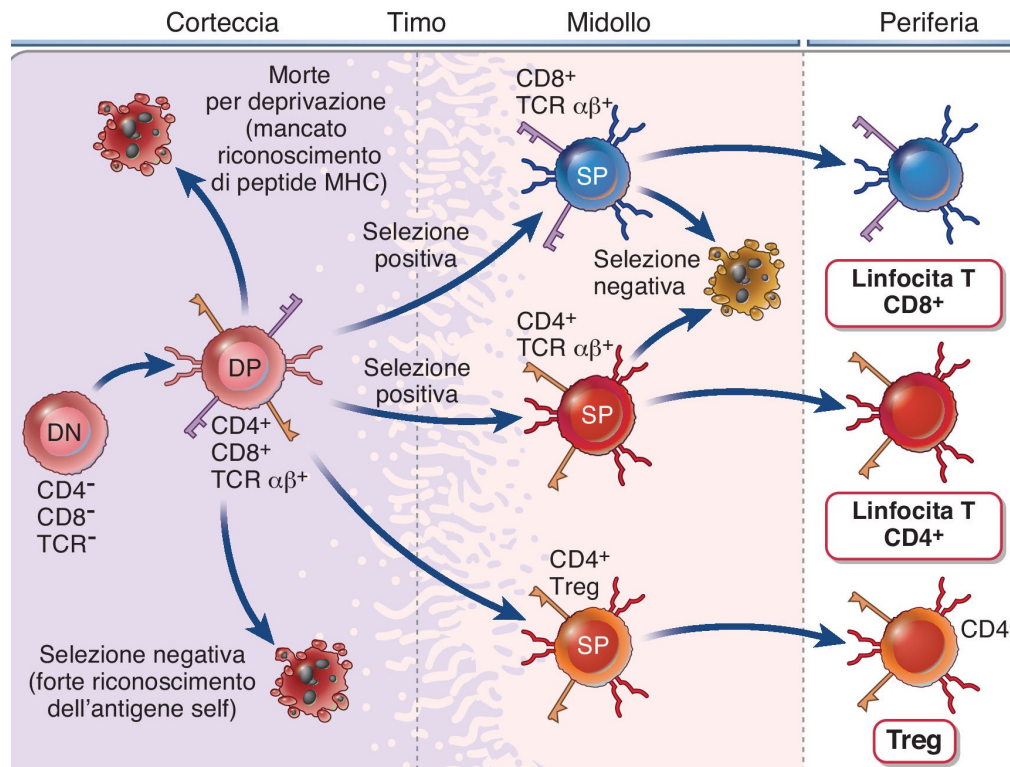
In base alla affinità del riconoscimento del complesso MHC self + peptide espresso dalle cellule epiteliali della corticale timica.

I processi di selezione positiva e negativa nel timo permettono lo sviluppo dei linfociti T i cui TCR legano con bassa affinità l'MHC self



I timociti il cui TCR non riconosce l'MHC+peptide moriranno per deprivazione del segnale;
I timociti il cui TCR riconosce l'MHC+peptide con alta affinità moriranno.
I timociti il cui TCR riconosce l'MHC+peptide con bassa affinità sopravviveranno e proseguiranno la loro maturazione.

I processi di selezione positiva e negativa nel timo permettono lo sviluppo dei linfociti T i cui TCR legano con bassa affinità l'MHC self

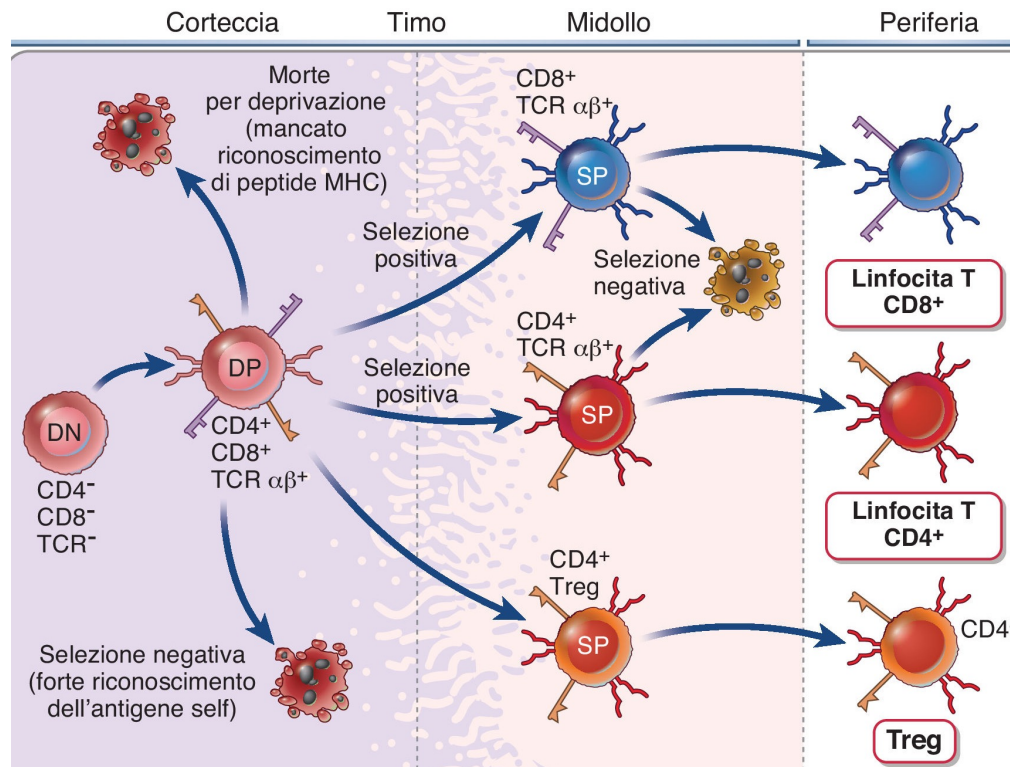


Nella midollare timica i timociti singoli positivi andranno incontro a selezione negativa.

A questo stadio i timociti che riconoscono con alta affinità il complesso MHC+peptide espresso dalle cellule epiteliali, dalle cellule dendritiche o dai macrofagi andranno incontro a morte.

I processi di selezione positiva e negativa nel timo permettono lo sviluppo dei linfociti T i cui TCR legano con bassa affinità l'MHC self

Perché il nostro repertorio T presenta linfociti T alloreattivi?



- I TCR alloreattivi non sono sottoposti a selezione negativa nel timo.
- TCR selezionati per riconoscere il complesso MHC autologo+peptide a bassa affinità hanno la potenzialità di riconoscere MHC-allo con alta affinità.
- L'alloreattività del TCR riflette la predisposizione di tale recettore a interagire con le molecole MHC.

Caratteristiche della risposta T alloreattiva

La frequenza di linfociti T specifici per un complesso MHC+peptide microbico
 $1/10^5$ - $1/10^6$

frequenza di linfociti T specifici per un complesso allogenico MHC+peptide
 $1/10^2$ - $1/10^3$

- Alto livello di cross-reattività del TCR. Un TCR può riconoscere molte combinazioni MHC+peptide. Capacità di un TCR specifico per un peptide non-self ristretto dalle molecole MHC autologhe di riconoscere un complesso MHC allogenico più peptide.
- I linfociti T alloreattivi sono arricchiti in cellule T che esprimono due catene alfa del TCR aumentandone la cross-reattività.
- Molti linfociti T alloreattivi sono linfociti della memoria generati nelle risposte verso agenti infettivi incontrati dall'organismo.

Il primo trapianto di reni è stato effettuato con successo a Boston nel 1954 fra due gemelli. Da allora avanzamenti nella tipizzazione HLA e nella terapia immunosoppressiva hanno reso possibile il trapianto di rene a numerosi individui. Il trapianto di rene è stato il trapianto pioniere nella clinica per due ragioni principali. 1) I pazienti con danni ai reni possono sopravvivere grazie alla dialisi e anche in caso di insuccesso del trapianto 2) la possibilità di vivere con un solo rene permette il trapianto fra individui della stessa famiglia.

Numero di trapianti di organi solidi negli Stati Uniti.

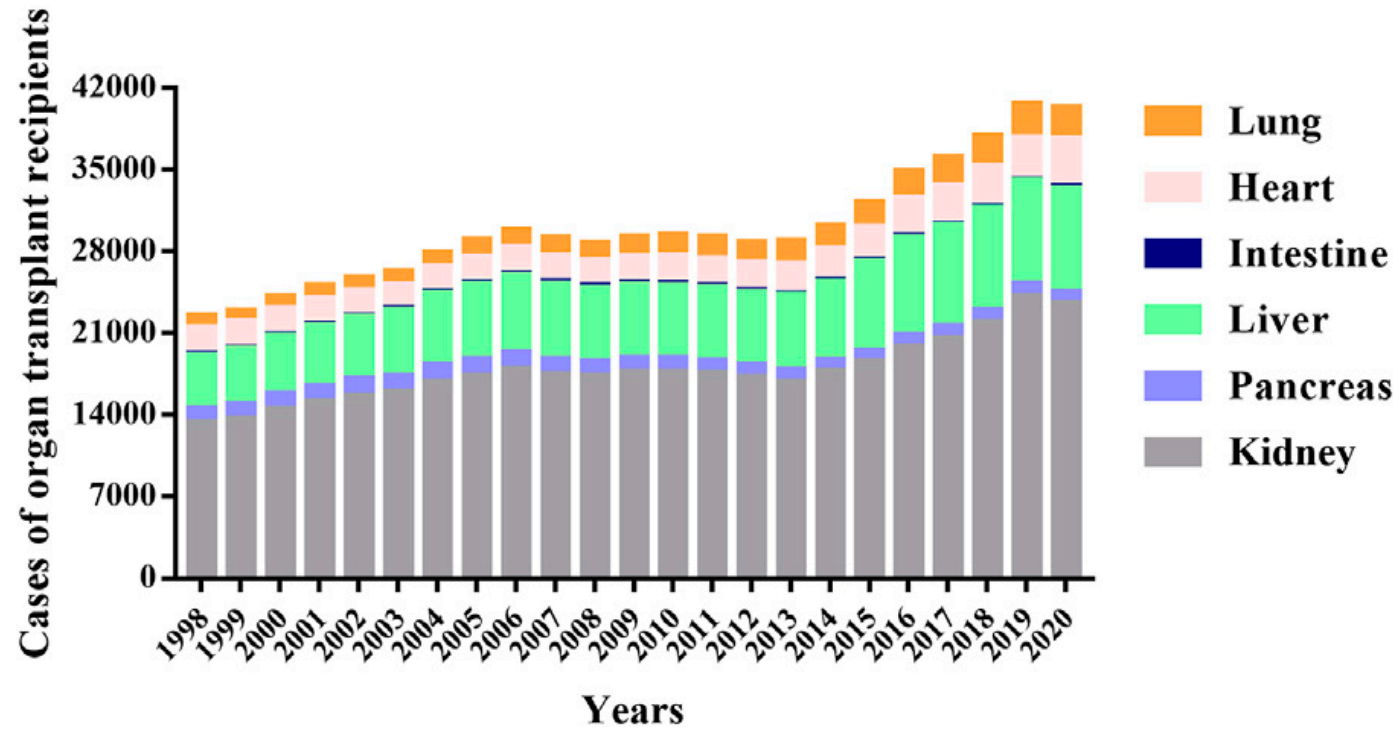
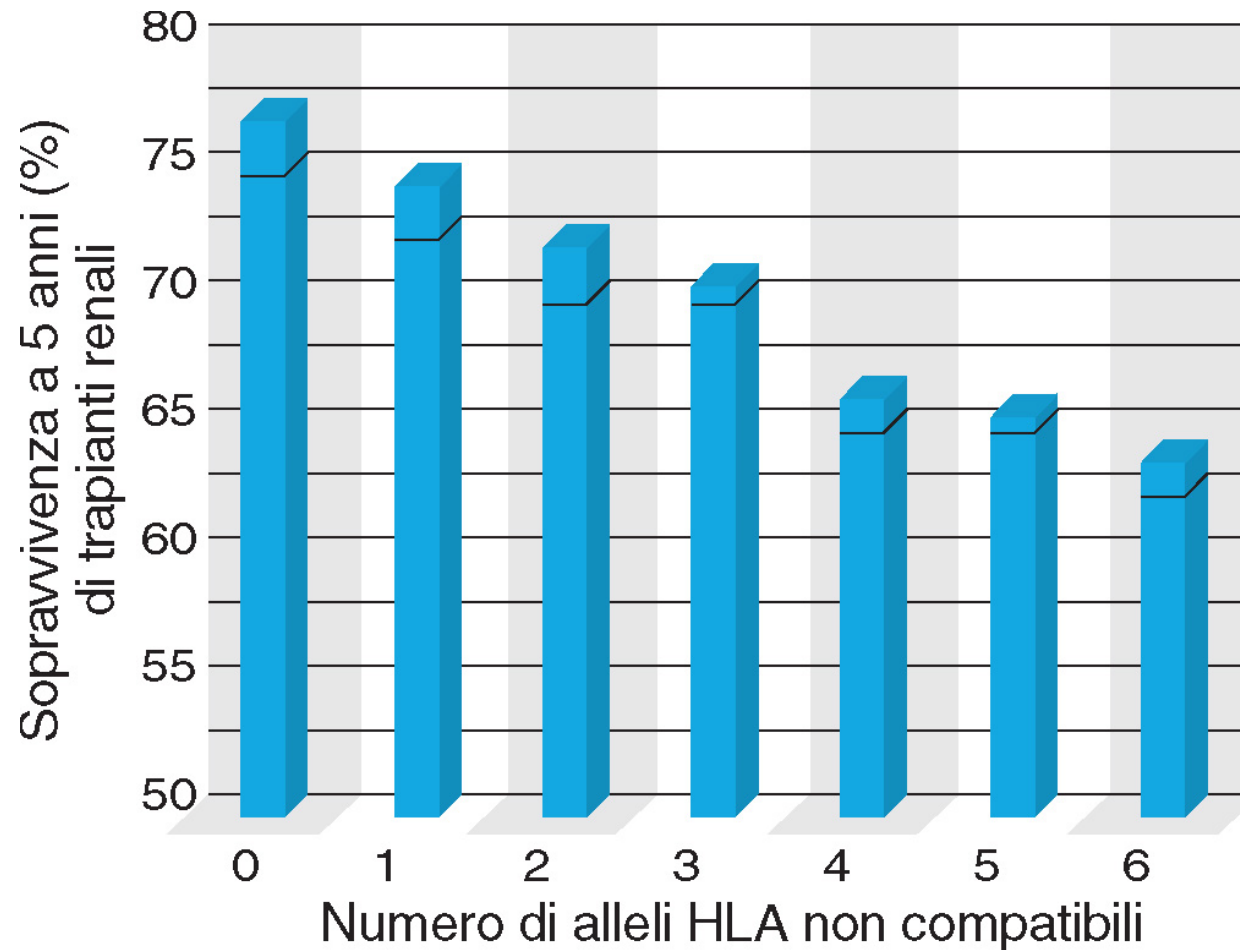


FIGURE 1 | Total cases of different organ transplants per year from 1998 to 2020. The data were obtained from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) website (<https://srtr.transplant.hrsa.gov/>), which provides the current status of solid organ transplantation in the United States for researchers interested in studying all aspects of solid organ transplantation.

Il trapianto di organo solido rappresenta un trattamento salva-vita. Più di 100.000 persone l'anno ricevono un trapianto di organo solido nel mondo.

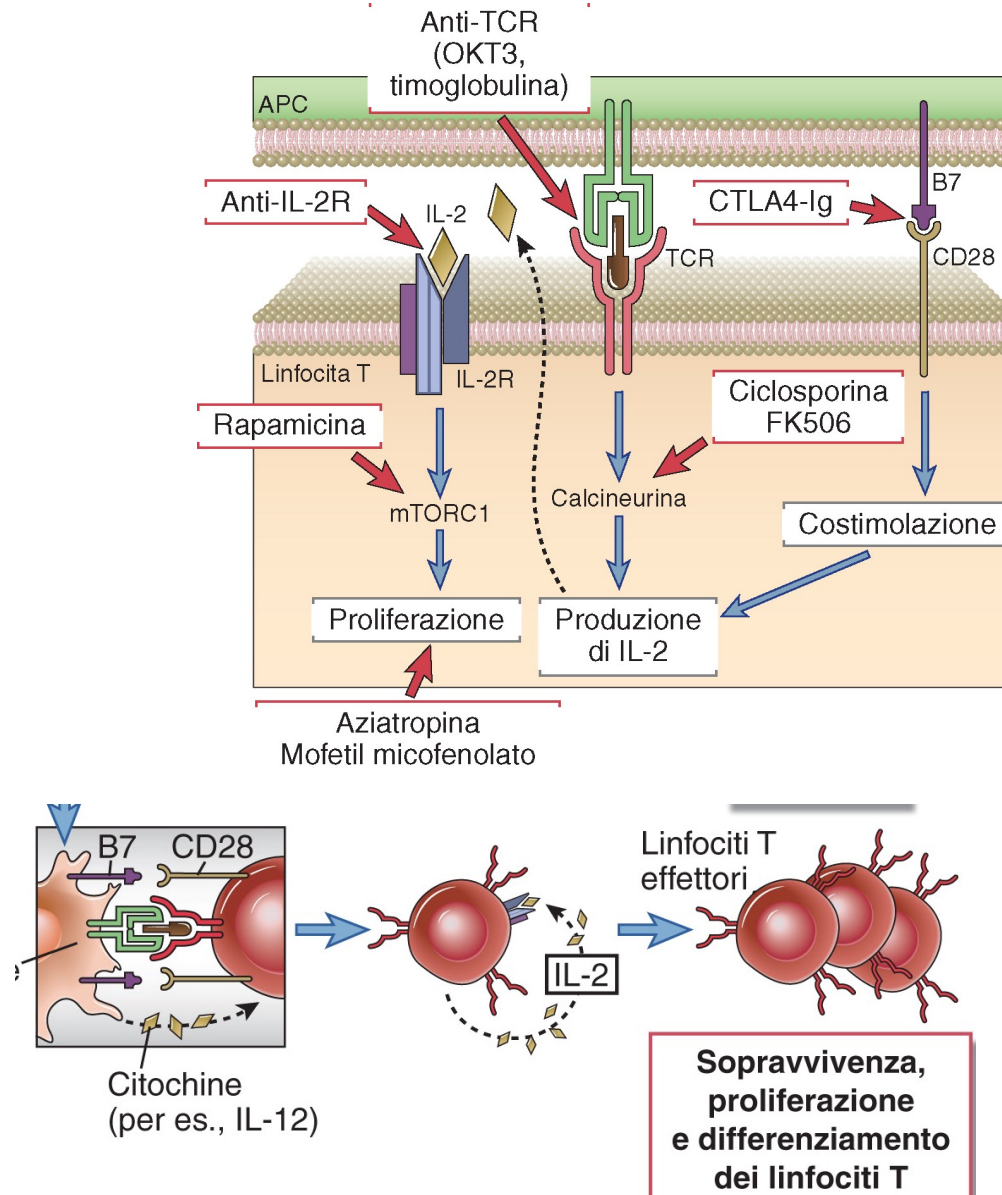
Il registro dei riceventi il trapianto (SRTR) dimostra un generale aumento costante dei trapianti di organo solido negli ultimi 10 anni con una flessione nel 2020 probabilmente legata all'infezione da SARS-CoV2.

Più è alto il numero di alleli HLA in comune fra il donatore e il ricevente, maggiore è l'attecchimento del trapianto e la sopravvivenza del ricevente.



L'analisi dell'esito del trapianto di rene in membri della famiglia HLA identici o non ha permesso di dimostrare che maggiore è il numero di alleli in comune fra il donatore e il ricevente maggiore è la probabilità di attecchimento del trapianto. L'esperienza clinica ha dimostrato che fra tutti i loci di classe I e II il grado di compatibilità per l'HLA-A, -B e -DR è importante per predire l'esito del trapianto.

Immunosoppressione nel trattamento del rigetto del trapianto



Il trapianto allogenico è reso possibile dall'uso di farmaci immunosoppressivi.

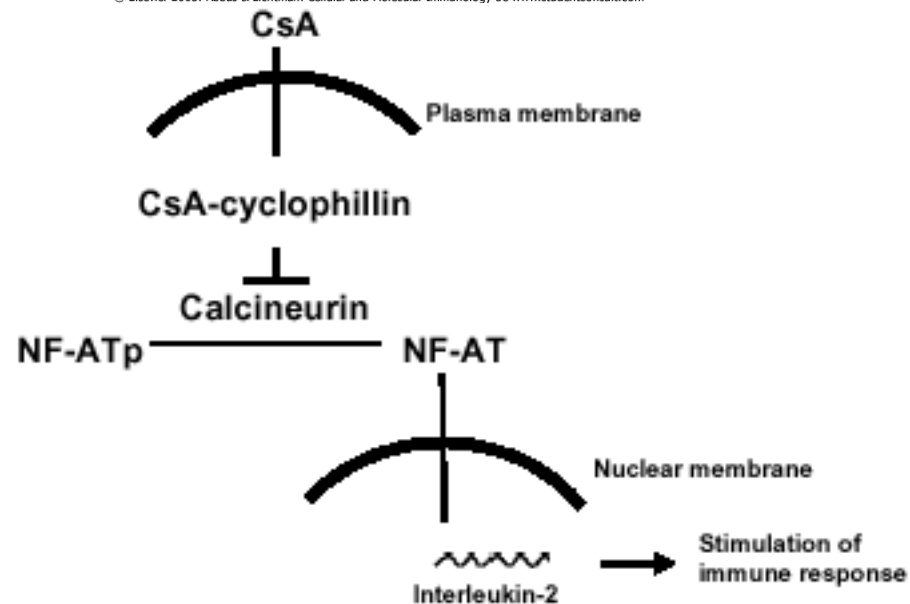
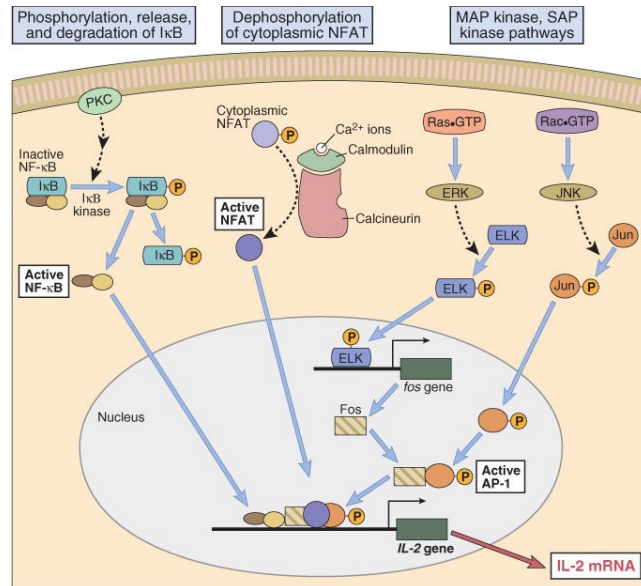
La limitatezza della disponibilità di organi e la diversità delle molecole HLA fa sì che la maggior parte dei pazienti riceve trapianti che differiscono per uno o più loci HLA.

Per sopprimere le risposte alloreattive che potrebbero causare rigetto del trapianto vengono utilizzati farmaci immunosoppressivi.

Questi farmaci possono essere di tre tipi:

- 1) Prodotti microbici che inibiscono la via di segnalazione dei linfociti T attivati
- 2) Farmaci citotossici (interferiscono con la replicazione del DNA, uccidendo i linfociti).
- 3) Corticosteroidi (anti-infiammatori)

Ciclosporina

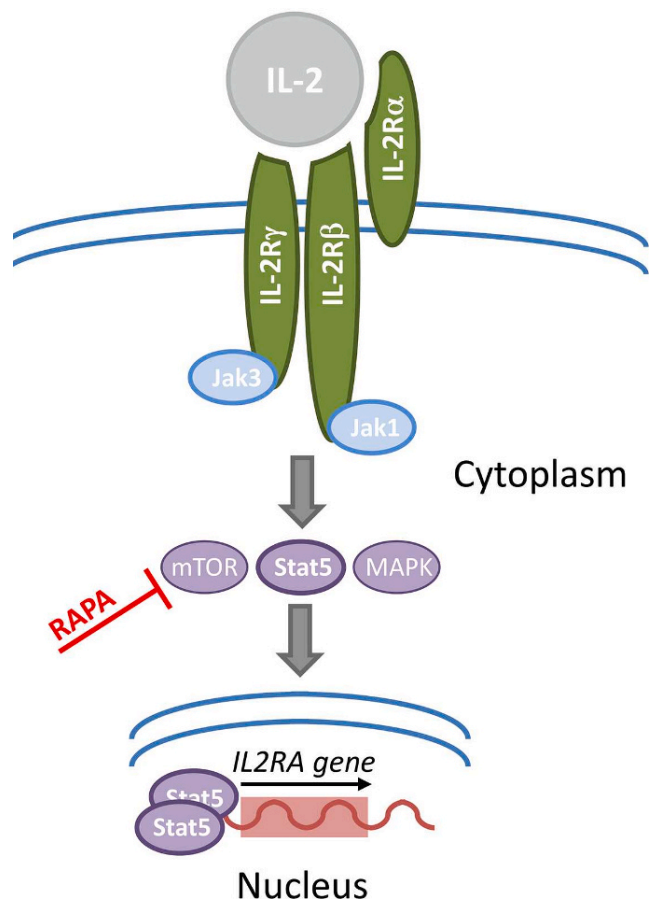


Azione della ciclosporina

La ciclosporina è un peptide ciclico di derivazione fungina che blocca la trascrizione dei geni per l'IL-2.

La ciclosporina (CsA) si lega con alta affinità alla ciclofillina e questo complesso si lega alla calcineurina. La calcineurina è una fosfatasi Calcio-calmodulina dipendente che defosforila il fattore trascrizionale NF-AT. NF-AT nei linfociti T attivati è necessario per la trascrizione dell'IL-2.

FK-506 (Tacrolimus), metabolita fungino lega la proteina FK-506BP bloccando la calcineurina.

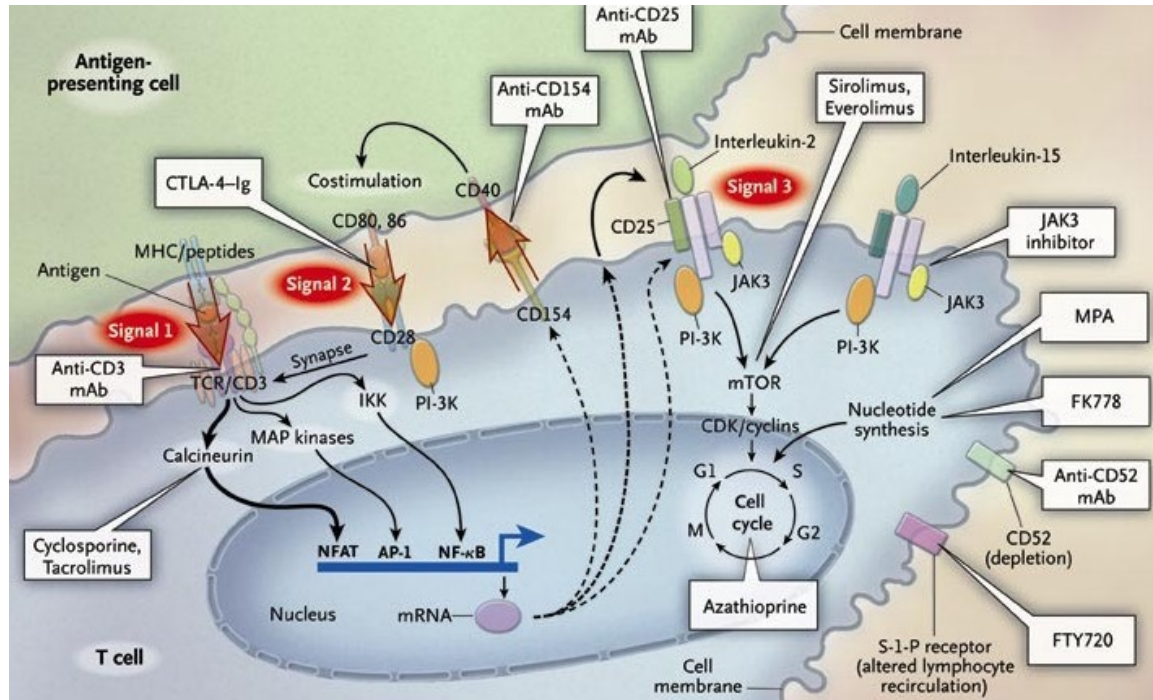


Rapamicina= composto naturale che inibisce la proliferazione dei linfociti T. Si lega alla molecola FK-506BP ma non inibisce la calcineurina bensì la molecola mTOR. La rapamicina inibisce la trasduzione del segnale indotta dall'IL-2 bloccando i linfociti nella fase G1-S del ciclo cellulare.

mTOR è una serin treonin chinasi necessaria per la traduzione delle proteine coinvolte nella sopravvivenza e nella proliferazione cellulare. Nelle cellule l'azione di mTOR è inibita dal complesso tuberо-sclerosi 1 (TSC1-TSC2). Il recettore dell'IL-2 attiva mTOR attraverso l'attivazione del complesso PI3K-AKT che fosforilando il complesso TSC1-TSC2 lo inattivano. .

Mofetil micofenolato= farmaco sintetico che uccide le cellule proliferanti. Tale composto è metabolizzato a acido micofenolico che blocca una isoforma specificamente espressa dai linfociti T della deidrogenasi dell'inosina monofosfato (sintesi dei nucleotidi che contengono la guanina).

Anticorpi monoclonali diretti verso il CD3 o il CD25.

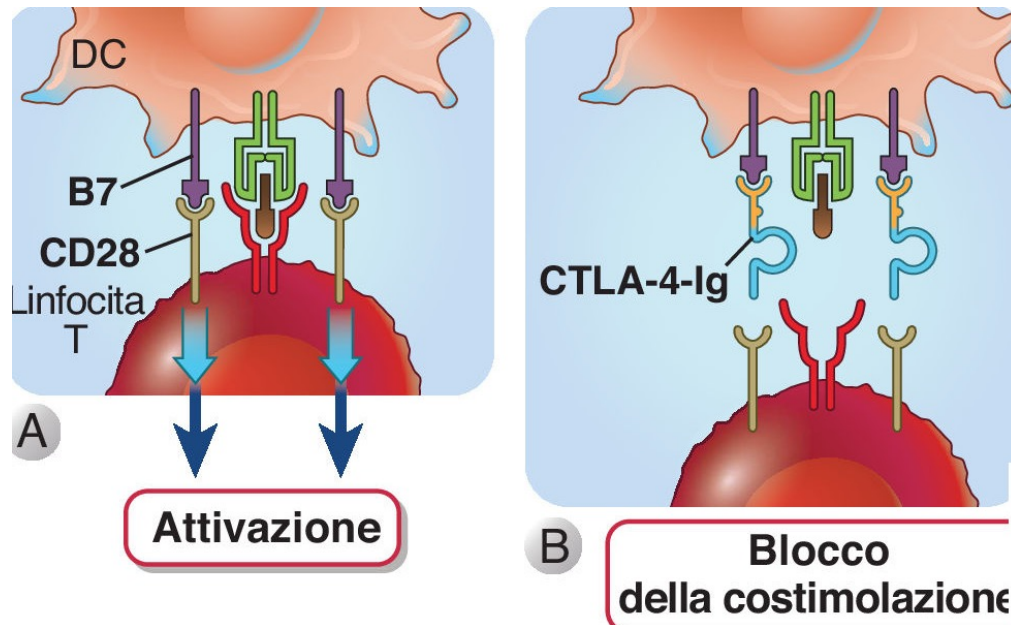


L'OKT3 è stato il primo anticorpo usato in pazienti trapiantati.

Questo agisce depletando i linfociti T o attivando il complemento o attraverso l'opsonizzazione da parte dell'immunoglobuline e rimozione da parte dei fagociti.

L'anticorpo anti-CD25 riconosce il recettore ad alta affinità per l'IL-2 bloccando la proliferazione dei linfociti T.

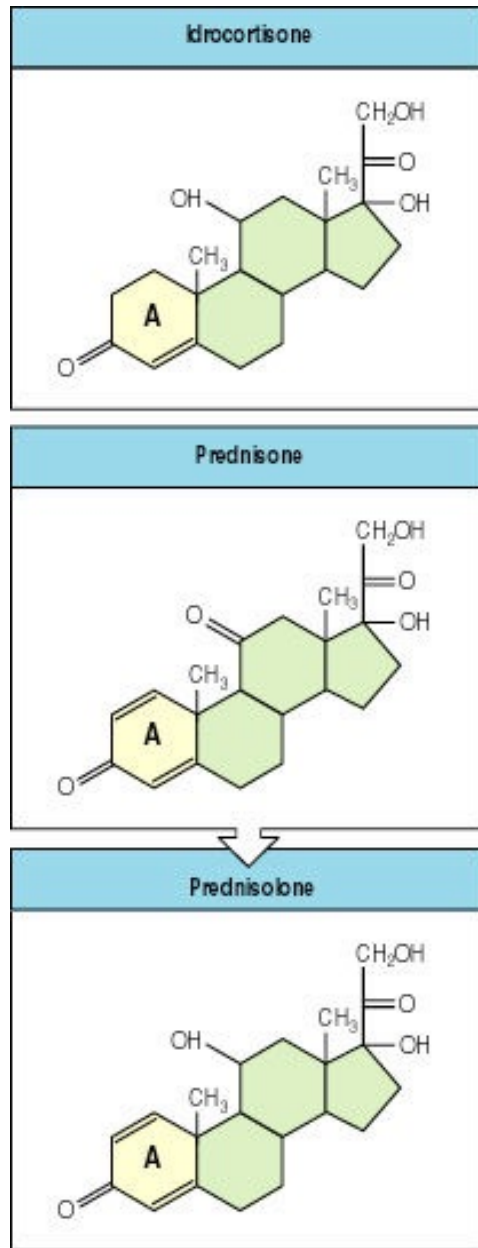
Blocco delle molecole costimolatorie



La proteina ricombinante CTLA4-Ig composta dalla porzione extracellulare di CTLA4 fusa al dominio Fc dell'IgG è utilizzata per il trattamento del rigetto del trapianto.

Questa molecola si lega alle molecole B7 sulle APC e previene l'interazione fra CD28 e B7. Il Belatacept è efficace quanto la ciclosporina nel prevenire il rigetto acuto di trapianto.

Corticosteroidi

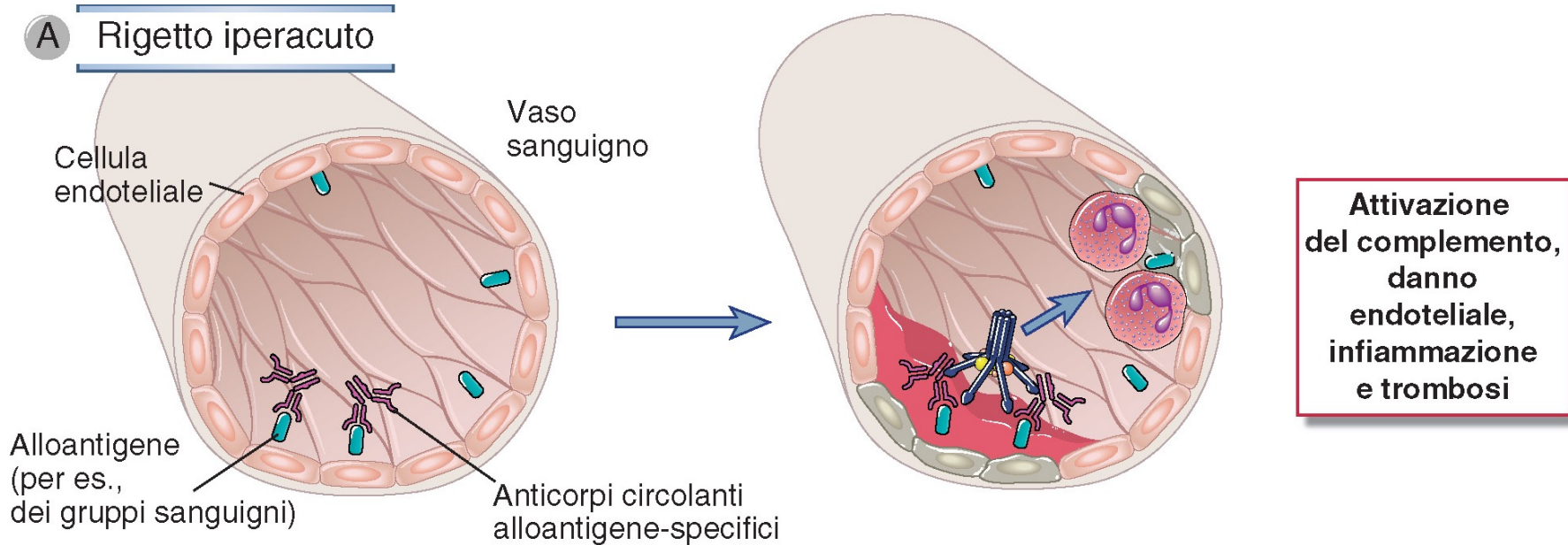


I corticosteroidi sono steroidi con proprietà antiinfiammatorie. I corticosteroidi hanno una azione anti-infiammatoria perché bloccano la sintesi di diverse citochine quali IL-1, TNF- α , e mediatori dell'infiammazione. Agiscono inibendo diversi fattori trascrizionali coinvolti nella espressione delle citochine. Questi sono stati i primi farmaci ad essere utilizzati per l'immunosoppressione nei trapianti.

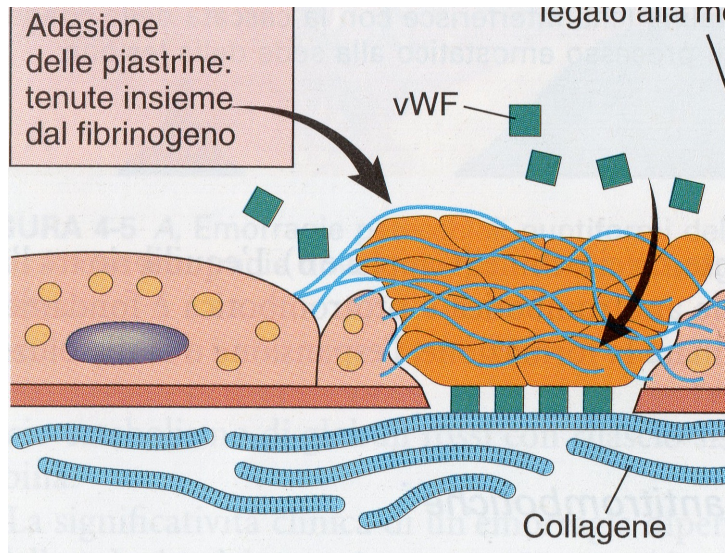
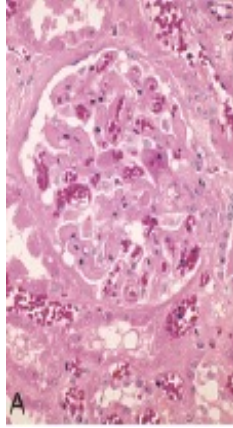
Terapia corticosteroidea	
Azione	Effetto
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, IL-8	↓ Infiammazione causata dalle citochine
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipasi A ₂ ↓ Ciclo-ossigenasi di tipo 2 ↑ Lipocortina-1	↓ Prostaglandine ↓ Leucotrieni
↓ Molecole di adesione	Ridotta migrazione dei leucociti dai vasi
Induzione delle endonucleasi	Induzione dell'apoptosi nei linfociti e negli eosinofili

I corticosteroidi agiscono bloccando la sintesi e la secrezione di citochine quali l'IL-1 e il TNF- α da parte dei macrofagi riducendo il processo flogistico. Possono anche bloccare la produzione di prostaglandine di intermedi reattivi dell'ossigeno e di ossido nitrico

Rigetto iperacuto



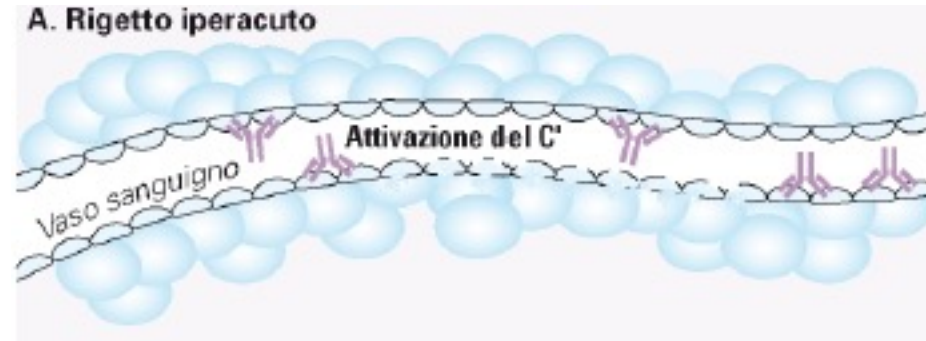
Il rigetto iperacuto è mediato dagli anticorpi preesistenti in circolo che riconoscono antigeni espressi dalle cellule endoteliali del donatore. Il rigetto iperacuto si manifesta **nel giro di pochi minuti o di ore** dal momento in cui i vasi del ricevente sono anastomizzati a quelli del donatore. Il rigetto iperacuto è caratterizzato da emorragia e occlusione trombotica della vascolatura del trapianto.



L'attivazione del complemento porta ad un danno dell'endotelio attraverso la formazione del MAC e all'esposizione di proteine della membrana basale subendoteliale che attiva le piastrine.

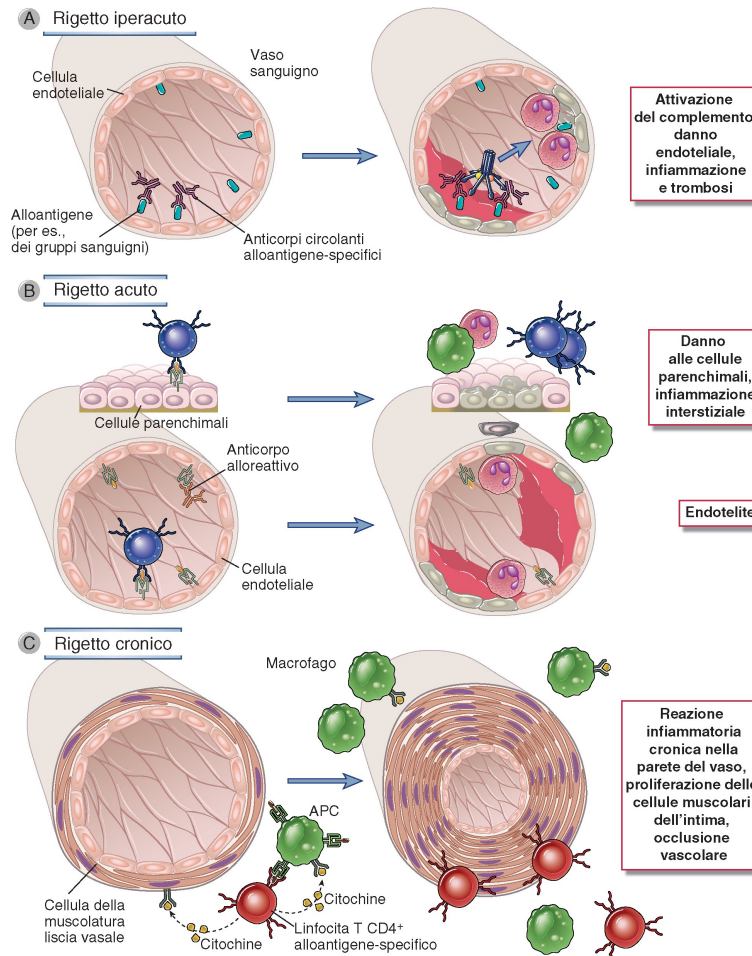
Le cellule endoteliali producono forme ad alto peso molecolare del fattore di von Willebrand che mediano l'adesione e l'aggregazione piastrinica. Il danno endoteliale porta alla liberazione di particelle lipidiche che avviano la coagulazione.

Antigeni responsabili del rigetto iperacuto del trapianto



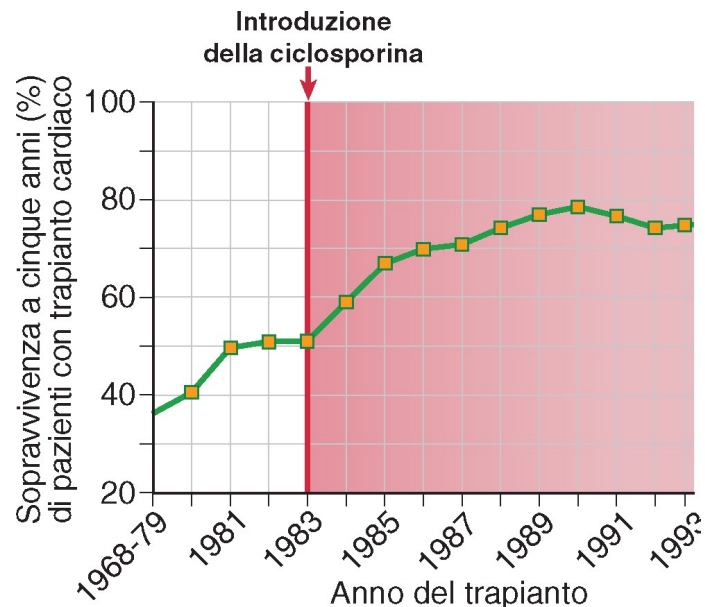
Il rigetto iperacuto può essere causato dall'incompatibilità fra antigeni di gruppo sanguigno ABO fra donatore e ricevente. Le molecole del gruppo sanguigno ABO sono espresse sulle cellule endoteliali. Per evitarlo si selezionano i donatori in modo che esprimano antigeni ABO compatibili con quelli del donatore. Il rigetto iperacuto può essere innescato da anticorpi IgG presenti nel ricevente che riconoscono le molecole MHC allogeniche (politrasfusi, gravidanze).

Meccanismi immunopatologici del rigetto del trapianto



Rigetto acuto e cronico del trapianto mediato da anticorpi

Per anni le cellule T sono state considerate le cellule principalmente responsabili del rigetto del trapianto. Infatti gli allotrapianti non sono rigettati nei topi e negli individui che non hanno linfociti T. Per questa ragione la maggior parte delle terapie immunosoppressive agisce sulle cellule T. Queste terapie hanno fatto sì che la sopravvivenza a un anno dei soggetti sottoposti a trapianto di cuore o di rene sia fra l'85 e il 95%. Tuttavia episodi di rigetto acuto possono manifestarsi e i trapiantati a lungo termine spesso soccombono di rigetto cronico. Attualmente diversi studi indicano che una parte di questi rigetti sia mediata dagli anticorpi.



Si stima che il 20% degli individui che hanno subito trapianto di reni va incontro a perdita dell'organo trapiantato entro 5 anni e il 50% entro 10-12 anni.

Nel trapianto di polmone il fallimento è del 50% entro i 5 anni dal trapianto.

Ruolo degli anticorpi nel rigetto del trapianto

Il rigetto mediato da anticorpi rimane una importante causa di fallimento del trapianto.

Secondo i dati dell'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) circa il 60% degli individui in attesa di trapianto di rene presenta anticorpi anti-HLA. Questi includono principalmente donne e individui già trapiantati.

Il 7%, degli individui non sensibilizzati all'HLA sviluppa anticorpi anti HLA del donatore [*de novo* donor specific antibodies (dnDSA)] dopo 5 anni dal trapianto di reni; il 20% dopo 10 anni; il 40% dei pazienti pediatrici e coloro che non aderiscono alla terapia post trapianto sviluppano dnDSA.

La produzione di anticorpi contro il donatore rappresenta il maggiore fattore di rischio per la sopravvivenza del trapianto.

Dopo 5 anni dalla comparsa di dnDSA il 40% di pazienti va incontro a perdita del trapianto rispetto all'80% di sopravvivenza dei pazienti che non sviluppano anticorpi. Il 50% dei fallimenti di trapianto più tardivi sono stati attribuiti allo sviluppo di DSA anti-HLA.

Il rigetto acuto del trapianto si sviluppa nel 20% dei pazienti con anticorpi pre-formati anti-HLA.

Evidenze sul ruolo degli anticorpi nel rigetto del trapianto

I primi studi di Gorer nel 1936 mostrano che gli allotrapianti di pelle erano in grado di indurre alloanticorpi. Tuttavia gli esperimenti di trasferimento degli alloanticorpi durante il trapianto di pelle non erano in grado di mediare il rigetto del trapianto.

Il ruolo degli anticorpi nel rigetto del trapianto è stato suggerito nel 1970 da Paul Russell che dimostra una forte correlazione fra la presenza di anticorpi circolanti specifici per le molecole HLA del donatore e la presenza di lesioni stenotiche delle arterie negli allotrapianti renali.

Studi successivi nel modello murino di trapianto di cuore hanno dimostrato che:

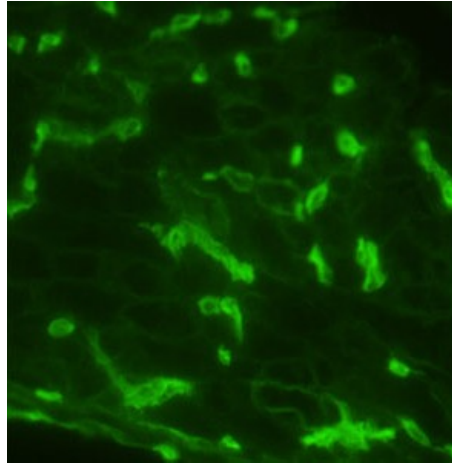
- il trasferimento passivo degli alloanticorpi promuoveva lo sviluppo di arteriopatie del trapianto in topi normali e in topi immunodeficienti.
- Tali lesioni non si sviluppavano in topi deficienti per le cellule B.

Studi clinici hanno dimostrato che il rigetto acuto di trapianto di reni è più grave nei pazienti che presentano anticorpi specifici per le molecole HLA del donatore.

**THE VASCULAR BED AS THE PRIMARY TARGET IN THE
DESTRUCTION OF SKIN GRAFTS BY ANTISERUM**

**I. Resistance of Freshly Placed
Xenografts of Skin to Antiserum***

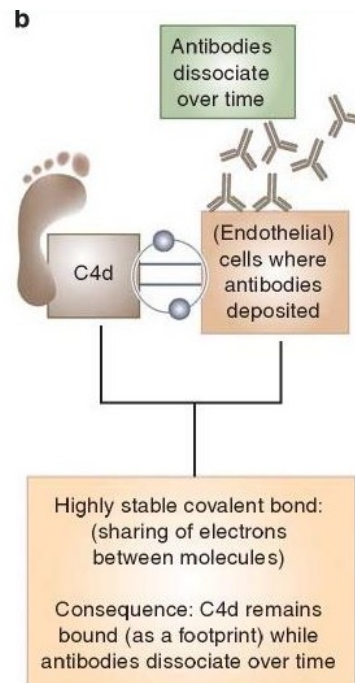
Deposizione del C4d nei vasi del trapianto come marker dell'attivazione del complemento nel trapianto



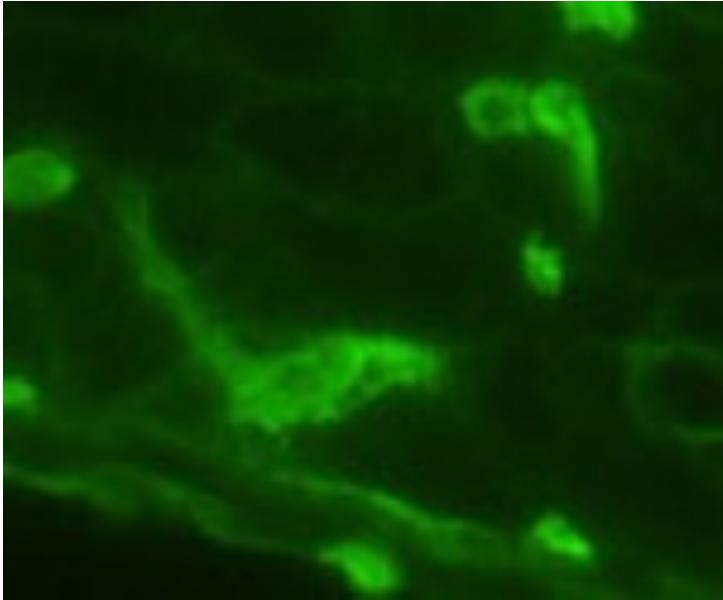
Fino al 1990 l'importanza degli anticorpi nel rigetto del trapianto è stata messa in discussione per la mancanza di evidenze della presenza di anticorpi o del complemento nel trapianto.

Nel 1990 viene dimostrata la deposizione di C4d sulla microvascolatura del trapianto di rene. Questa rappresenta la prova indiretta del legame nell'organo trapiantato degli anticorpi specifici per le molecole del donatore e dell'attivazione del complemento.

Il C4d è un prodotto inerte derivato dalla scissione del C4b e si lega nel sito di attivazione del complemento da parte degli anticorpi anti-HLA donatore (DSA). Il C4d ha una lunga emivita per questo permane nel luogo in cui è stato attivato il complemento



Il rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi avviene per mezzo dell'attivazione del complemento



Lo sviluppo di saggi in grado di evidenziare la deposizione del C4d insieme all'evidenza che la deposizione di C4d si associa alla presenza di anticorpi anti-HLA negli individui con rigetto del trapianto di reni ha permesso di stabilire il ruolo dell'attivazione del complemento nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi.

La deposizione di C4d nei capillari rappresenta il marcatore più affidabile del rigetto acuto del trapianto di reni mediato dagli anticorpi.

Rigetto acuto mediato dagli anticorpi (AAMR)

Il rigetto acuto di trapianto mediato dai linfociti T risponde all'aumento del trattamento con immunosoppressori. Mentre il rigetto acuto mediato da anticorpi è refrattario. I criteri diagnostici dell'AAMR sono stati definiti inizialmente per il trapianto di reni e includono:

Box 1 | **Diagnostic criteria for acute antibody-mediated rejection**

- **Clinical evidence of acute graft dysfunction**
- **Histological evidence of acute tissue injury:**
that is, neutrophils, macrophages or thrombi in capillaries, fibrinoid necrosis, or acute tubular injury
- **Immunopathological evidence for the action of antibodies:**
that is, complement component 4d (C4d) deposited in peritubular capillaries, or antibodies or C3 in arteries
- **Serological evidence of HLA-specific antibodies or other donor-specific antibodies at the time of biopsy**

L'AAMR generalmente evolve rapidamente e si può manifestare dopo mesi o anni dal trapianto. L'AAMR colpisce il 6.7% dei pazienti con trapianto di rene e il 32% dei pazienti a cui è stato diagnosticato rigetto acuto. Questo tipo di rigetto si presenta con un aumento della creatinina serica (marcatore di disfunzione renale) ed è resistente a qualsiasi tipo di terapia specifica per i linfociti T (steroidi , ciclosporina).

Presenza di anticorpi anti-donatore specifici per molecole HLA o altri antigeni

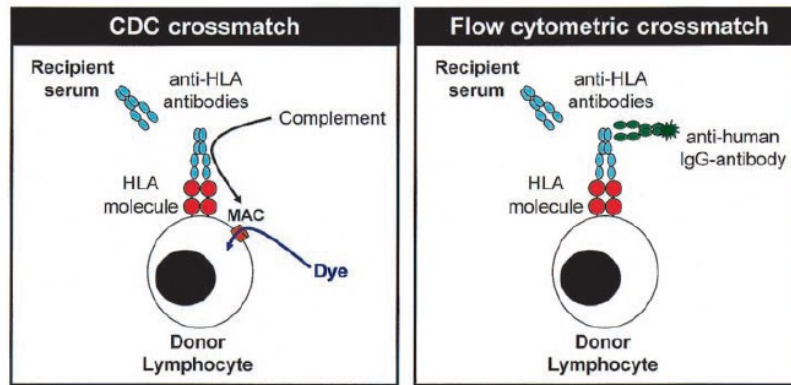


Figure 1

Cell-based methods for detecting HLA-DSA. The complement-dependent cytotoxicity crossmatch (CDC crossmatch) is performed by incubating T- and B-lymphocytes of the donor with serum from the recipient with subsequent addition of complement. If recipient antibodies bind to the donor cells, complement is activated, which creates "holes" in the cell membrane through the membrane-attack complex (MAC). A dye will then stain all cells with permeable membranes indicating antibody binding. The result (percentage of stained cells) is determined by eye using fluorescence microscopy. The flow cytometric crossmatch is performed by incubating T- and B-lymphocytes of the donor with serum from the recipient with subsequent addition of a fluorescent secondary antibody binding to human IgG-antibodies. The fluorescent intensity correlating with the amount of antibody binding to the cells is measured by a flow cytometer.

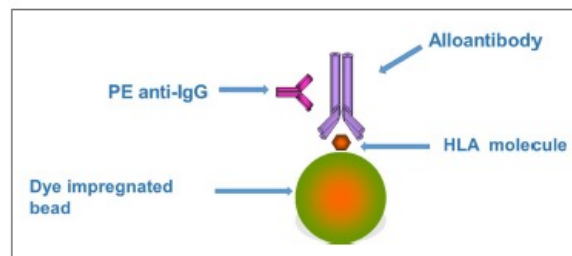


FIGURE 1 | The figure represents the principles underlying the Luminex bead assay. Each bead has one or more different types of human leukocyte antigen (HLA) molecules attached depending on the level of testing being performed. If the test serum contains an HLA antibody it will bind to the appropriate HLA molecule. This binding can be detected by the use of a second phycoerythrin (PE)-labeled anti-human IgG. Each bead gives a specific signal when excited by one of the lasers built into the Luminex instrument due to the unique intensity of fluorophore embedded in the bead. A second laser detects the fluorescent excitation produced by the PE on the second antibody. The combination of the two signals indicates first the presence (PE fluorescence) and second the specificity (bead fluorescence) of the HLA antibody in the test serum.

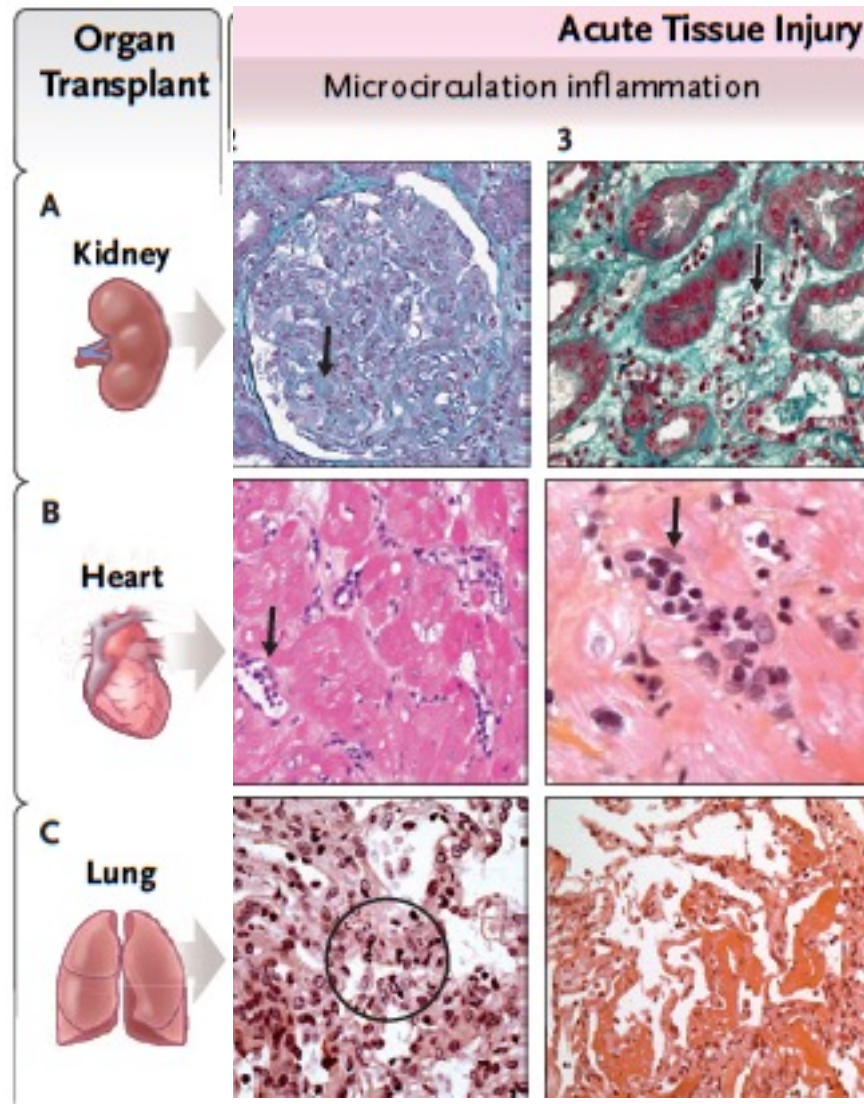
La presenza di anticorpi specifici per il donatore può essere evidenziata attraverso diversi saggi quali la complement dependent cytotoxicity (CDC cross match) o attraverso citofluorimetria.

Gli anticorpi anti donatore possono comparire in qualsiasi momento dopo il trapianto e generalmente sono conseguenti a insufficiente immunosoppressione o a ridotta aderenza alla terapia immunosoppressiva.

I donator specific antibodies sono specifici per molecole HLA o per altri antigeni quali il collagene nel trapianto di cuore o di polmone.

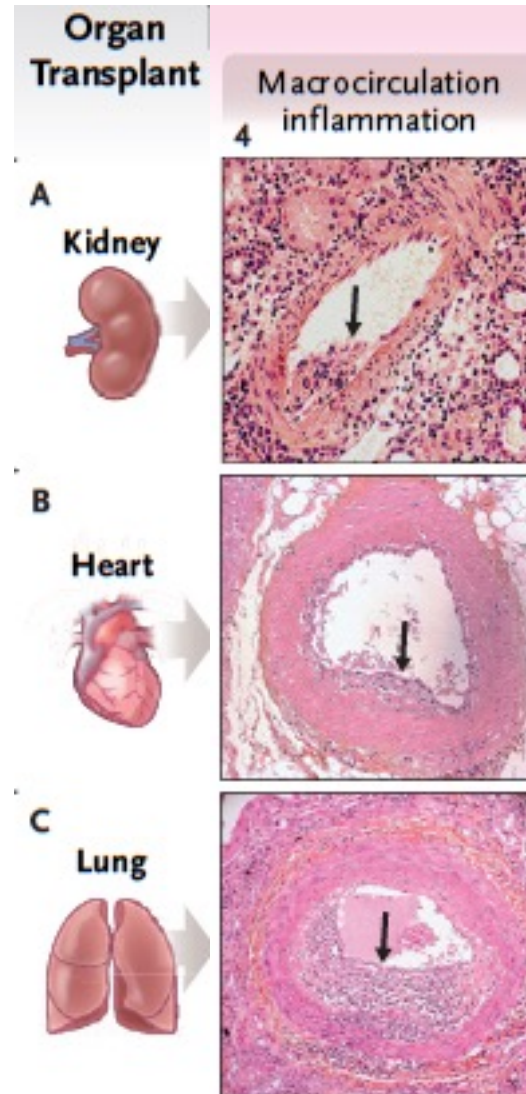
Saggi che utilizzano molecole HLA legate a supporti solidi hanno una maggiore sensibilità e specificità di rilevamento degli anticorpi anti-HLA.

L'infiammazione del microcircolo caratterizza l'AAMR



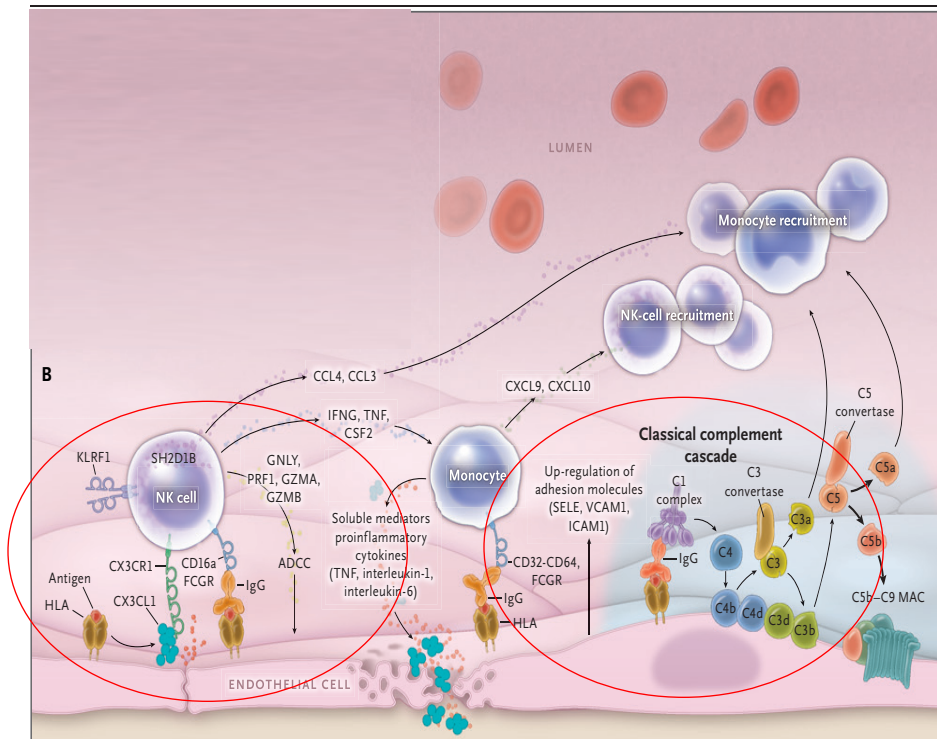
Il rigetto mediato da anticorpi è osservabile a livello del microcircolo dell'organo trapiantato ed è caratterizzato da **dilatazione dei capillari, vacuolizzazione delle cellule endoteliali, presenza di cellule attivate nei capillari.** Tali cellule includono monociti, macrofagi, cellule NK, cellule T e neutrofili. Anche lesioni del macrocircolo caratterizzano il rigetto AAMR (arteriti).

L'infiammazione del macrocircolo nell 'AAMR



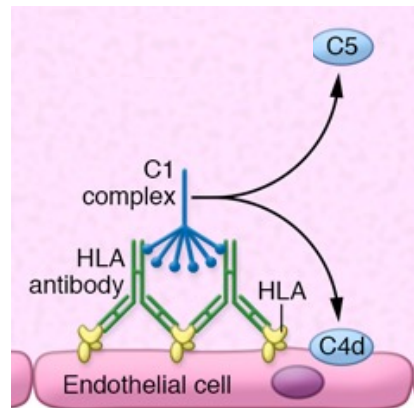
La presenza di lesioni a livello del macrocircolo includono infiammazione delle arterie e infiltrato di monociti e linfociti dell'intima.

Meccanismi immunologici nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi



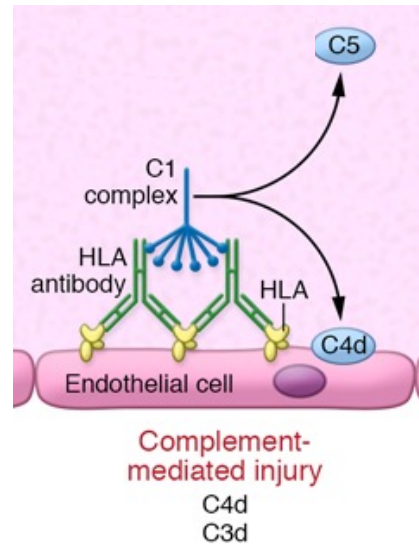
Gli anticorpi che legano le molecole HLA espresse dalle cellule endoteliali del donatore innescano diversi meccanismi immunologici:

- Attivazione del complemento
- Attivazione delle cellule NK

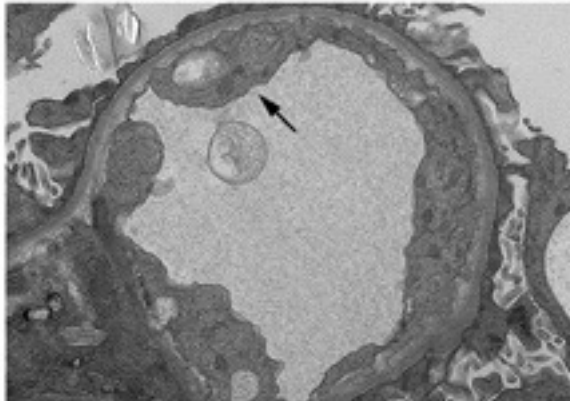


Complement-mediated injury
C4d
C3d

Meccanismo del danno dell'organo mediato dagli anticorpi anti-HLA



Microvascular inflammation (EM)

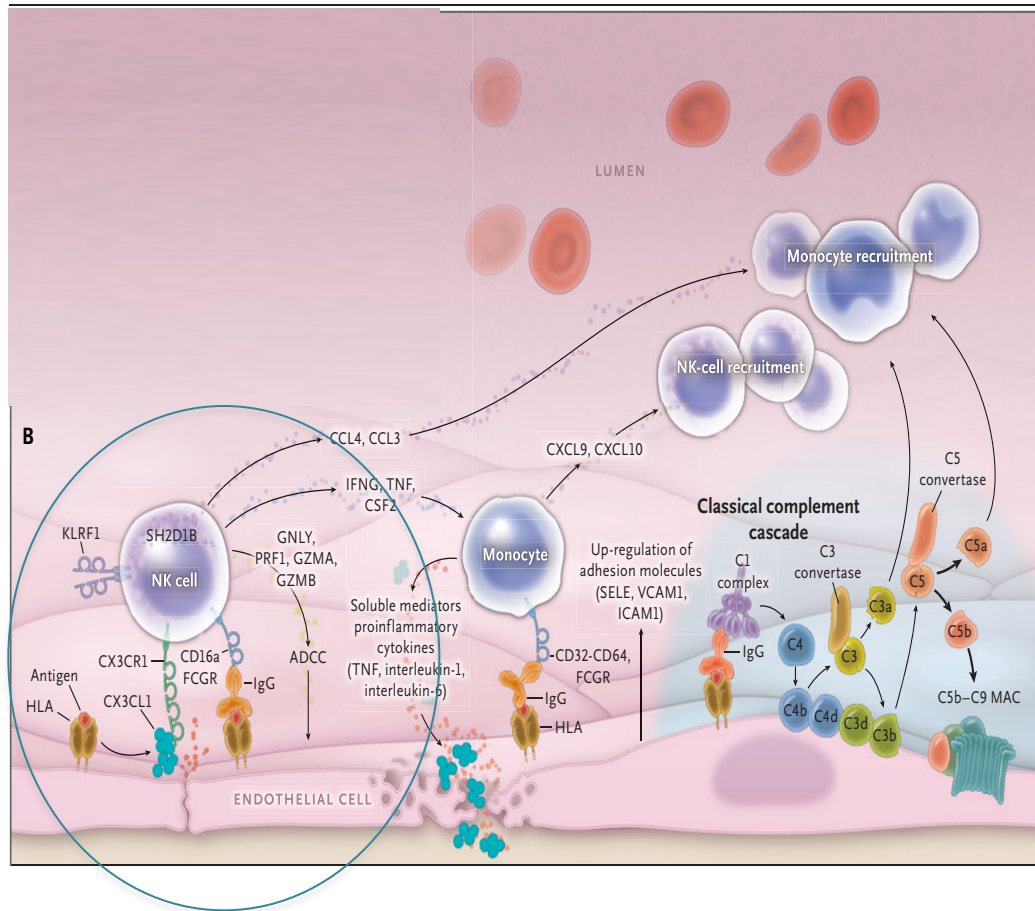


L'attivazione del complemento ha un ruolo importante nel rigetto del trapianto. I livelli di attivazione del complemento dipendono da: l'isotipo degli anticorpi, l'abbondanza dell'antigene bersaglio, la densità delle immunoglobuline, il sottotipo di IgG. Le IgG sono l'isotipo anticorpale maggiormente responsabile del AMR (antibody mediated rejection). In particolare la presenza di IgG3 è stata associata al fallimento dei trapianti di rene e di fegato.

L'attivazione del complemento si accompagna alla liberazione di C5a e C3a che agiscono da anafilotossine mediando il richiamo di monociti e neutrofili.

Livelli sublitici del MAC sono in grado di attivare NF- κ B nelle cellule endoteliali con conseguente espressione di citochine e molecole di adesione.

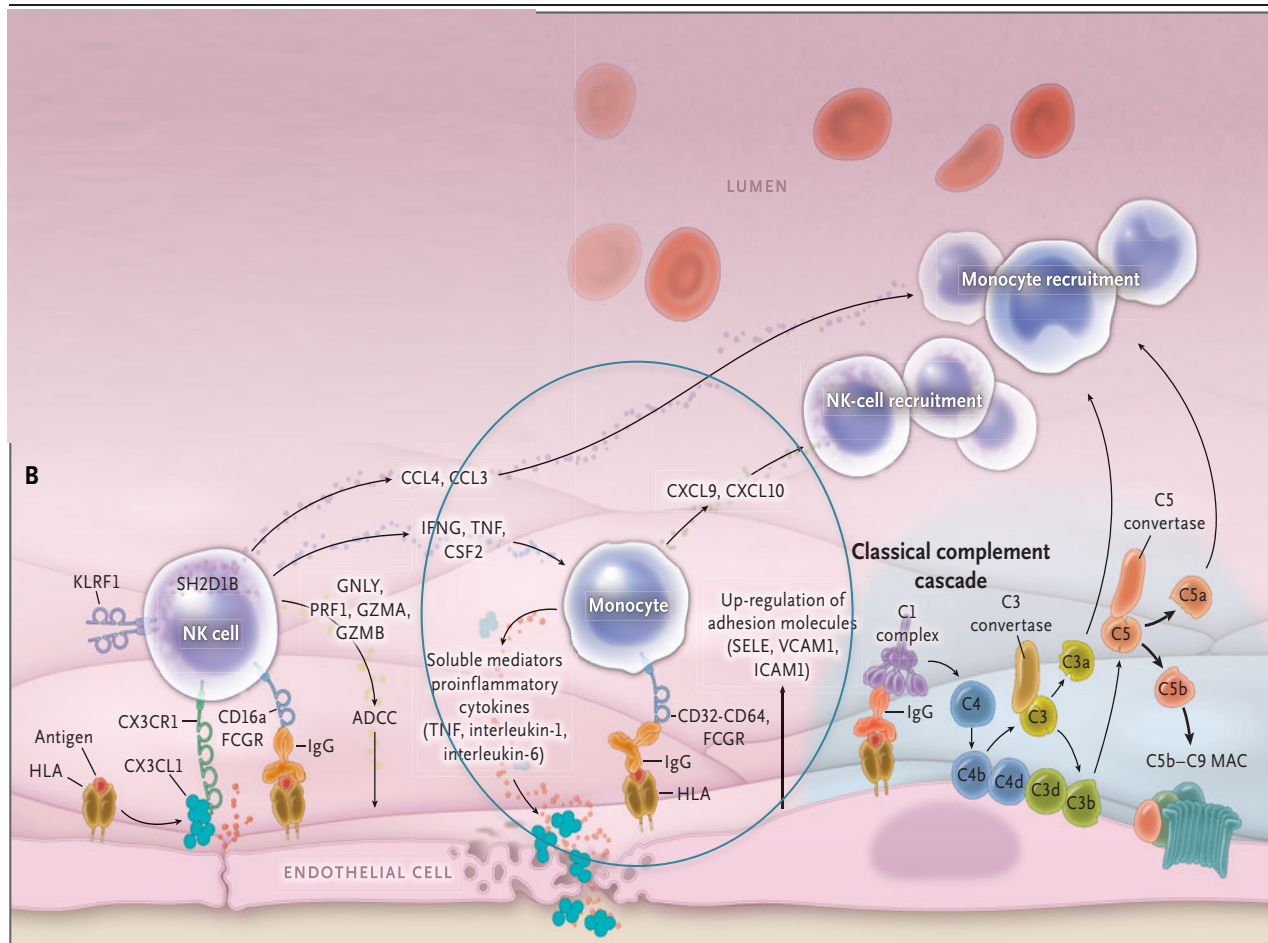
Meccanismi immunologici nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi



Gli anticorpi anti-donatore legati alle cellule endoteliali interagiscono con il recettore per le IgG espresso dalle cellule NK (CD16) attivandole. Le cellule NK attivate rilasciano:

- chemochine che richiamano i monociti (CCL4 e CCL3)
- citochine quali IFN- γ , TNF- α , che agiscono sui monociti aumentando le capacità citotossiche e sulle cellule endoteliali aumentando l'espressione di molecole di adesione.

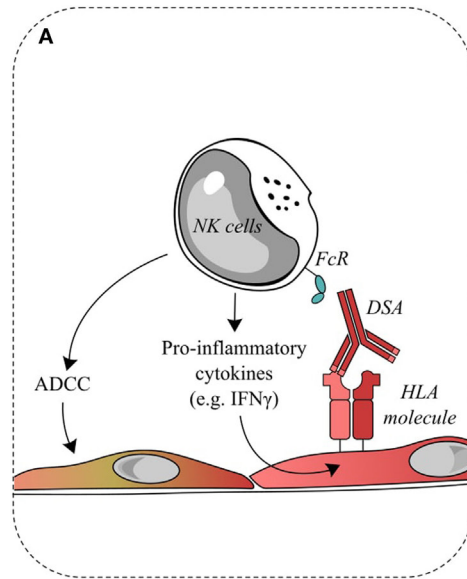
Meccanismi immunologici nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi



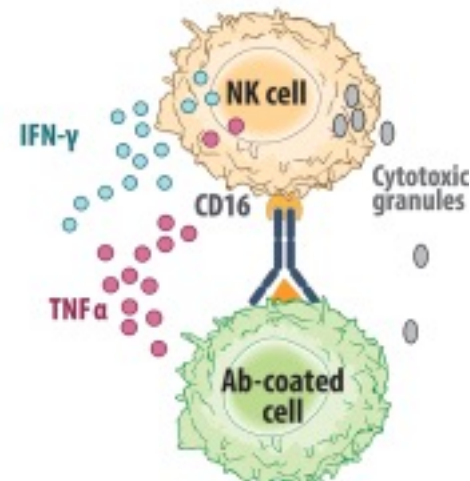
I monociti attivati rilasciano citochine pro-infiammatorie quali IL-6, TNF- α e IL-1 che possono attivare o anche danneggiare le cellule endoteliali. L'aumento dell'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali facilita l'adesione dei leucociti all'endotelio. I monociti attivati mediano il reclutamento delle cellule NK mediante la produzione delle chemochine CXCL9 e CXCL10.

Meccanismi immunologici nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi

Le cellule NK mediante la produzione di citochine quali IFN- γ e TNF- α attivano le cellule endoteliali aumentando l'espressione delle molecole HLA. Inoltre queste cellule possono mediare il danno delle cellule endoteliali attraverso la citotossicità anticorpo dipendente (ADCC).



Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



Ruolo della neo sintesi di anticorpi nel rigetto acuto del trapianto

Acute antibody-mediated rejection

- C4d deposition in peritubular capillaries
- Donor-specific antibodies in serum
- Histologic evidence of injury (microthrombi in peritubular capillaries, tubular injury and/or cellular infiltration)

Nel rigetto acuto del trapianto mediato da anticorpi, l'aumento dei livelli di anticorpi specifici per gli alloantigeni del donatore dopo il trapianto correla con l'incidenza di rigetto acuto del trapianto.

I pazienti che sviluppano anticorpi anti-HLA del donatore hanno una minore probabilità di sopravvivenza.

I linfociti T CD4+ che riconoscono per via indiretta l'alloantigene cooperano con i linfociti B nella produzione di anticorpi allospecifici

