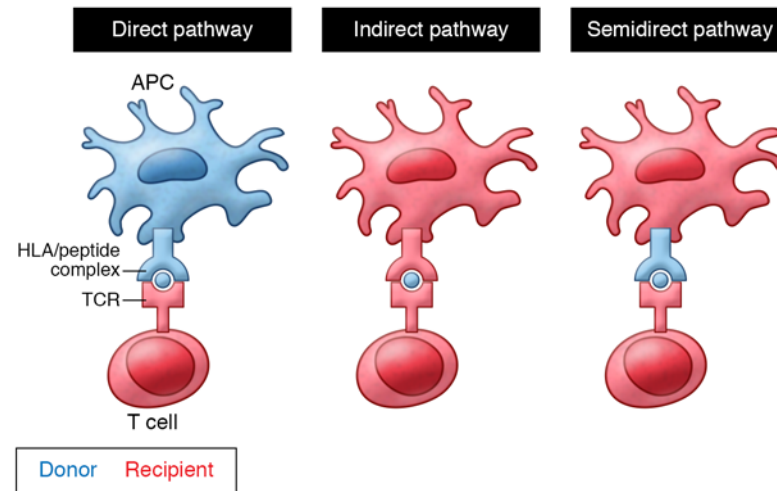


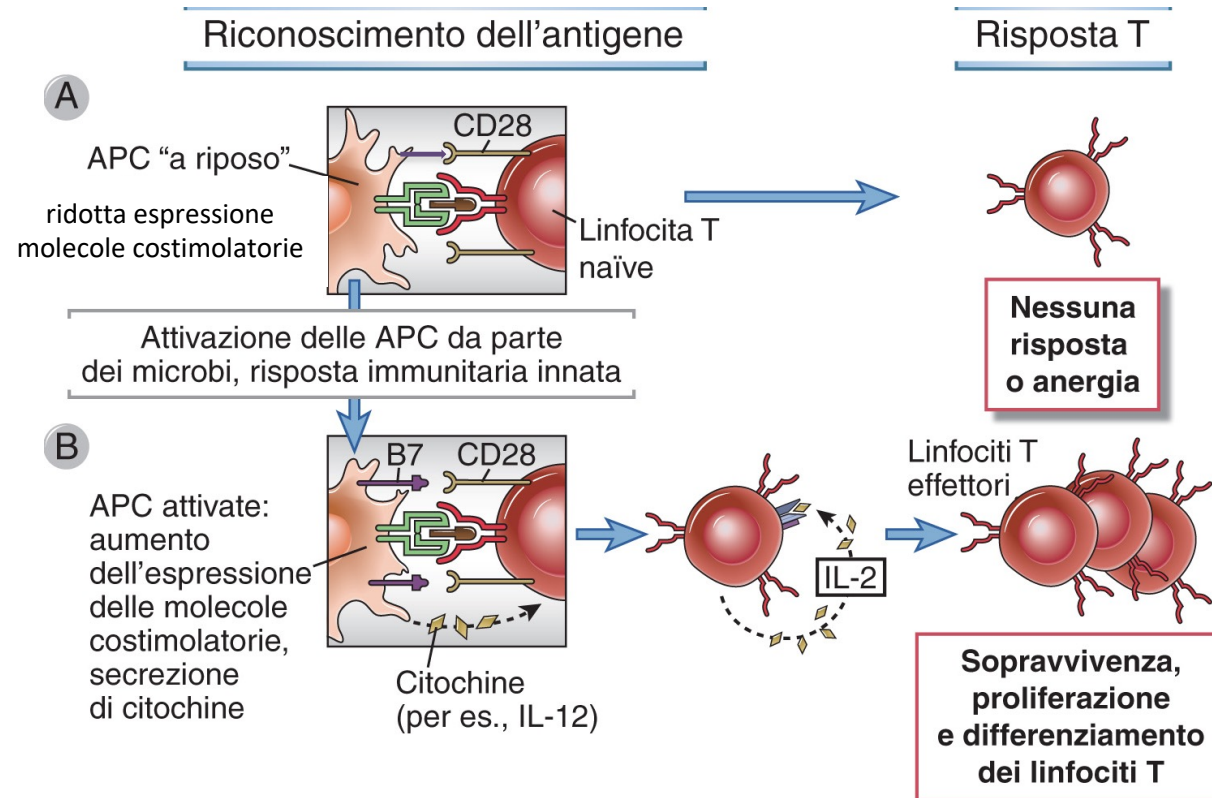
Diversi modi di alloriconoscimento



La risposta T alloreattiva ha inizio quando i linfociti T riconoscono gli alloantigeni presentati dalle APC mature derivanti sia dal trapianto (APC del donatore) o dal ricevente (APC del ricevente).

Figure 1. Pathways of allorecognition. Schematic illustration of the three major pathways of allorecognition: direct, indirect, and semidirect. In the direct pathway, donor antigen-presenting cells (APCs) interact directly with recipient T cells. In indirect recognition, recipient APCs present processed donor allogeneic peptides to recipient T cells, similar to more typical immune responses. In the semidirect pathway, recipient APCs acquire donor HLA molecules that present peptides directly to recipient T cells.

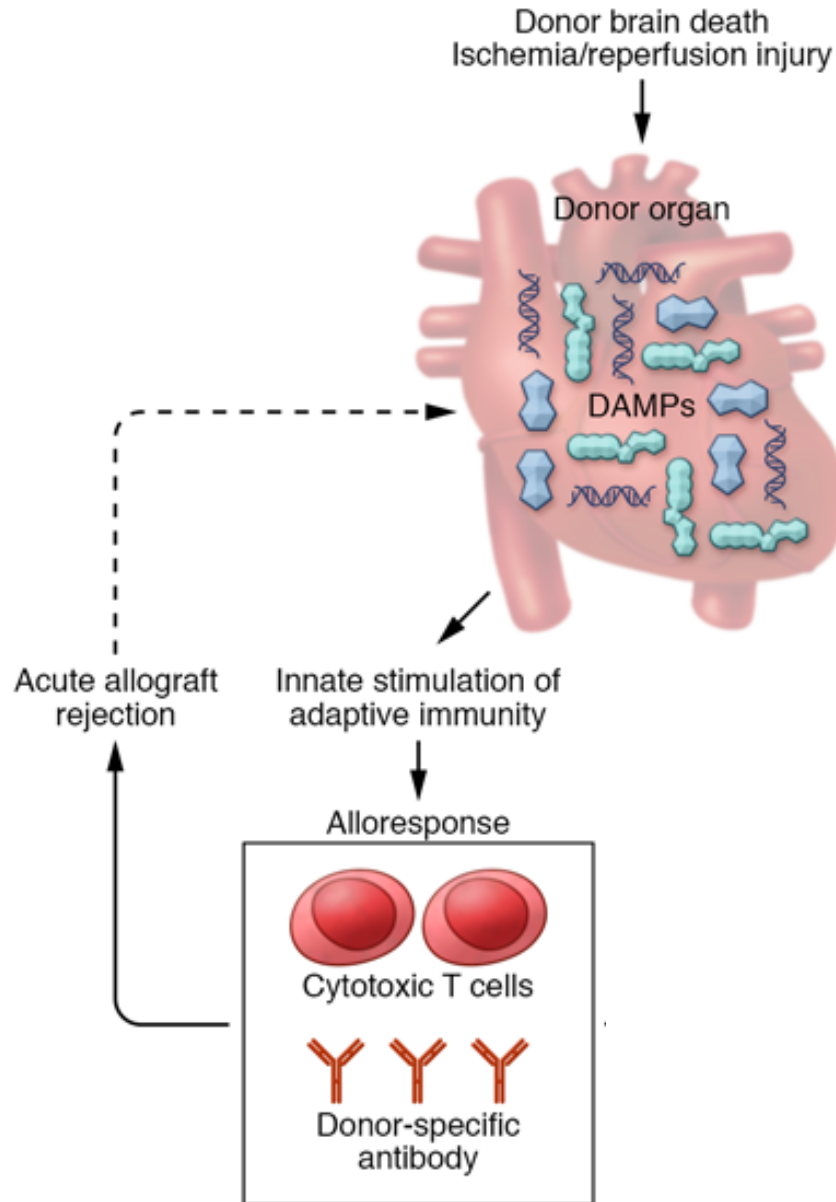
L'espressione delle molecole B7 è aumentata in seguito ad attivazione delle cellule presentanti l'antigene



L'attivazione delle cellule dendritiche è necessaria per attivare i linfociti T alloreattivi.

Le DC attivate up-regolano l'espressione di B7.1, B7.2, delle molecole MHC di classe II ed esprimono specifici recettori per le chemochine permettendo la loro migrazione nei linfonodi.

L'attivazione dell'immunità innata contribuisce al rigetto del trapianto



Sebbene il rigetto del trapianto sia il risultato della risposta immune adattativa specifica per gli antigeni del maggior complesso di istocompatibilità del donatore, studi recenti indicano che anche l'immunità innata svolge un ruolo critico nel rigetto del trapianto di organo solido.

In particolare il danno conseguente alla rimozione dell'organo del donatore e all'impianto nel ricevente determina il rilascio dei "damage associated molecular patterns" (DAMPs) in grado di stimolare le cellule dell'immunità innata e di favorire il rigetto del trapianto.

L'attivazione dell'immunità innata contribuisce al rigetto del trapianto

Key points

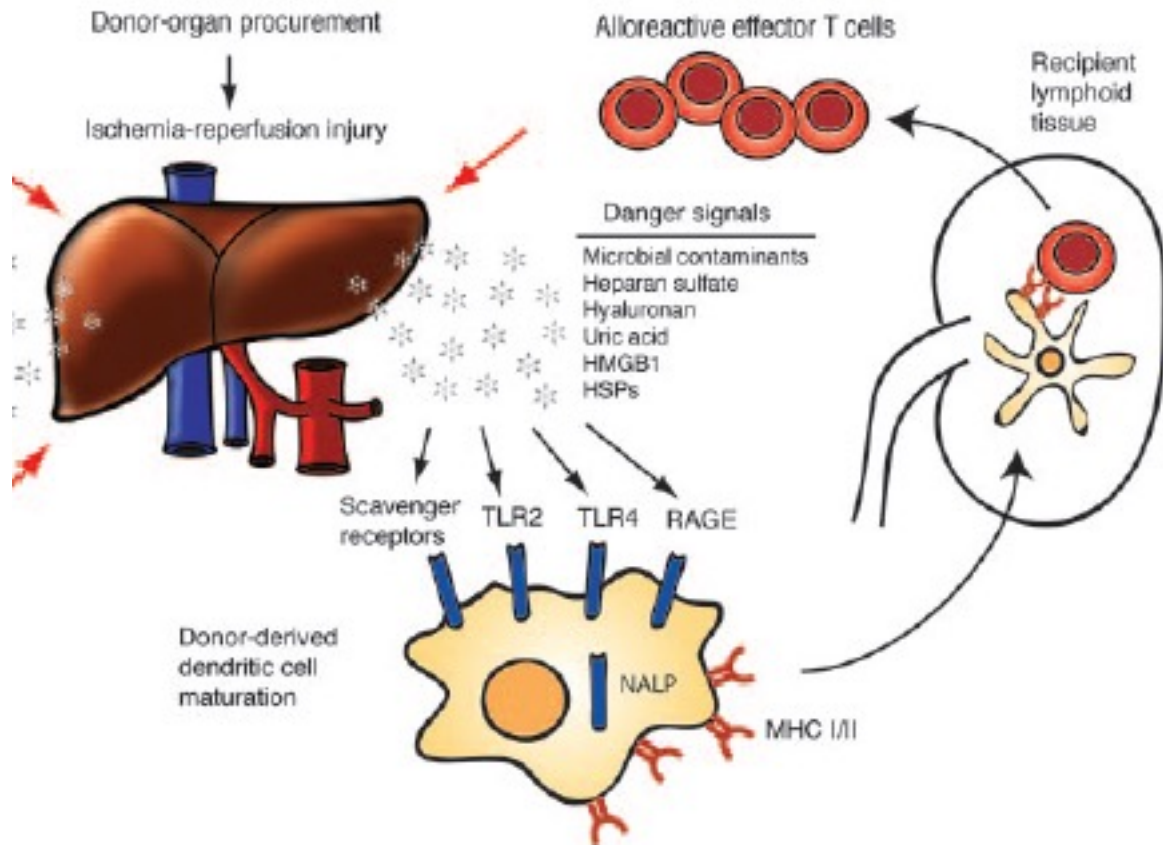
- Sterile inflammation occurs in organs after their surgical removal and implantation into a recipient
- Inflammation that occurs after solid organ transplantation can precipitate acute allograft rejection, impede transplant tolerance and enhance the development of chronic allograft rejection
- Experimental and clinical studies have shown that several endogenous substances, also known as damage associated molecular patterns contribute to both acute and chronic allograft rejection
- Toll-like receptors, which are among the best characterized innate immune receptors, induce inflammation and impair outcomes after solid organ transplantation
- Clinical studies are investigating strategies to inhibit innate immune responses after organ transplantation; approaches to reduce inflammation without compromising host defence to pathogens would substantially improve outcomes for transplant recipients

L'attivazione dell'immunità innata in seguito al trapianto di organo solido determina una infiammazione definita sterile che favorisce lo sviluppo del rigetto acuto e cronico.

L'infiammazione sterile nel trapianto di organo solido deriva dal danno conseguente a ischemia-riperfusion (IRI, ischemia reperfusion injury) che avviene in seguito alla cessazione temporanea di apporto di sangue ad un organo.

l'IRI è una componente obbligatoria del trapianto di organo solido dovuta all'espanto e l'impianto dell'organo e influenza la riuscita del trapianto. Per esempio nel trapianto di rene l'aumento del tempo di ischemia da 30 minuti a 6 ore aumenta il rischio di fallimento del trapianto del 40%.

Quali segnali attivano le cellule presentanti l'antigene nel rigetto del trapianto?



Subito dopo il trapianto il danno diretto all'organo o conseguente alla ischemia/riperfusion portano al rilascio di componenti cellulari in grado di stimolare le cellule dell'immunità innata del donatore. Diverse molecole quali HSP, high mobility group box 1 (HMGB1) agiscono da profili molecolari associati al danno (DAMP) stimolando la risposta innata. L'High mobility group box 1 (HMGB1) è una proteina nucleare che rappresenta uno dei DAMPs responsabili dell'infiammazione e dello sviluppo del rigetto del trapianto acuto. HMGB1 induce l'infiammazione attivando il TLR4.

DAMPs e recettori di DAMPs implicati nel trapianto di organo solido

Table 1. DAMPs with supporting evidence in solid organ transplantation

DAMPs released from the intracellular space or exposed on the cell surface upon injury

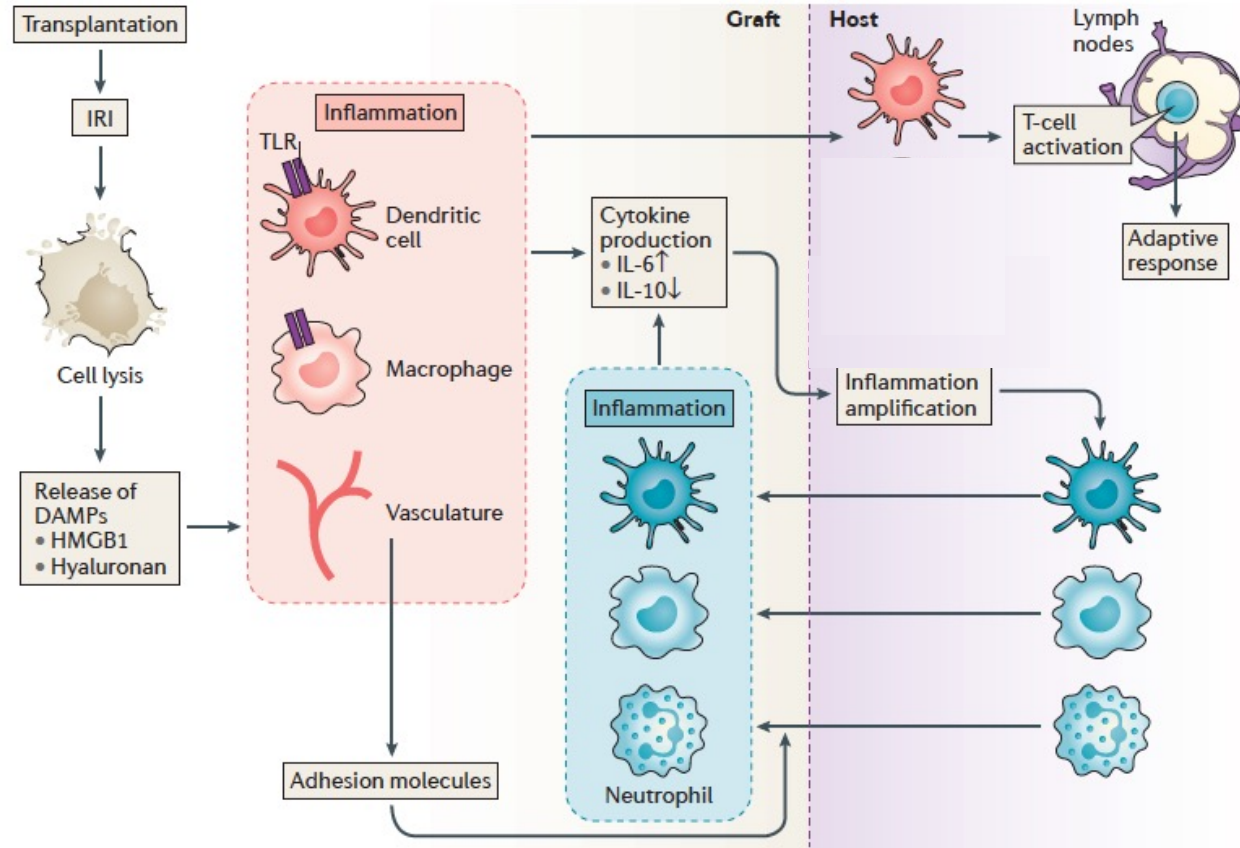
DAMP	Putative receptor(s)	Solid organ(s)
HMGB1	TLR4, RAGE	Heart, lung, kidney, liver
ATP	P1, P2X, P2Y	Heart, liver
Heat shock proteins	TLR2/4, CD40, CD91, LOX-1	Heart, lung, kidney, liver
Nucleic acids/mitochondrial contents	TLR9, NALP3	Heart, lung, kidney, liver

Il rilascio di frammenti di DNA o di DNA mitocondriale dall'organo trapiantato può attivare le cellule dell'immunità innata attraverso la stimolazione del TLR9.

L'ATP extracellulare è riconosciuto da specifici recettori nucleosidici della famiglia dei recettori P2.

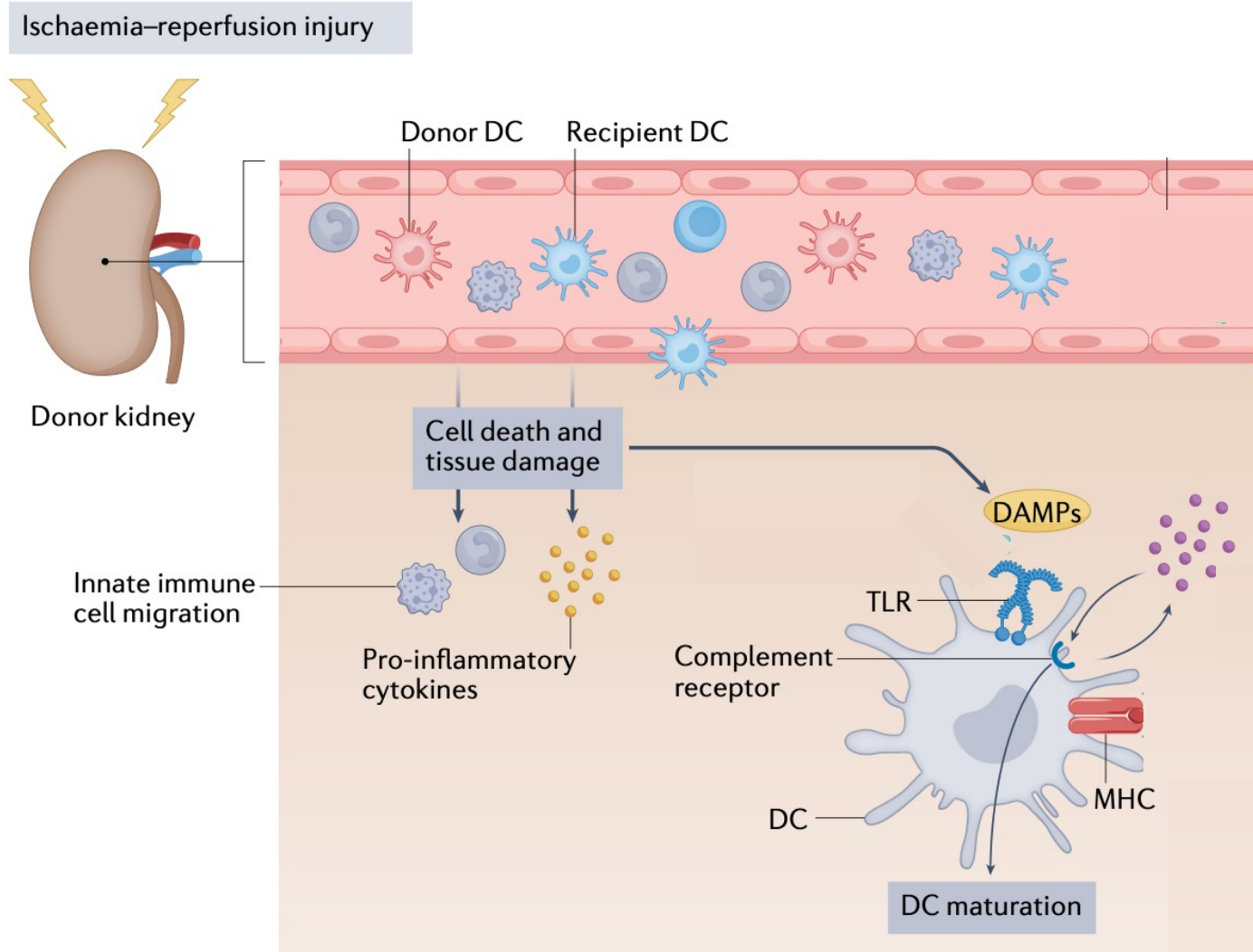
Il trattamento con antagonisti del recettore P2X7 promuove il trapianto di cuore in un modello murino mismatched per le molecole MHC.

Inizio e mantenimento del processo infiammatorio in seguito a trapianto di organo



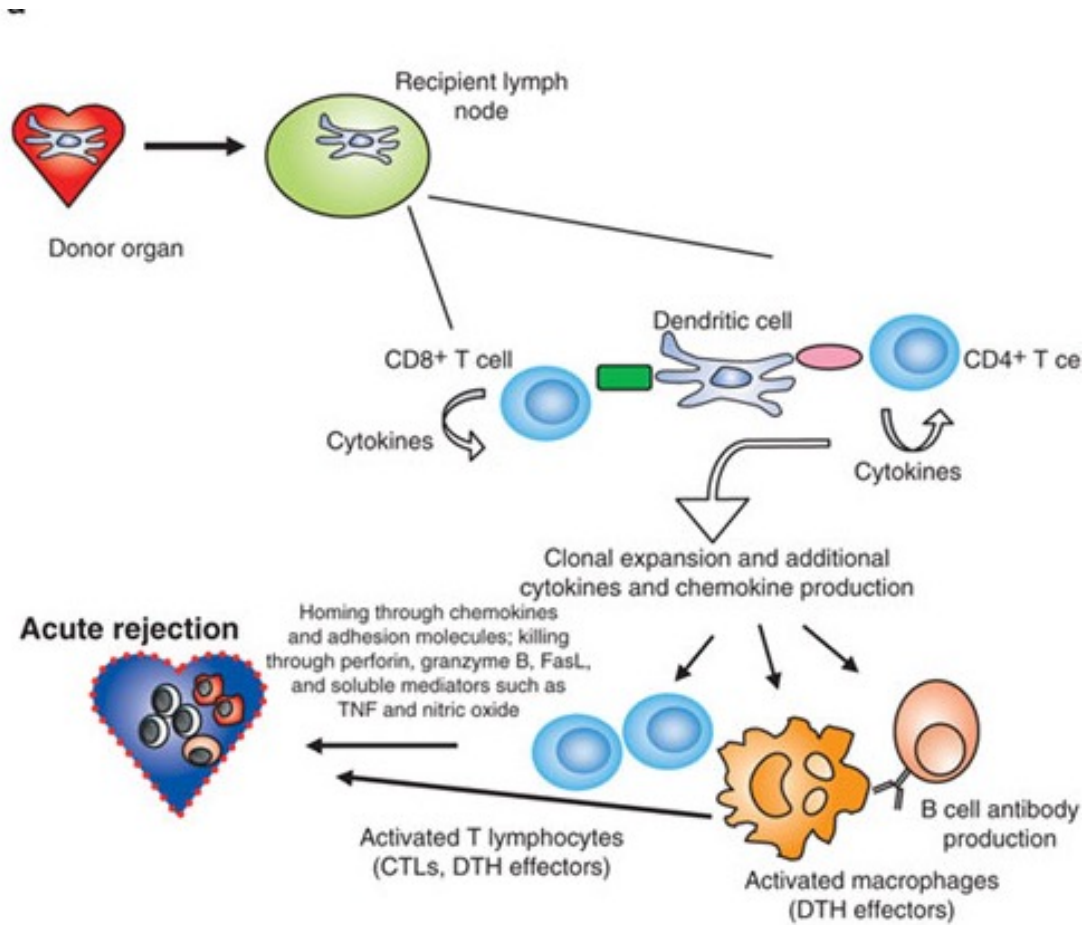
Il rilascio di “damage associated molecular patterns” (DAMPs) in seguito a IRI attivano le cellule dell’immunità innata (macrofagi e cellule dendritiche) e le cellule endoteliali attraverso la stimolazione dei Toll like receptors. In seguito alla stimolazione dei Toll like receptors le DC e i macrofagi producono citochine pro-infiammatorie (IL-6, TNF- α) mentre le cellule endoteliali up-regolano l’espressione delle molecole di adesione come LFA-1 e VCAM1. Questo facilita il reclutamento dei neutrofili e dei monociti del ricevente che stimolati dai DAMPs contribuiranno al processo infiammatorio. La stimolazione del TLR sulle DC ne induce la maturazione favorendo l’attivazione dei linfociti T alloreattivi nel linfonodo promuovendo il rigetto del trapianto.

Maturazione delle cellule dendritiche durante l'ischemia reperfusion injury (IRI)



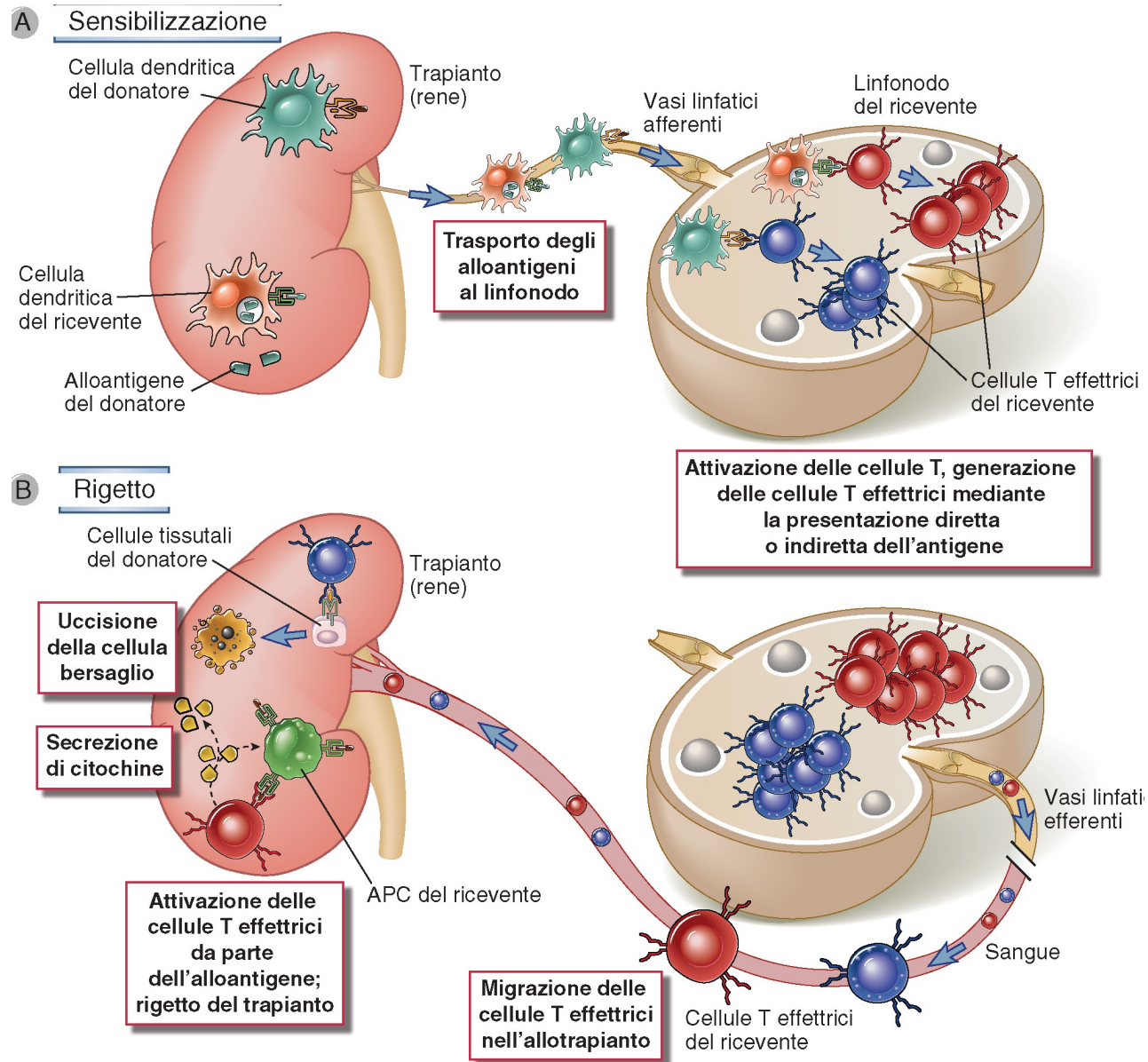
La stimolazione dei TLR espressi dalle DC da parte dei DAMPs induce la maturazione delle DC. Questa infiammazione precede il rigetto del trapianto.

Il rigetto del trapianto

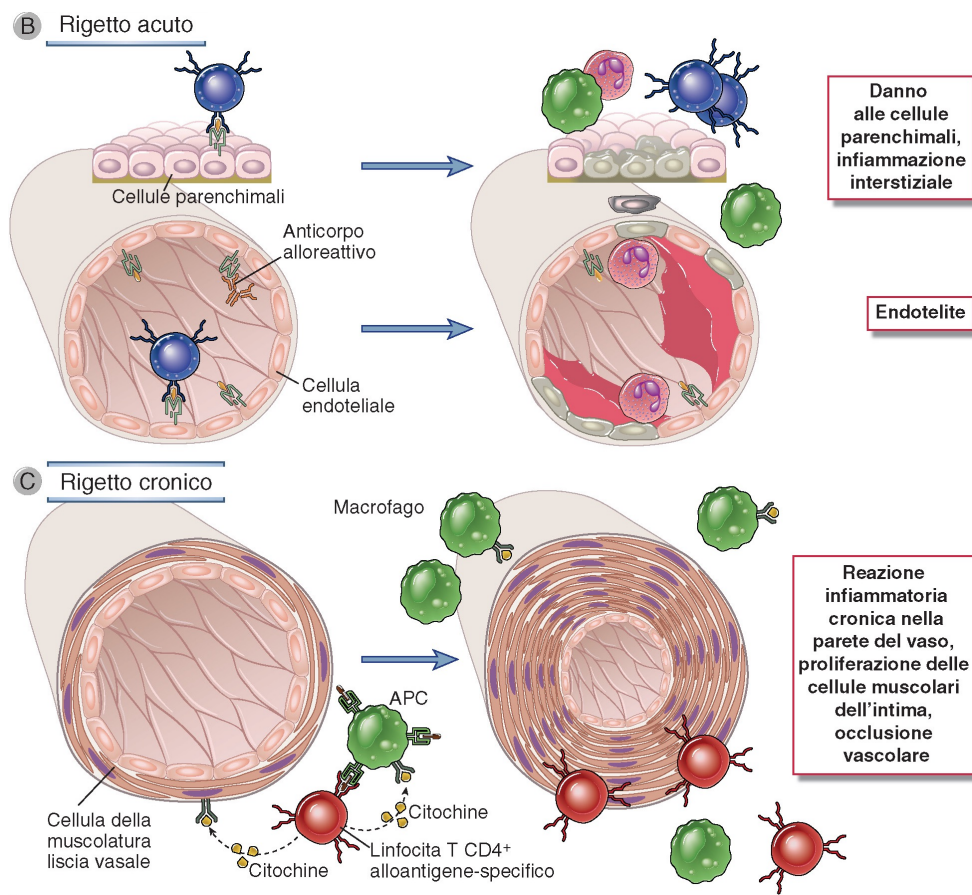


In seguito all'attivazione e al differenziamento dei linfociti T alloreattivi nei linfonodi mediante presentazione diretta o indiretta degli alloantigeni da parte delle cellule dendritiche, i linfociti T effettori migrano nell'organo trapiantato dove svolgono le loro azioni effettrici.

I linfociti T alloreattivi effettori migrano nell'allotrapianto



Meccanismi del rigetto del trapianto mediato dai linfociti T

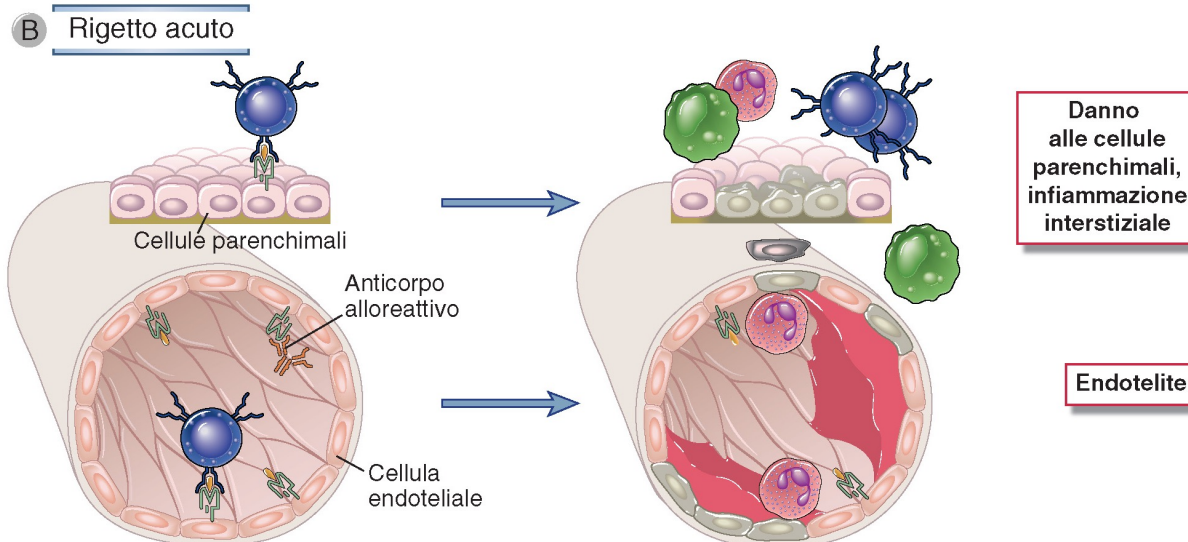
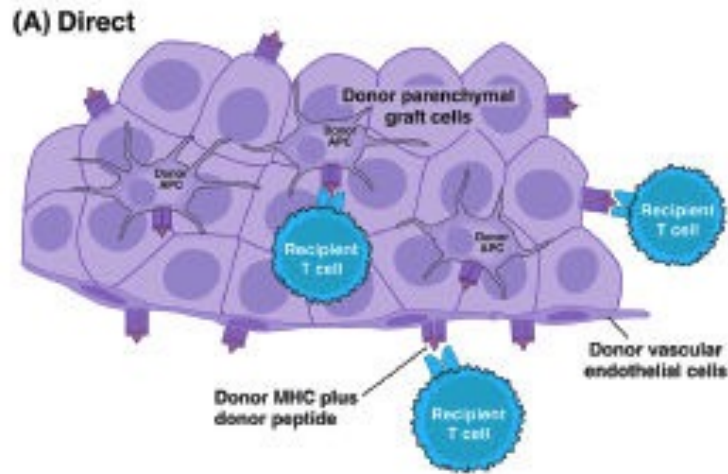


Il rigetto del trapianto mediato dai linfociti T viene classificato in base alle caratteristiche istopatologiche o all'intervallo di tempo che intercorre fra il trapianto e il rigetto.

Il rigetto acuto si manifesta generalmente non prima di una settimana dal trapianto ed è la manifestazione di un processo di danno vascolare e parenchimale. Questo rigetto è caratterizzato da infiltrazione leucocitaria del trapianto.

Il rigetto cronico è caratterizzato dall'occlusione delle arterie come conseguenza della proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali. Questo rigetto si manifesta nei 6-12 mesi successivi al trapianto.

Meccanismi cellulari del rigetto acuto: ruolo dei linfociti T CD8+ attivati per via diretta

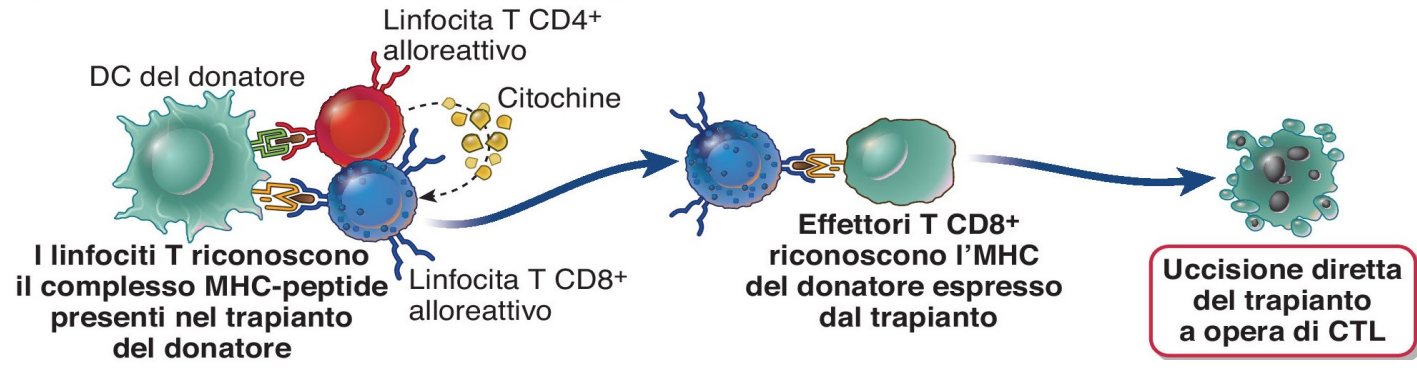


I linfociti T CD8+ alloreattivi che riconoscono in maniera diretta molecole MHC allogene svolgono un ruolo primario nel rigetto del trapianto acuto. I linfociti T CD8+ lisano direttamente le cellule endoteliali e parenchimali dell'organo trapiantato. La lisi delle cellule endoteliali si manifesta come endotelite e infiammazione perivascolare.

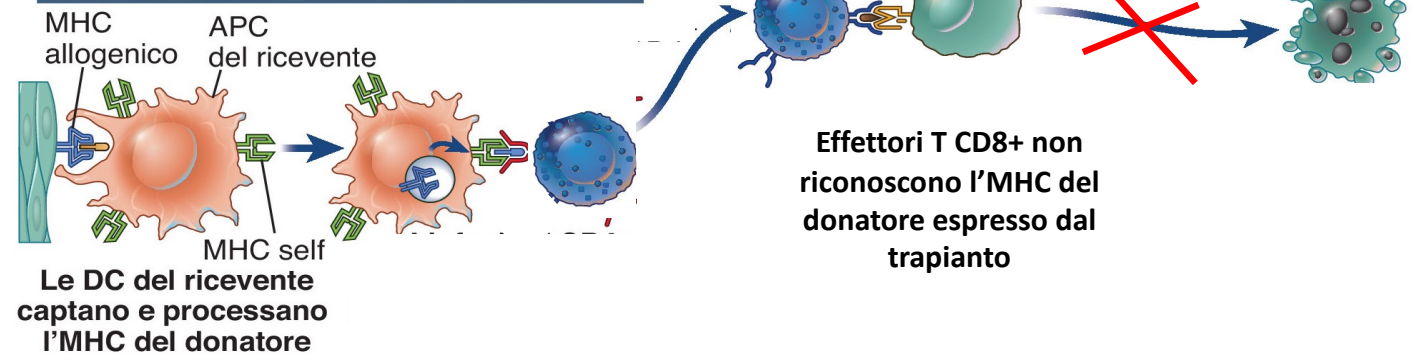
L'infiltrato cellulare che caratterizza questo tipo di rigetto è arricchito in linfociti T CD8+.

L'eliminazione delle cellule del trapianto da parte dei linfociti T CD8+ avviene attraverso il rilascio dei mediatori di citotossicità come le perforine o FasL e secrezione di IFN- γ .

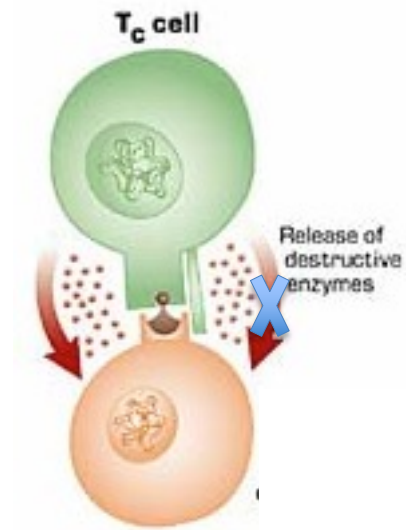
A Riconoscimento diretto dell'alloantigene



B Riconoscimento indiretto dell'alloantigene



Ruolo dei linfociti T CD8+ attivati per via indiretta nel rigetto acuto del trapianto

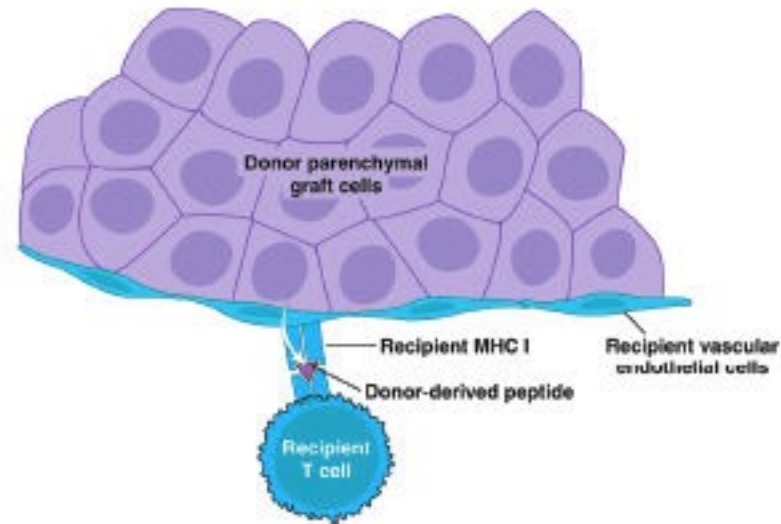


Graft parenchyma

I linfociti T CD8+ alloreattivi che riconoscono gli alloantigeni per via indiretta non saranno in grado di lisare le cellule del parenchima e dei vasi dell'organo trapiantato nel caso in cui il donatore e ricevente esprimano alleli HLA di classe I diversi.

Ruolo dei linfociti T CD8+ indirettamente attivati nel rigetto acuto del trapianto

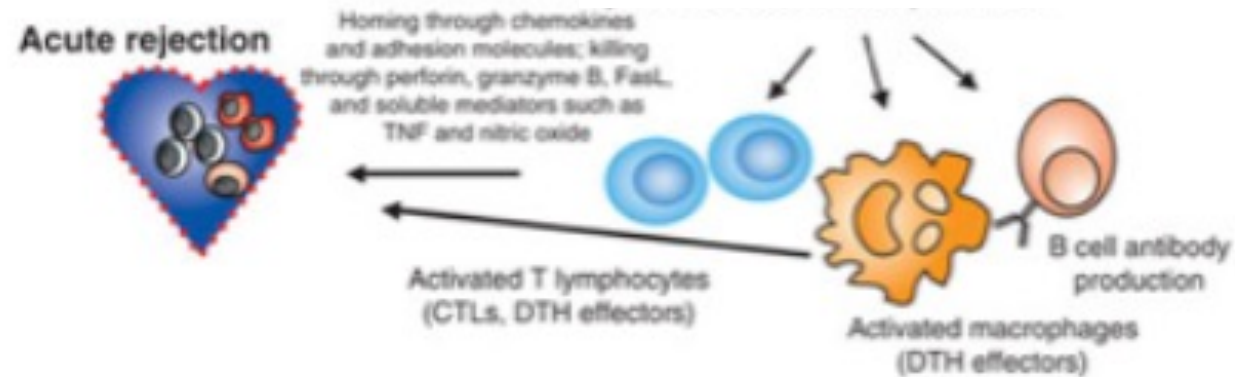
(B) Indirect (endothelial target)



Nel modello del trapianto di pelle è possibile che cellule endoteliali dei vasi che irrorano il trapianto e derivate dal ricevente siano il bersaglio delle risposte immuni indirette mediate dai linfociti T CD8+. Tali cellule mediano il rigetto lisando le cellule endoteliali dei vasi che irrorano il trapianto.

Nel trapianto di pelle è stato dimostrato che i linfociti T CD8+ attivati per via indiretta causano rigetto del trapianto distruggendo le cellule endoteliali dei vasi che lo irrorano. la distruzione dell'organo trapiantato è causata dal danno ischemico.

Ruolo dei linfociti T CD4+ attivati direttamente nel rigetto acuto del trapianto



Alcuni studi hanno dimostrato che i linfociti T CD4 possono mediare il rigetto acuto del trapianto:

Il trasferimento adottivo di cellule CD4 alloreattive induce rigetto acuto del trapianto.

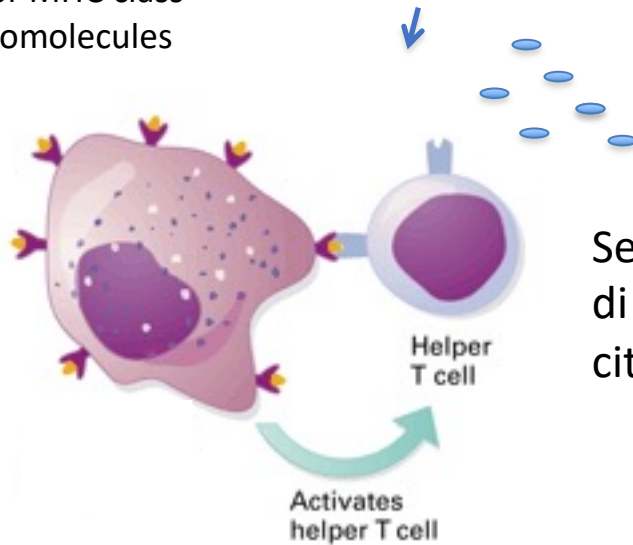
I topi KO dei linfociti T CD8 presentano rigetto acuto del trapianto.

In assenza di anticorpi e cellule T CD8+ i linfociti T CD4+ sono in grado di mediare il rigetto acuto di trapianti di cuore e tale rigetto richiedeva l'espressione delle molecole MHC del donatore. Questo suggeriva un ruolo dei linfociti T CD4+ attivati per via diretta nel mediare il rigetto acuto di trapianto di cuore.

Nel caso del rigetto acuto mediato dai linfociti T CD4+ l'eliminazione delle cellule del trapianto dipende dalla presenza del recettore dell' IFN- γ .

Ruolo dei linfociti T CD4+ nel rigetto acuto del trapianto

Donor MHC class II allomolecules



Secrezione di citochine

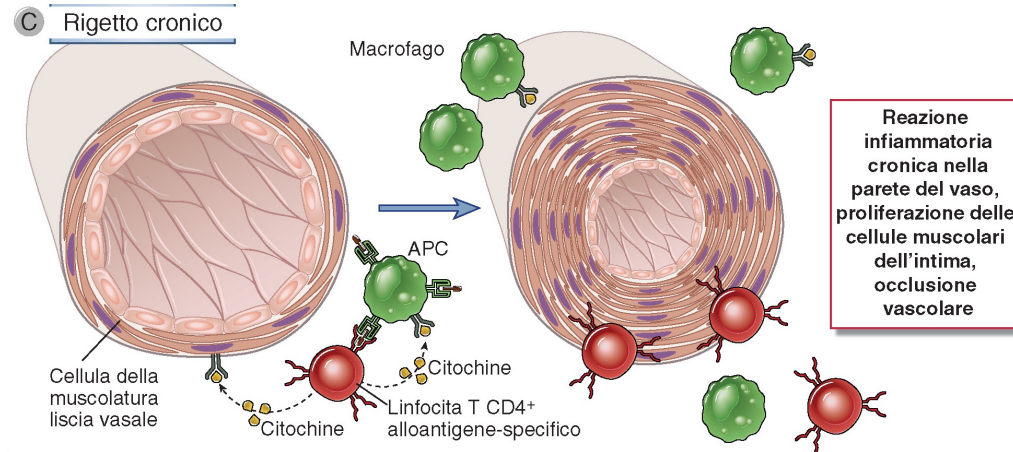
I linfociti T CD4+ attivati per via diretta possono mediare il rigetto acuto del trapianto attraverso la produzione di IFN- γ e TNF- α causando una infiammazione che danneggia l'organo trapiantato. I linfociti T CD4+ per esplicare le funzioni effettrici necessitano di riconoscere gli antigeni ristretti dalle molecole MHC di classe II.

Le molecole MHC di classe II sono espresse costitutivamente dalle cellule dendritiche, e dai macrofagi. Le cellule del parenchima e dell'endotelio dell'organo trapiantato possono diventare potenziali bersagli delle cellule T CD4+ alloreattive attivate per via diretta in seguito alla up-regolazione delle molecole MHC di classe II. Nel rigetto acuto mediato dai linfociti T CD4+ l'eliminazione delle cellule del trapianto dipende dalla presenza di IFN- γ , del contatto cellula-cellula e di mediatori di citotossicità come FasL.

E' stato ipotizzato che l'IFN- γ

- up-regoli l'espressione delle molecole MHC di classe II sul trapianto.
- Eserciti una azione citopatica diretta sul trapianto.

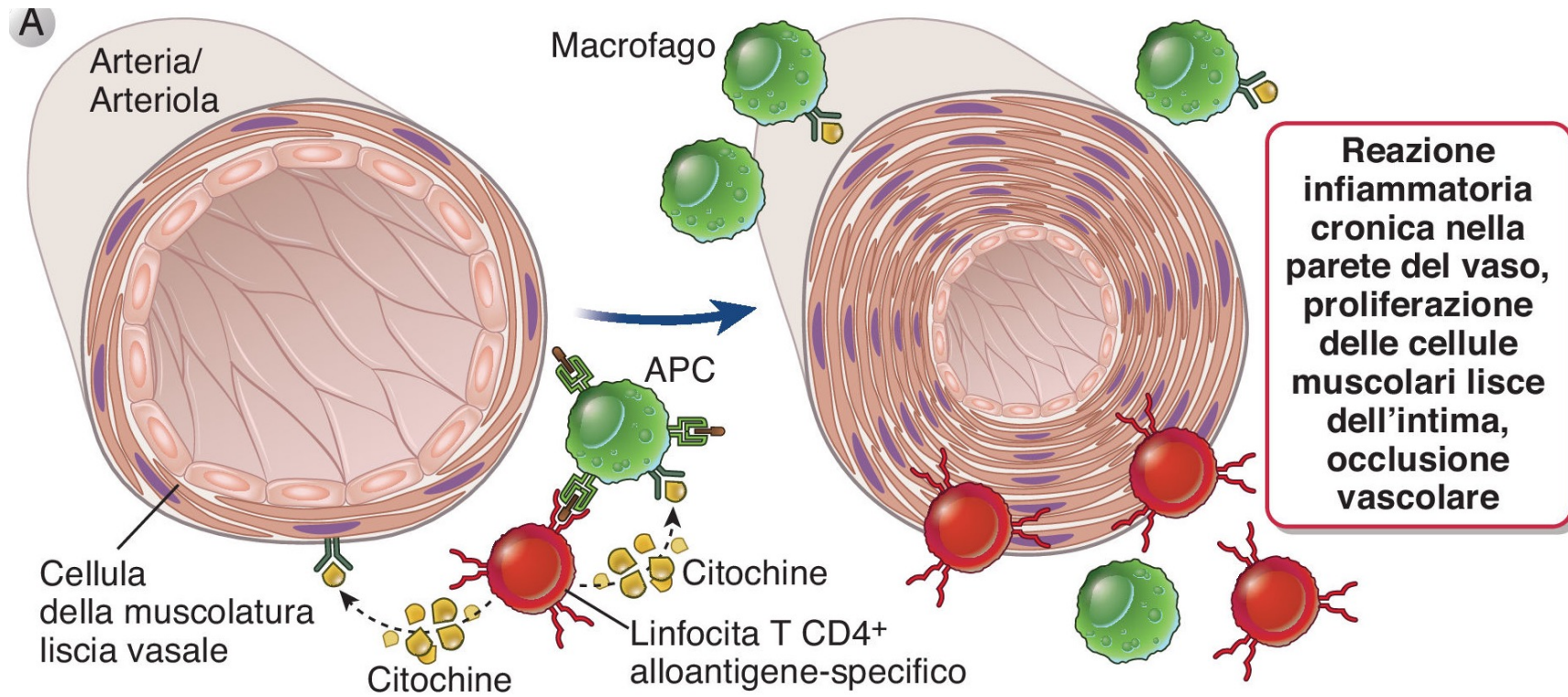
Meccanismi cellulari del rigetto cronico del trapianto: ruolo dei linfociti T CD4+



La longevità della via di presentazione diretta e indiretta degli alloantigeni rappresenta probabilmente il fattore critico che determina il contributo di questi due pathway nello sviluppo del rigetto cronico.

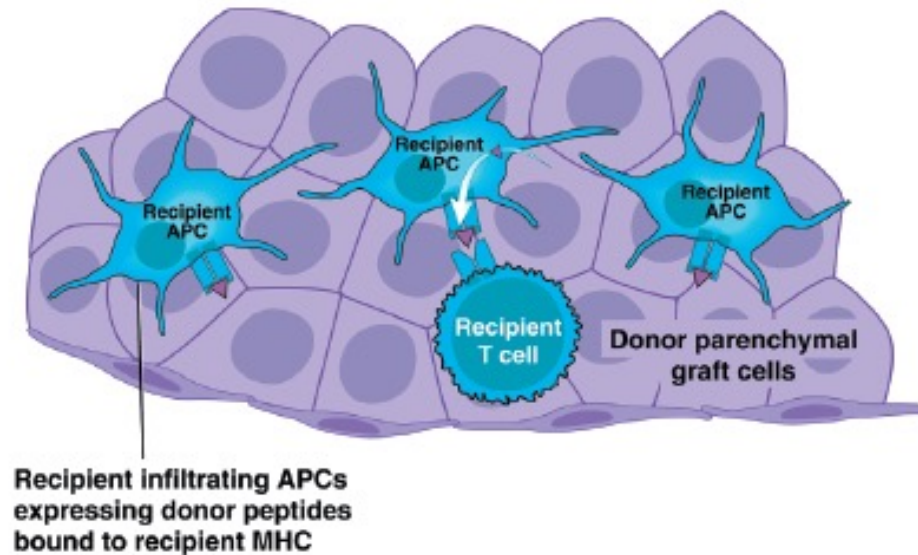
Poiché le cellule dendritiche del donatore sono eliminate in tempi rapidi dopo il trapianto, si ritiene che solo le risposte T CD4+ alloreattive indirette possano avvenire in tempi tardivi dopo il trapianto.

La principale lesione che caratterizza il rigetto cronico del trapianto è la vasculopatia che determina la costrizione dei vasi che irrorano il trapianto. L'occlusione dei vasi è dovuta alla proliferazione delle cellule muscolari lisce dell'intima vasale. Proliferazione dovuta alla produzione di fattori di crescita per le cellule muscolari lisce da parte dei linfociti T. Alla patogenesi delle lesioni contribuisce la reazione DTH mediata dai linfociti T alloreattivi secernenti IFN- γ e TNF- α .



Ruolo dei linfociti T CD4 attivati per via indiretta nel rigetto cronico del trapianto

(C) Indirect (intragraft target)



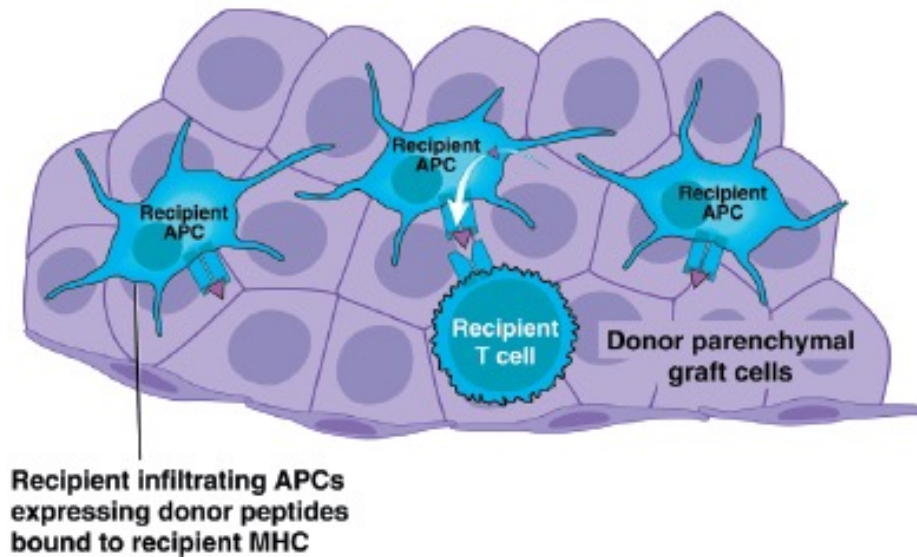
La via indiretta di riconoscimento delle molecole allogeniche sembra avere un ruolo fondamentale nel rigetto cronico del trapianto.

Poiché le cellule dendritiche del donatore dovrebbero essere eliminate dopo il trapianto, si ritiene che il pathway indiretto di presentazione degli allo-antigeni è responsabile del rigetto cronico.

I monociti e i macrofagi del ricevente infiltrano l'organo trapiantato e possono presentare i peptidi del donatore in associazione alle molecole MHC del ricevente alle cellule T del ricevente. Il meccanismo principale di questo rigetto è attraverso la secrezione di citochine da parte dei linfociti T CD4+ in grado di stimolare la proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari dei vasi.

L'occlusione dei vasi limita l'irrorazione dell'organo e il parenchima viene sostituito da tessuto fibroso.

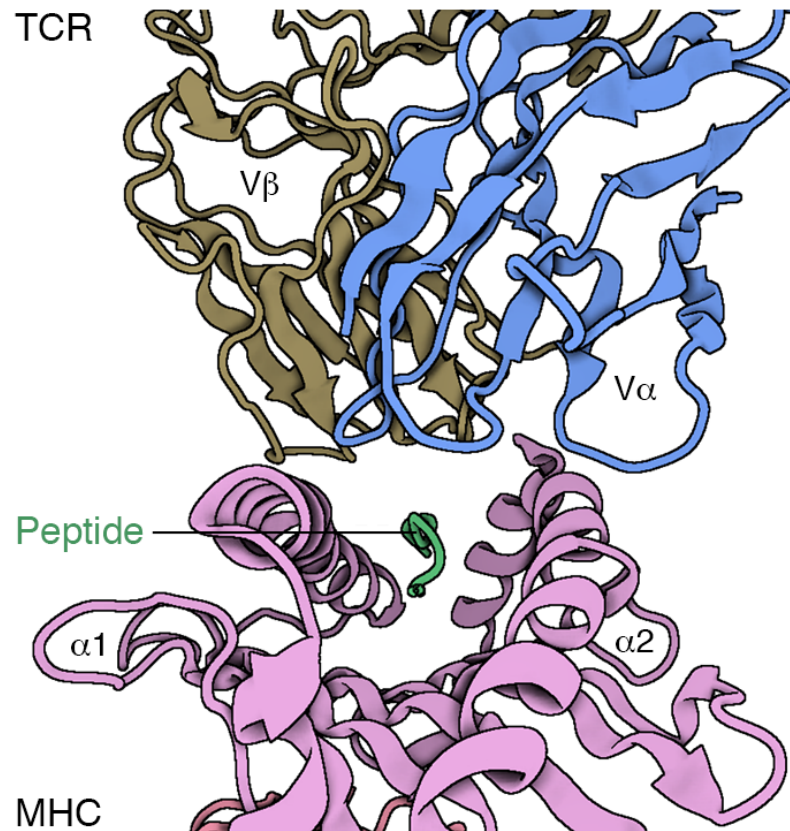
(C) Indirect (intragraft target)



I linfociti T CD4+ indirettamente attivati sono in grado di mediare le reazioni DTH (delayed type hypersensitivity) e quindi di attivare i macrofagi favorendo il rilascio di mediatori solubili proinfiammatori quali l'ossido nitrico, TNF- α , specie reattive dell'ossigeno in grado di danneggiare il tessuto.

Interazione fra TCR e complesso fra MHC allogenico e peptide

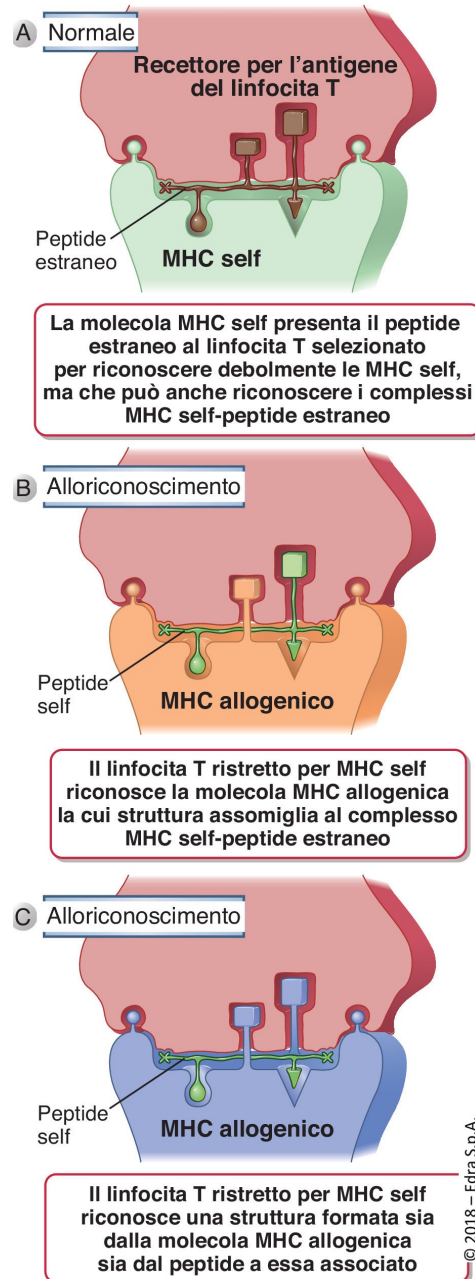
B



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



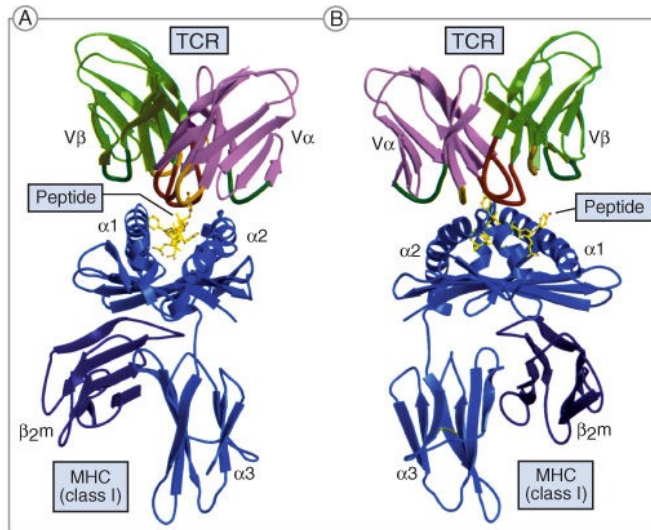
L'analisi cristallografica del complesso TCR con MHC allogenic + peptide ha dimostrato che questa interazione è per lo più identica all'interazione fra TCR con l'MHC autologo + peptide non autologo.

I peptidi legati alle molecole MHC allogeniche possono essere coinvolti nel riconoscimento da parte dei linfociti alloreattivi in modo diverso.

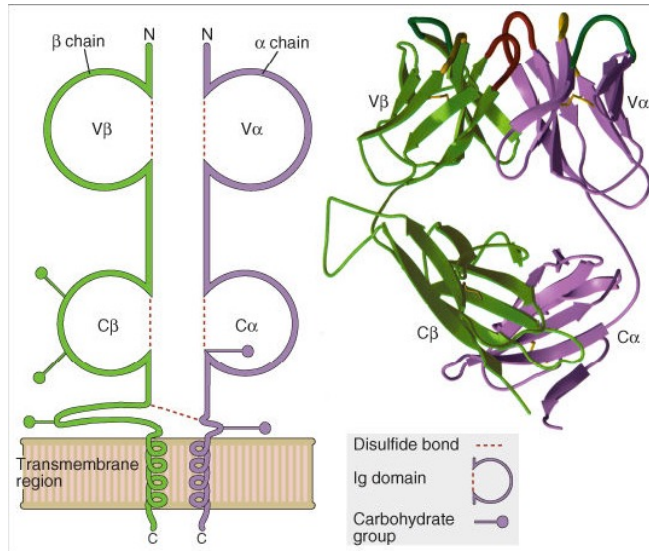
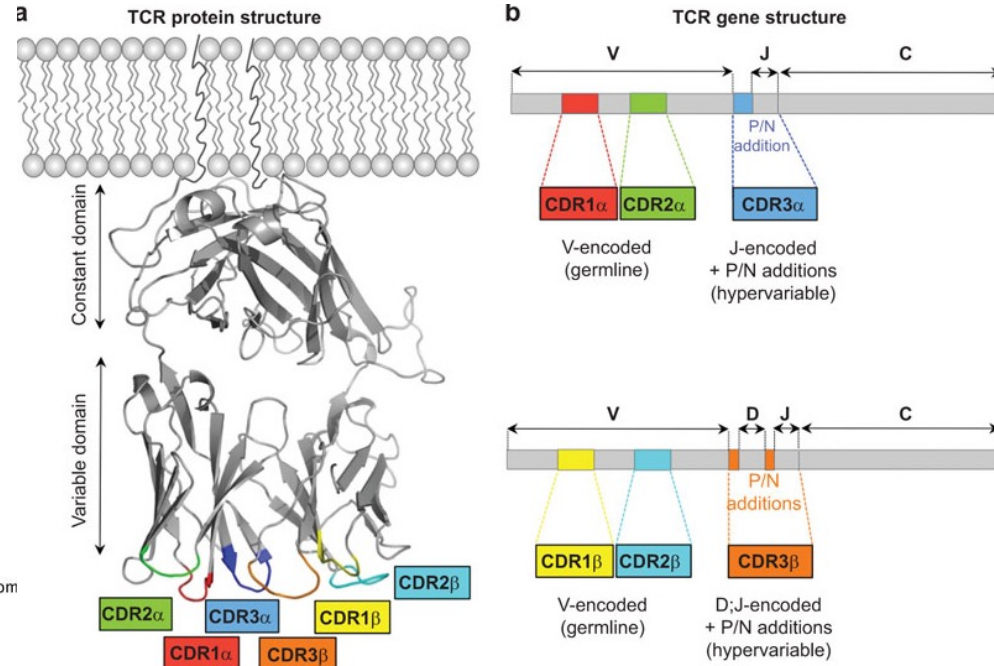
Per certi cloni T è la molecola MHC allogena da sola del complesso MHC + peptide ad essere il bersaglio maggiore dell'alloriconoscimento (high density model)

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

Interazione TCR-MHC+peptide

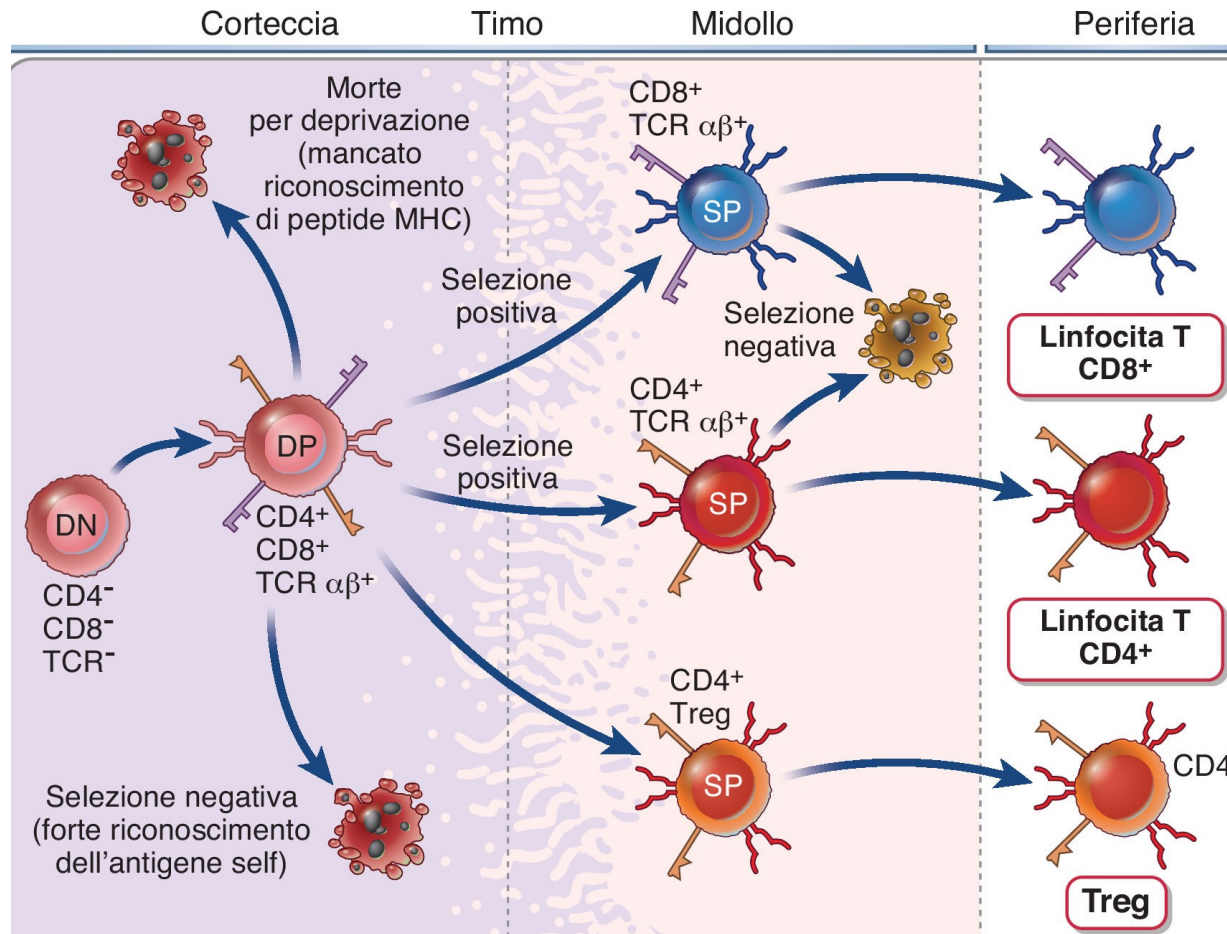


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com



Nel riconoscimento classico il sito di legame del complesso MHC+peptide è una superficie planare formata dalle CDR della catena α e della catena β del TCR. Il CDR1 e 2 contattano l'MHC il CDR3 il peptide.

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

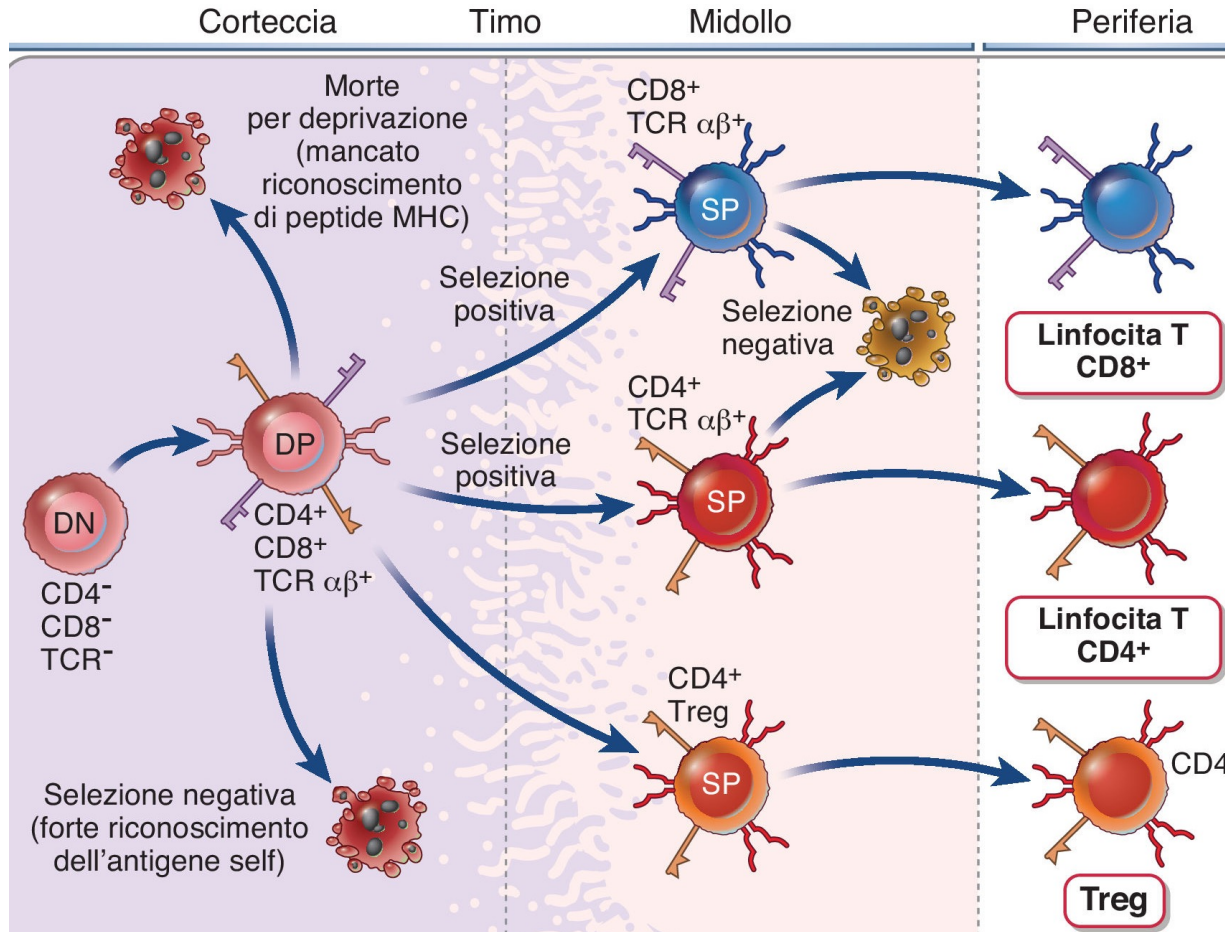


Perché il nostro repertorio T presenta linfociti T alloreattivi?

I timociti doppi positivi CD4⁺, CD8⁺, TCRα/β⁺ vanno incontro a selezione positiva 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

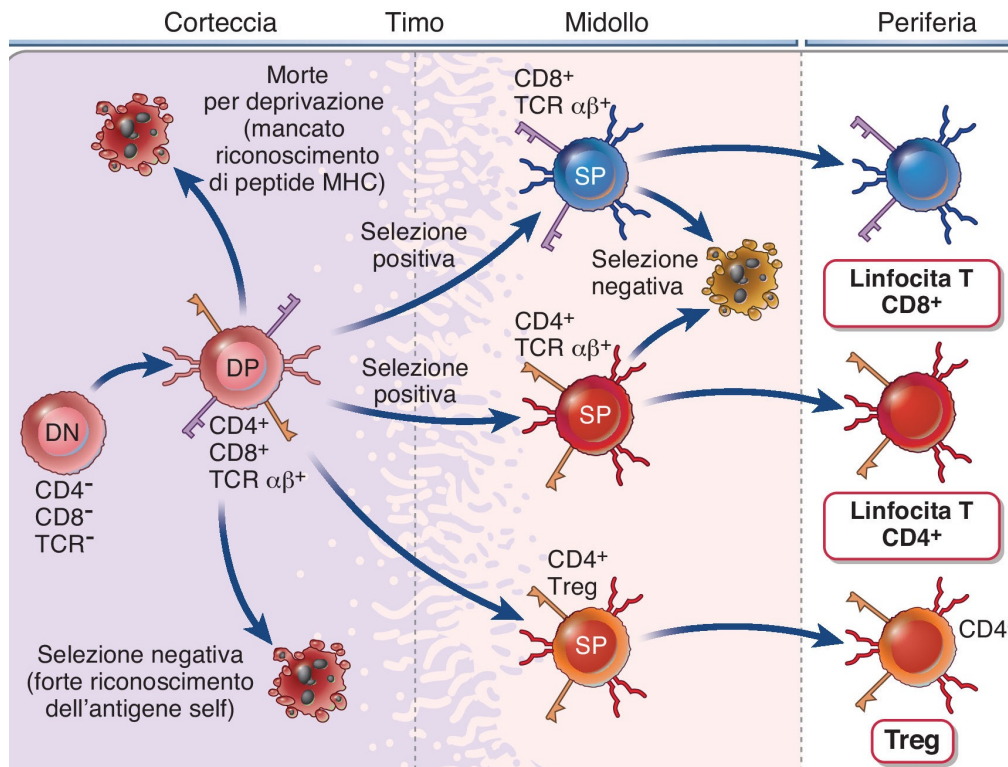


I timociti il cui TCR non riconosce l'MHC+peptide moriranno per deprivazione del segnale;

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.

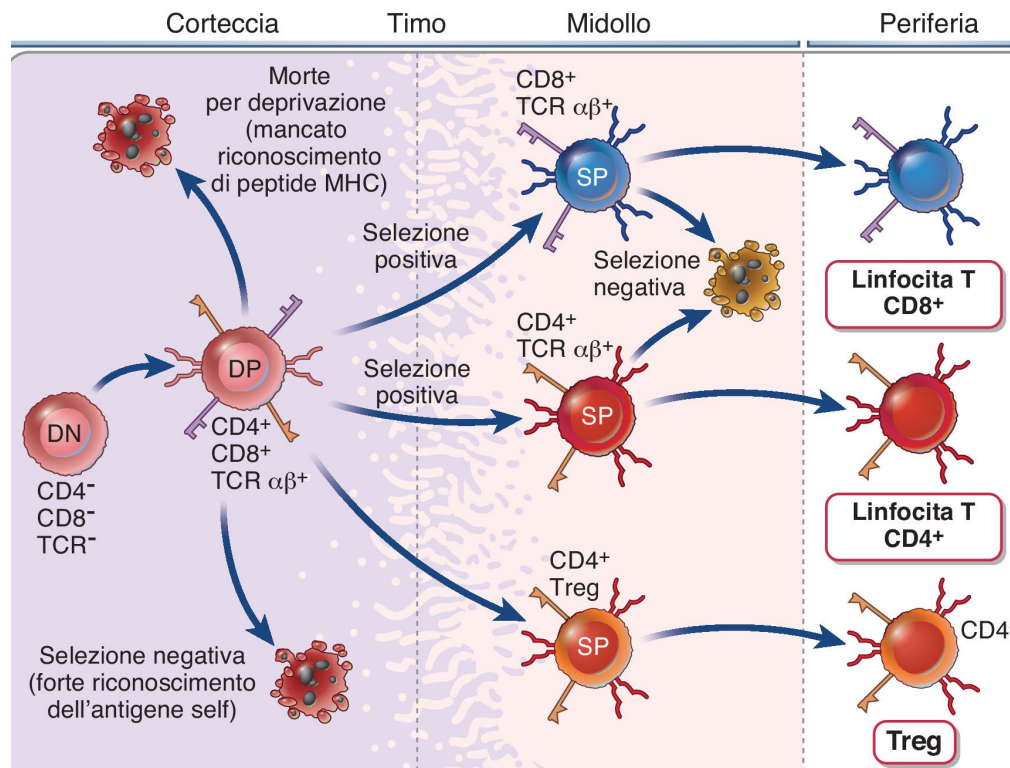
I processi di selezione positiva e negativa nel timo permettono lo sviluppo dei linfociti T i cui TCR legano con bassa affinità l'MHC self



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 selezionati per riconoscere il complesso MHC autologo+peptide a bassa affinità hanno la potenzialità di riconoscere MHC-allo con alta affinità.
- I TCR alloreattivi non sono sottoposti a selezione negativa nel timo.
- 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.
- Molti linfociti T alloreattivi sono linfociti della memoria generati nelle risposte verso agenti infettivi incontrati dall'organismo.
- I linfociti T alloreattivi non sono selezionati negativamente nel timo.

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.

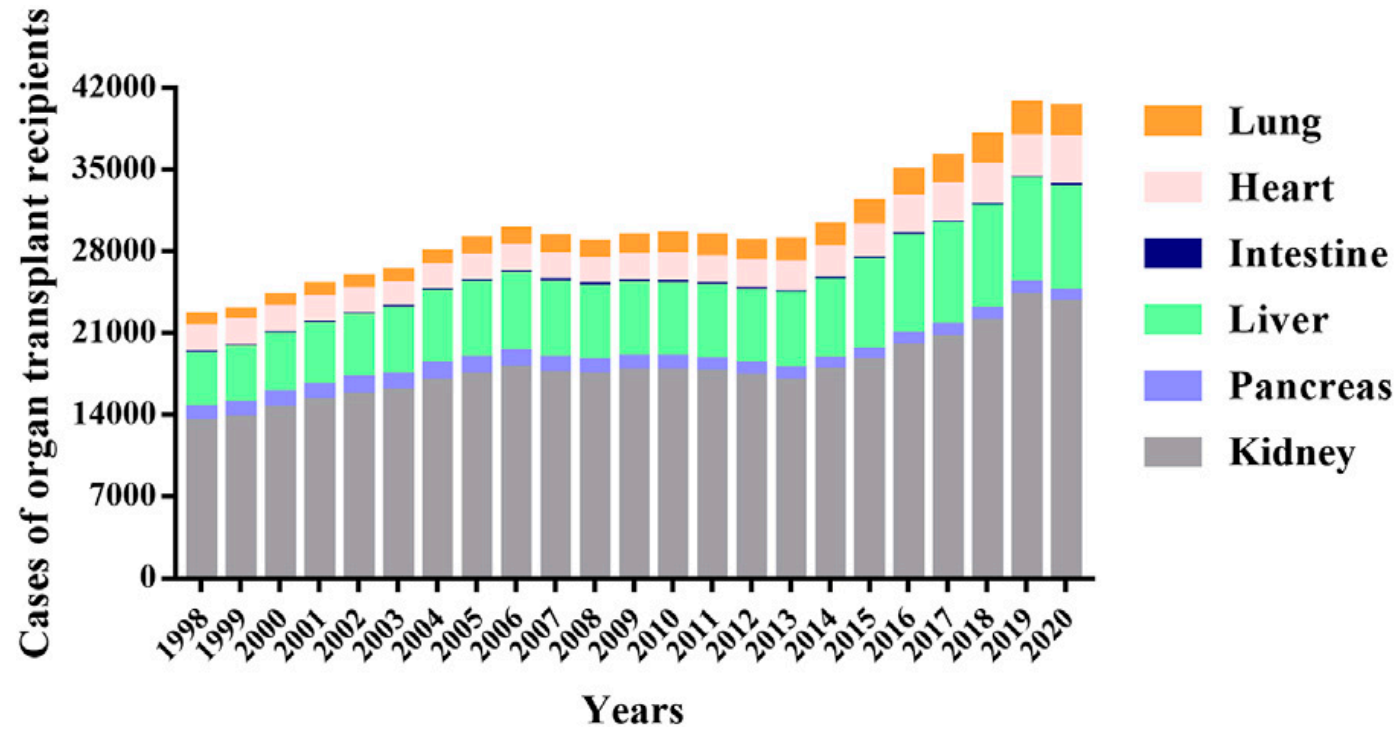
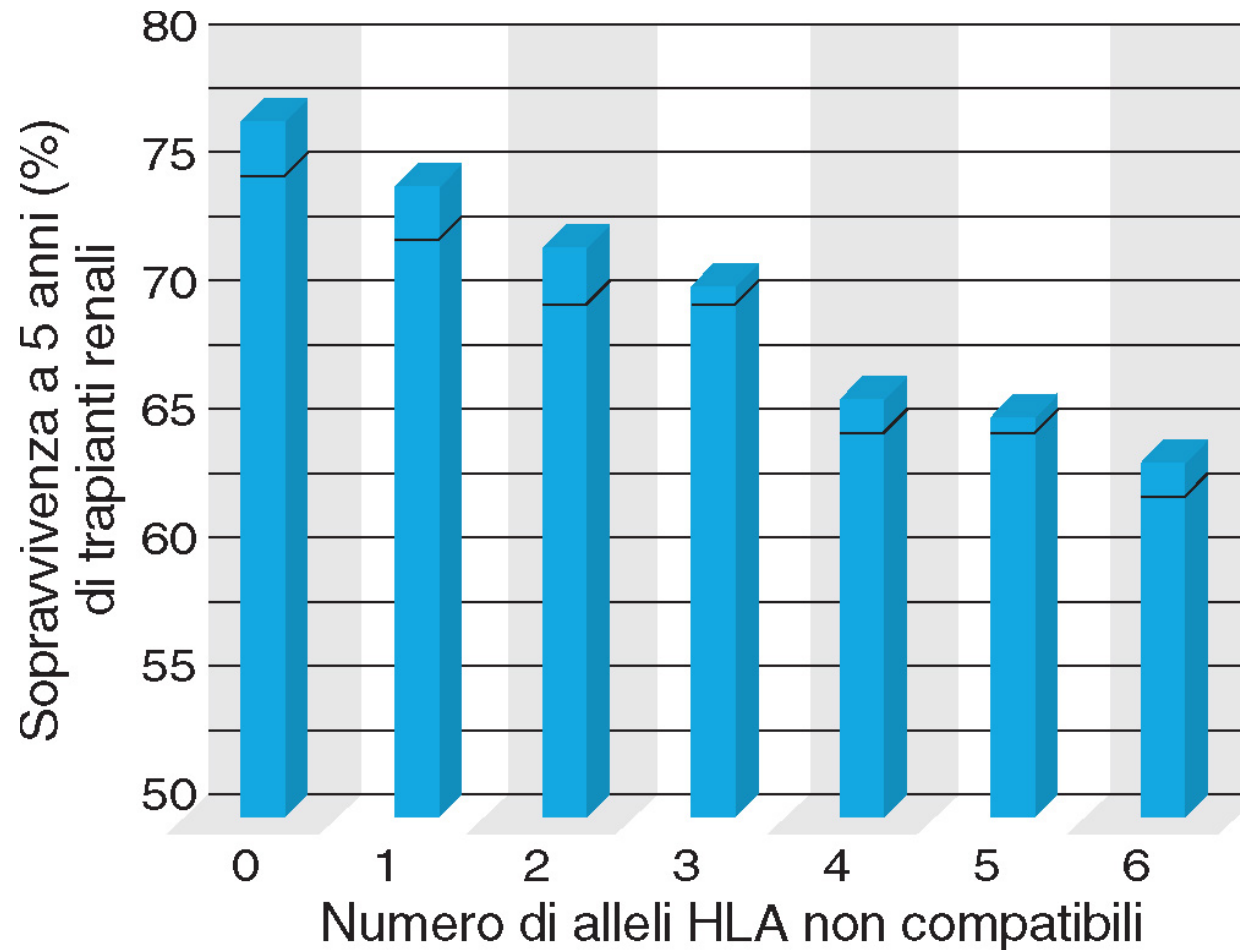


FIGURE 1 | Total cases of different organ transplants per year from 1998 to 2020. The data were obtained from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) website (<https://srtr.transplant.hrsa.gov/>), which provides the current status of solid organ transplantation in the United States for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

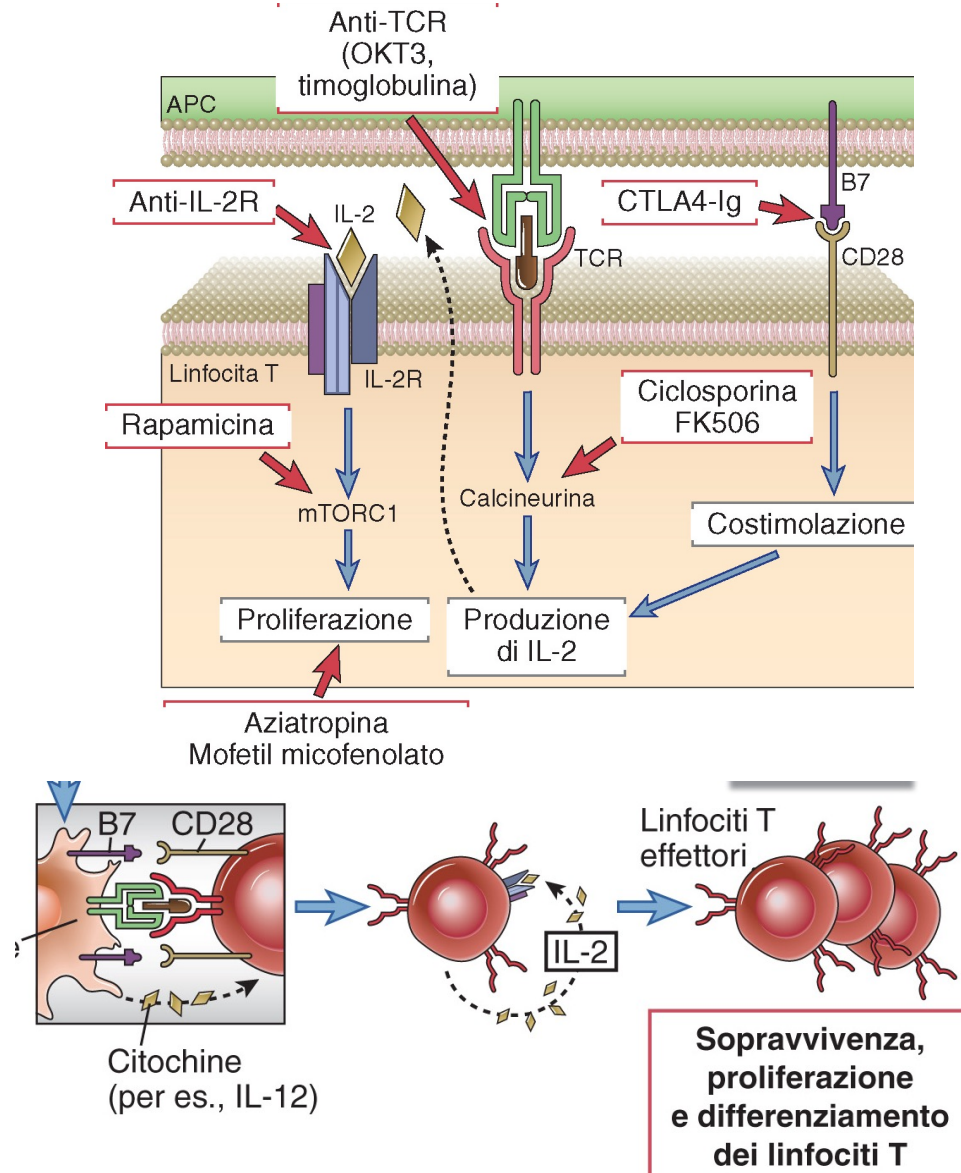
Il registro dei riceventi il trapianto (SRTR) dimostra un generale aumento costante dei trapianti di organo solido negli ultimi 10 anni con una flessione nel 2020 probabilmente legata all'infezione da SARS-CoV2.

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 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 MHC 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



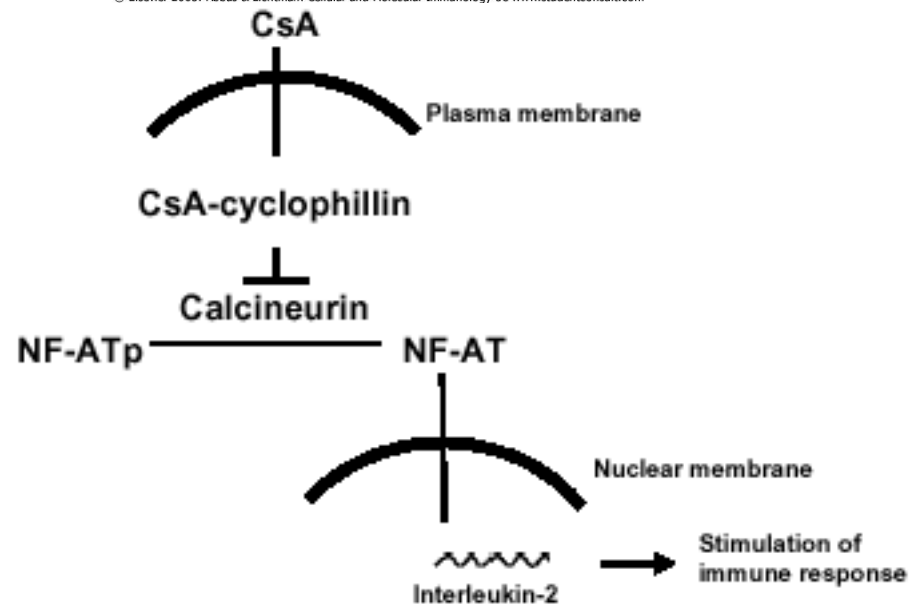
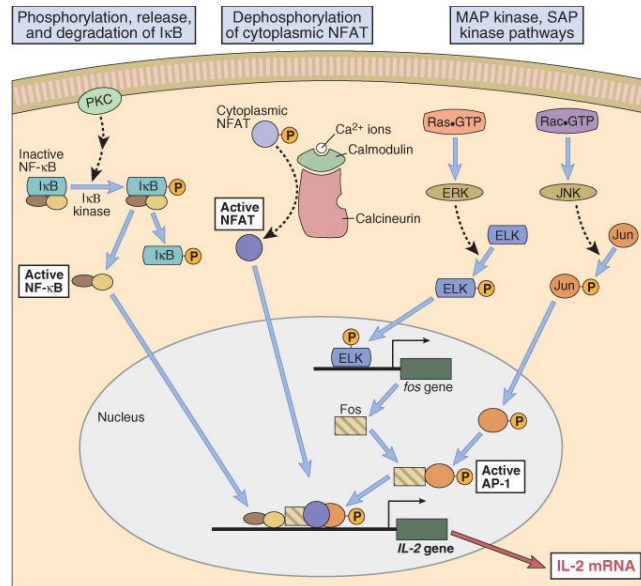
Il trapianto allogenico è reso possibile dall'uso di farmaci immunosoppressivi. La limitatezza della disponibilità di organi e la diversità delle molecole HLA fa sì che la maggior parte dei pazienti riceve trapianti che differiscono per uno o più loci HLA.

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

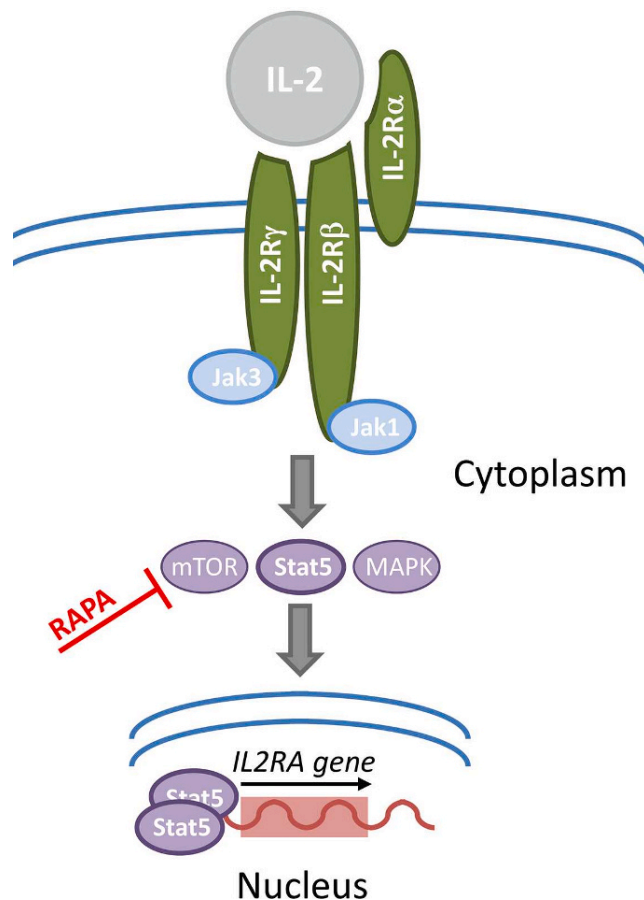


Azione della ciclosporina

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 ciclofilina 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.

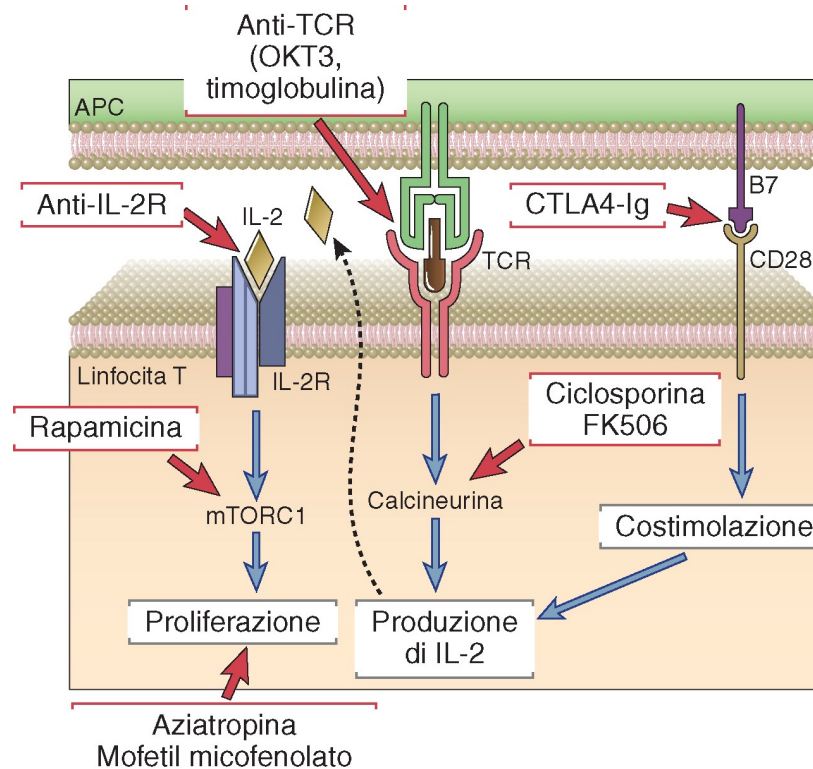


Rapamicina= composto naturale che inibisce la proliferazione dei linfociti T. Si lega alla molecola FK-506BP ma non inibisce la calcineurina bensì la molecola mTOR. La rapamicina inibisce la trasduzione del segnale indotta dall'IL-2 bloccando i linfociti nella fase G1-S del ciclo cellulare.

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.

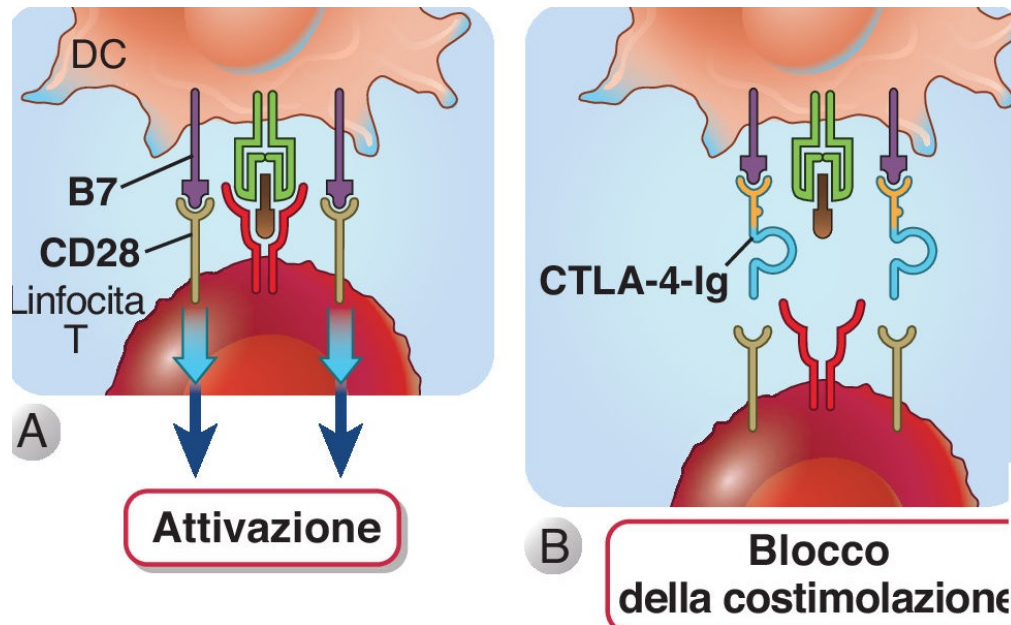


L'OKT3 è stato il primo anticorpo usato in pazienti trapiantati.

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

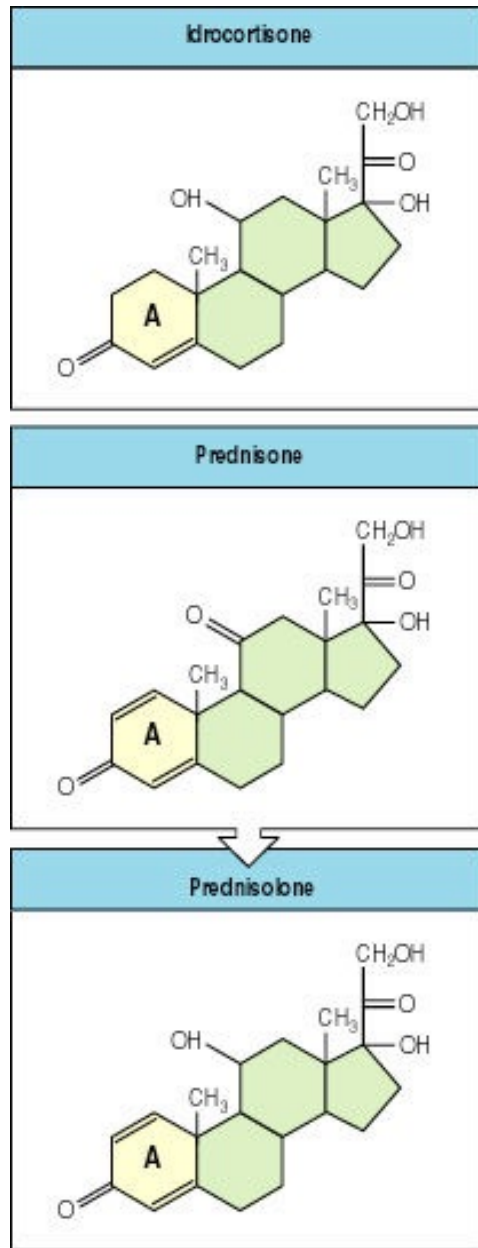
L'anticorpo anti-CD25 riconosce il recettore ad alta affinità per l'IL-2 bloccando la proliferazione dei linfociti T.

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

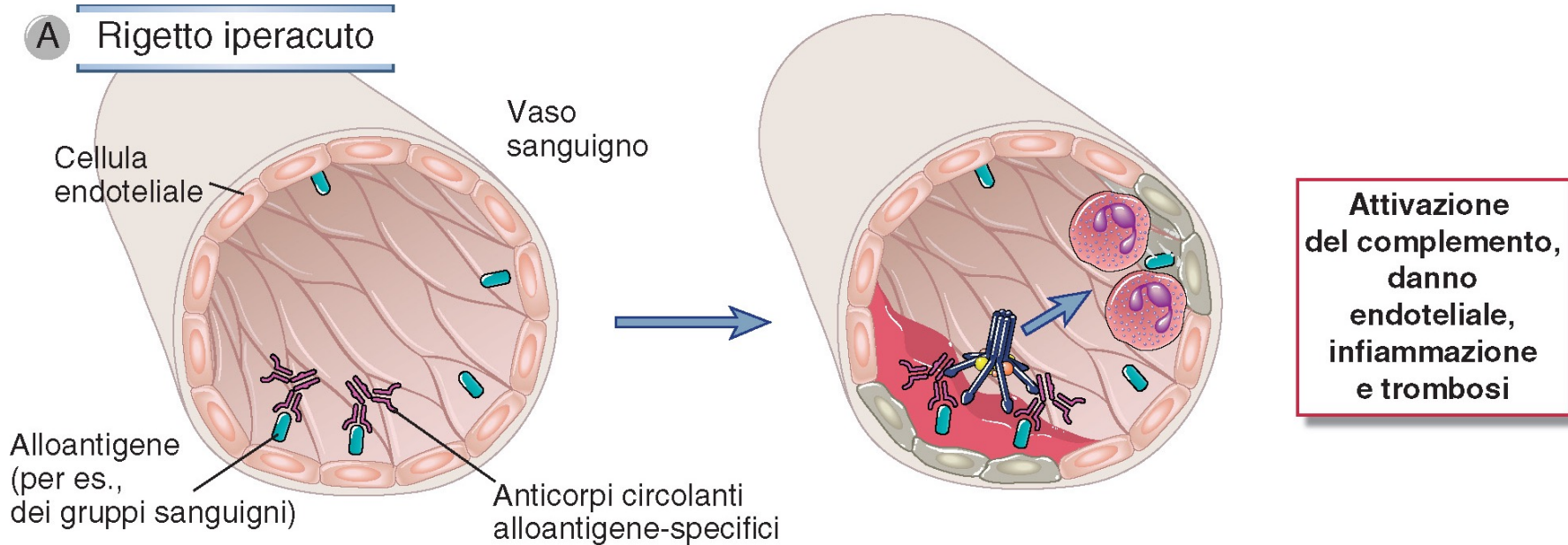


I corticosteroidi sono steroidi con proprietà antiinfiammatorie. I corticosteroidi hanno una azione anti-infiammatoria perché bloccano la sintesi di diverse citochine quali IL-1, TNF- α , e mediatori dell'infiammazione. Agiscono inibendo diversi fattori trascrizionali coinvolti nella espressione delle 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

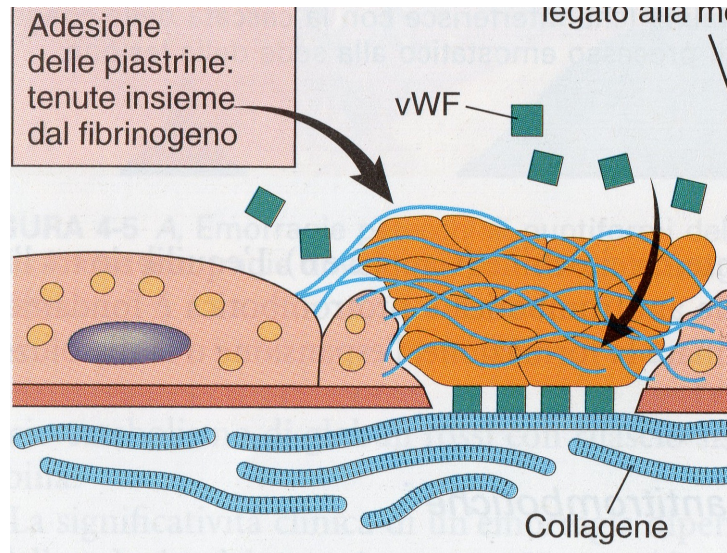
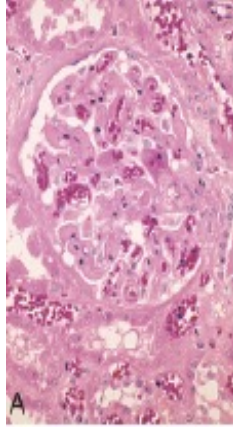
I corticosteroidi agiscono bloccando la sintesi e la secrezione di citochine quali l'IL-1 e il TNF- α da parte dei macrofagi riducendo il processo flogistico. Possono anche bloccare la produzione di prostaglandine di intermedi reattivi dell'ossigeno e di ossido nitrico

Rigetto iperacuto



Il rigetto iperacuto è mediato dagli anticorpi preesistenti in circolo che riconoscono antigeni espressi dalle cellule endoteliali del donatore quali gli antigeni di gruppo sanguigno ABO. 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.

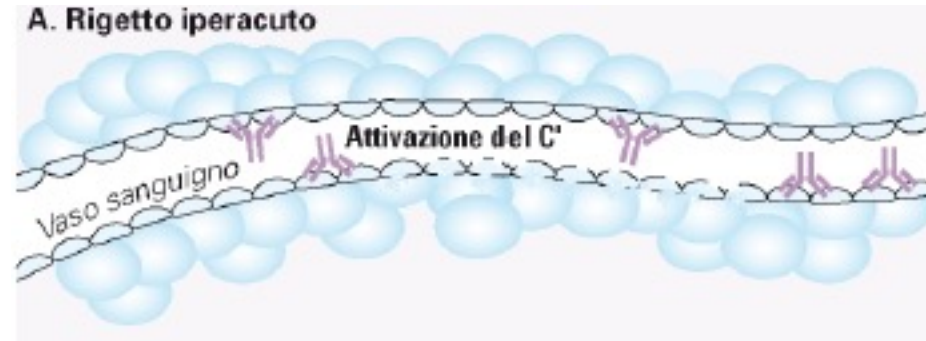
Rigetto iperacuto



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

