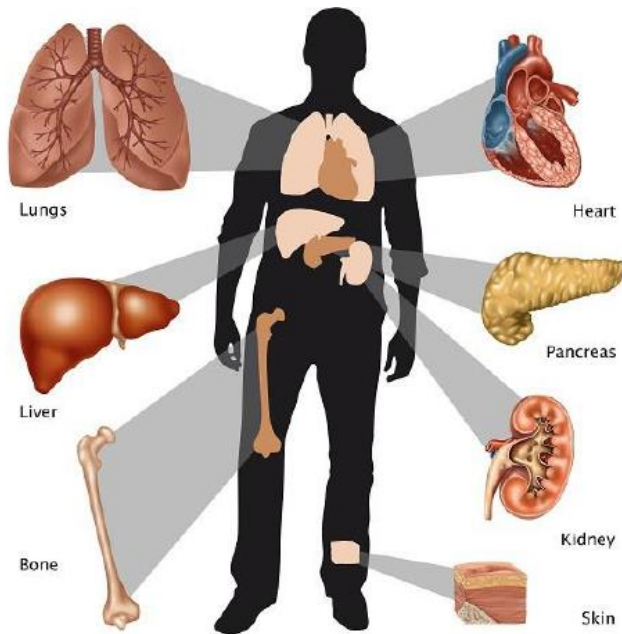


# **IMMUNOLOGIA dei TRAPIANTI**

**Il trapianto d'organo è l'unica forma di trattamento per molte patologie allo stadio terminale!**



Clinical transplantation	
organ transplanted	examples of disease
cornea	keratoconus, dystrophies, keratitis
kidney	end-stage renal disease
heart	heart failure
lung/heart-lung	pulmonary hypertension, cystic fibrosis
liver	cancer, cirrhosis, biliary atresia
stem cells (bone marrow/ peripheral blood)	leukemia, immunodeficiency
skin (autografts)	burns
pancreas	diabetes mellitus
pancreatic islets	diabetes mellitus
small bowel	cancer, intestinal failure
neuronal cells	Parkinson's disease

#### **Trapianto ortotopico:**

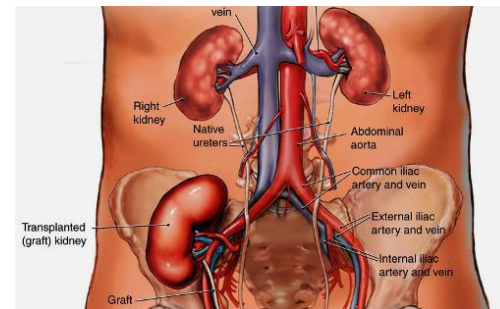
Se posizionato nella stessa sede anatomica dell'organo

#### **Trapianto eterotopico**

Se posizionato in un sito anatomico differente →

#### **Trasfusione:**

Trapianto di cellule ematiche



**Cornea**

From cadaver  
Immunosuppression not required  
47,000 transplants in 2005

**Skin**

Mostly autologous (burn victims)  
Temporary grafts of nonviable tissue  
Allogeneic grafts rare, require immunosuppression

**Lung**

From brain-dead donor  
Procedure recently developed;  
little data available  
1408 transplants in 2005  
Often heart/lung transplant (33 in 2005)

**Blood**

Transfused from living donor  
ABO and Rh matching required  
Complications extremely rare  
An estimated 14 million units used each year

**Pancreas**

From cadaver  
Islet cells from organ sufficient  
540 transplants in 2005  
Increasingly, pancreas/kidney transplant for advanced diabetes (903 in 2005)

**Kidney**

From live donor or cadaver  
ABO and HLA matching useful  
Immunosuppression usually required  
Risk of GVHD very low  
16,477 transplants in 2005

**Heart**

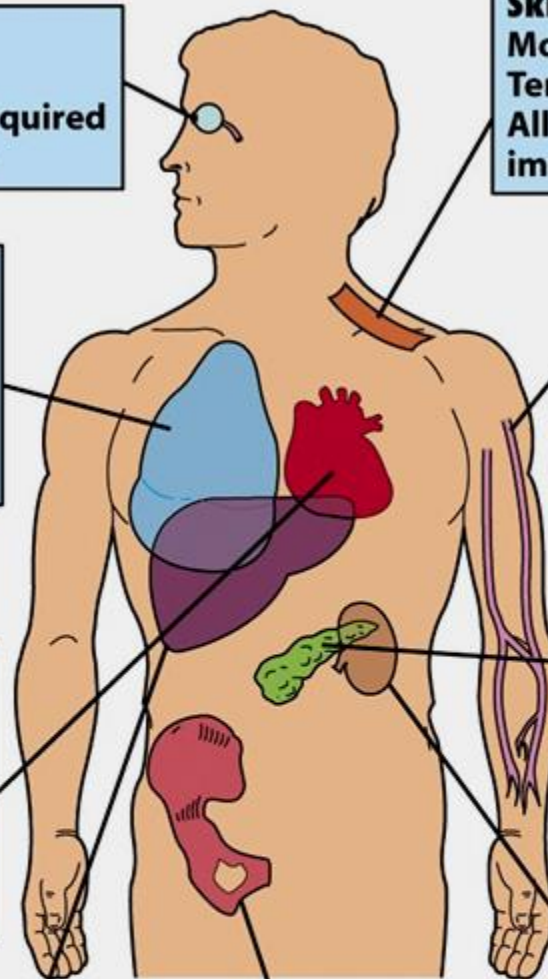
From brain-dead donor  
HLA matching useful but often impossible  
Risk of coronary artery damage, perhaps mediated by host antibody  
2127 transplants in 2005

**Liver**

From cadaver  
Surgical implantation complex  
Resistant to hyperacute rejection  
Risk of GVHD  
6444 transplants in 2005

**Bone marrow**

Needle aspiration from living donor  
Implanted by IV injection  
ABO and HLA matching required  
Rejection rare but GVHD a risk



**Paride Stefanini** è stato il primo ad effettuare un trapianto in Italia: il **30 aprile del 1966** un'équipe da lui guidata trapiantò un rene, prelevato da una signora abruzzese, in una ragazza di diciassette anni. Poco tempo dopo, Stefanini con la sua équipe effettuano il trapianto di un rene prelevato da uno scimpanzé su un essere umano. Si è trattato del secondo **xenotrapianto** di questo tipo nel mondo

FRANCA TORDONI E' FUORI PERICOLO

## È riuscita l'operazione del trapianto del rene

Vigore Tordoni, la donna che tre ore e mezza di un'operazione ha fatto il primo e il secondo trapianto di rene in Italia, è uscita dal reparto del Centro di Rianimazione della Clinica Chirurgica di viale del Principe, dove si era operata, con il suo l'operazione di trapianto, al diciassette anni, di una ragazza abruzzese.

Il rene trapiantato ha funzionato e la signora Tordoni è uscita dalla camera operatoria ed è stata ricoverata in una stanza operatoria del reparto del Centro di Rianimazione. Il rene funziona regolarmente, l'analisi in funzione di tutti i servizi al tasso normale: il 6,75 per cento che è il 6,75.

Il suo trapianto renderà alcuni altri trapianti, perché il rene trapiantato è il primo che non potrà essere impiantato nella sede naturale per ragioni tecniche. Il primo rene trapiantato in Italia fu quello di un rene di scimmia in un essere umano.

Altre opere di trapianto del rene trapiantato derivate dal rene che la donna ha subito l'operazione di rene e che è ora in funzione.

Franca Tordoni ha anche superato il trauma della prima operazione di trapianto di rene, dopo che ha subito l'operazione di rene e che è ora in funzione.

Una recente foto di Franca Tordoni



Una recente foto di Franca Tordoni

Un'analisi della donna che ha subito l'operazione di trapianto di rene, dopo che ha subito l'operazione di rene e che è ora in funzione.

## Pesa 53 kg come il malato lo scimpanzé donatore del rene



Il rene ha la stessa età (circa 20 anni) e il gruppo sanguigno compatibile. L'interessante comunicazione del prof. Stefanini e dei suoi collaboratori al Consiglio delle Ricerche

Il rene ha la stessa età (circa 20 anni) e il gruppo sanguigno compatibile. L'interessante comunicazione del prof. Stefanini e dei suoi collaboratori al Consiglio delle Ricerche



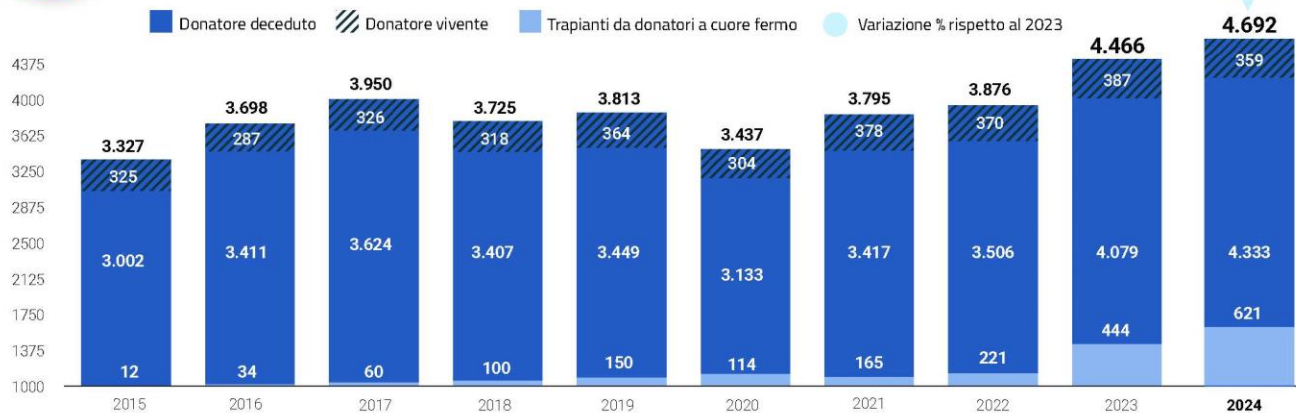


## ATTIVITÀ DI TRAPIANTO DI ORGANI



### Trapianti da donatore deceduto e donatore vivente

Periodo 2015-2024



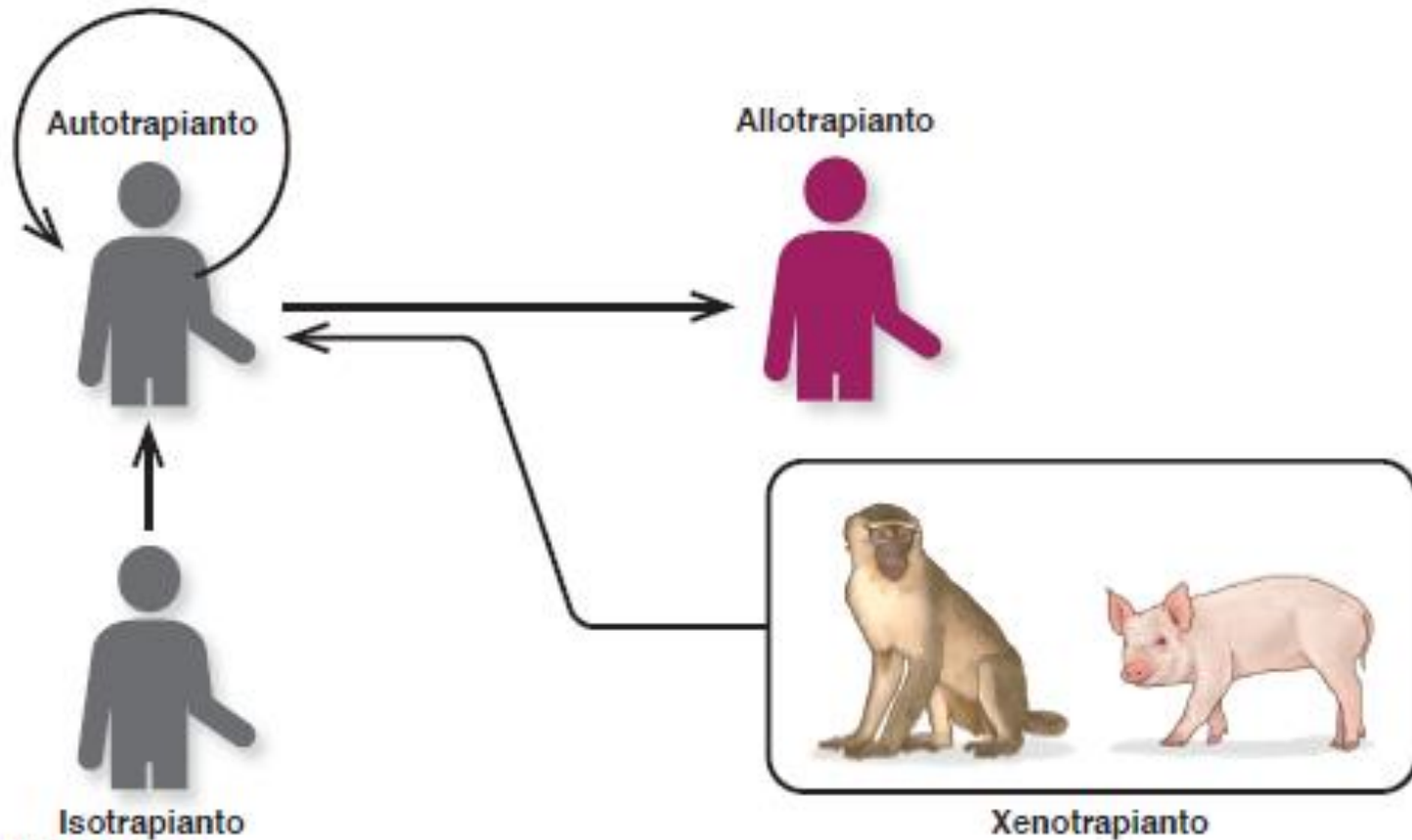
### ATTIVITÀ COMPLESSIVA PER REGIONE Anno 2024



\*Trapianti in convenzione con Lazio: Abruzzo (11), Basilicata (11), Calabria (4)

SOURCE: DECEDEUTI 2015-2023 SIT - 2024 CNT OPERATIVO (DATI PRELIMINARI); VIVENTI 2015-2023 CENTRI TRAPIANTO (2024 DATI PRELIMINARI)

# Tipi di trapianto



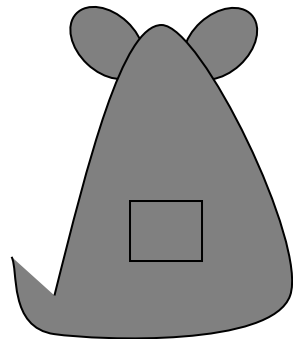
**FIGURA 13.1.**

**Le definizioni dei diversi tipi di trapianto in funzione della natura di donatore e ricevente.**

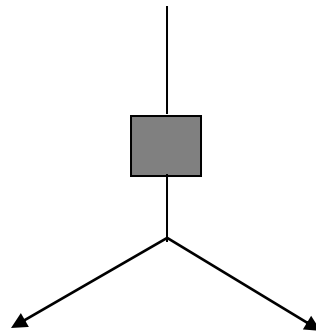
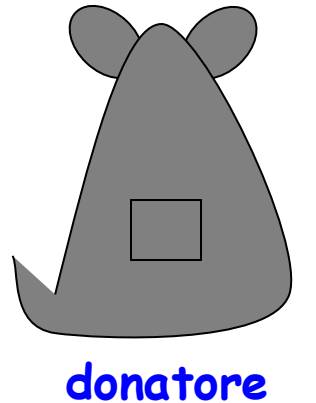
# Il concetto di istocompatibilità

## Gorer 1930-1950

dimostrò nel topo l'esistenza di un gruppo di antigeni, codificati da geni localizzati in un'area cromosomica specifica (il complesso maggiore di istocompatibilità), la cui compatibilità fra donatore e ricevente è fondamentale per l'attecchimento del trapianto di cute

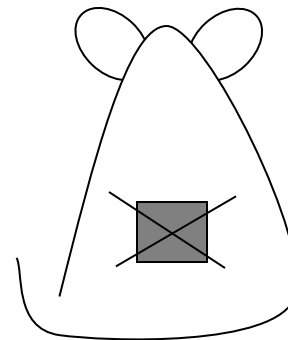


ricevente singenico



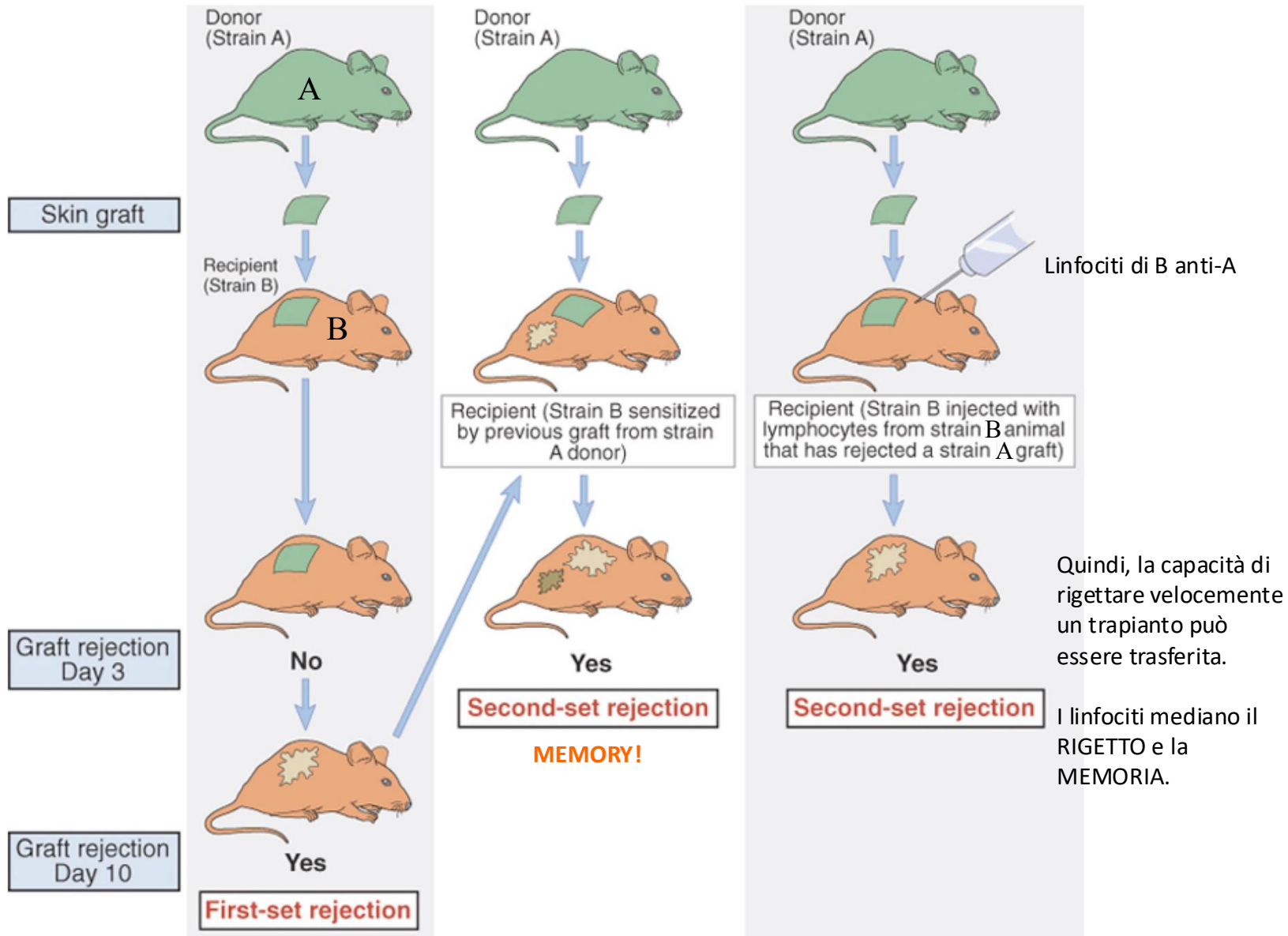
## Snell (premio Nobel 1980)

premio Nobel per la medicina o la fisiologia, insieme a J. Dausset e B. Benacerraf, per aver individuato i geni responsabili della risposta immunitaria verso i tessuti estranei all'organismo, geni che formano il complesso maggiore di istocompatibilità o MHC



ricevente allogenico

# Rigetto primario e secondario di un allotrapianto





## ***Qual'è la causa del RIGETTO del TRAPIANTO?***

Le molecole responsabili del rigetto del trapianto sono le  
proteine codificate dall'**MHC**  
definite  
***alloantigeni***

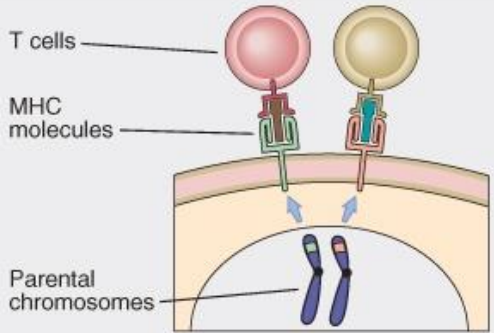
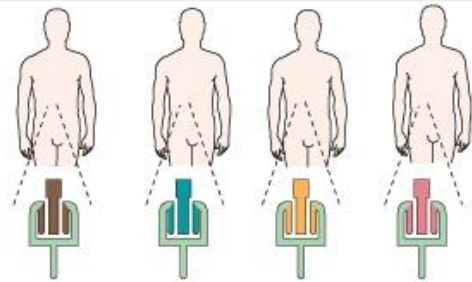
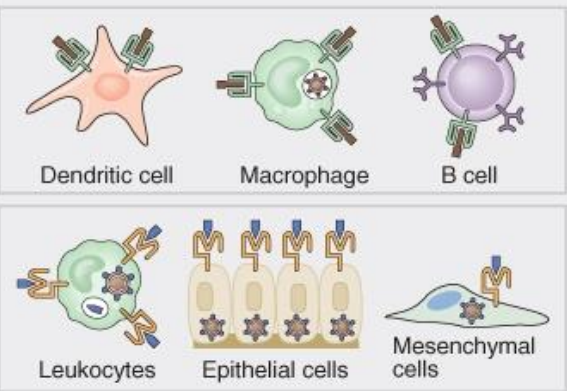
***Peter Medwar*** : rigetto >> la risposta dell'ospite contro il trapianto  
***George Snell*** : MHC locus genico codificante per antigeni associati  
al rigetto di trapianto allogenico

# CARATTERISTICHE DEI GENI E DELLE MOLECOLE MHC

**Espressione  
codominante**

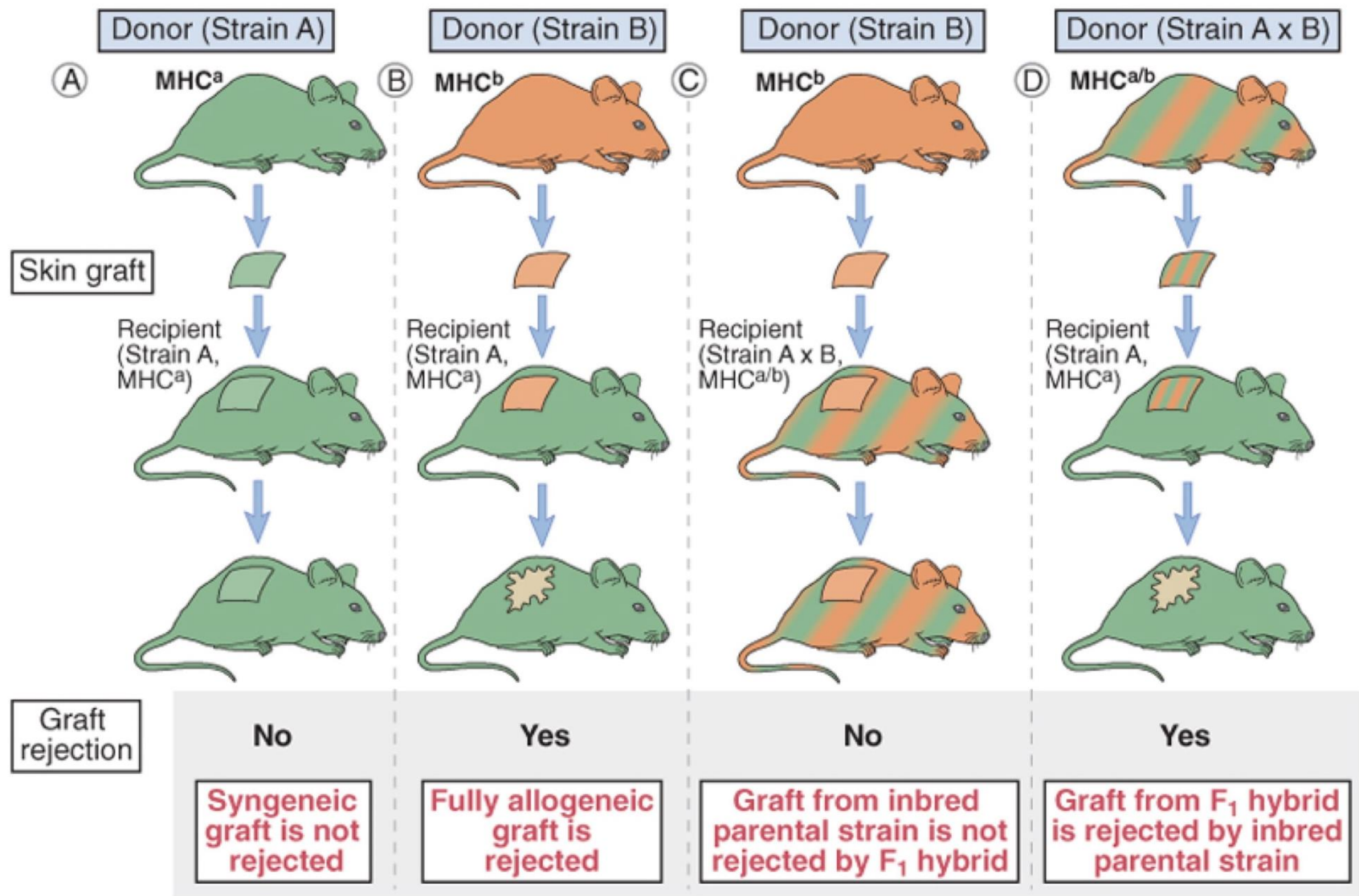
**Polimorfismo  
allelico**

**Distribuzione  
tissutale diversa  
delle molecole  
di classe I e II**

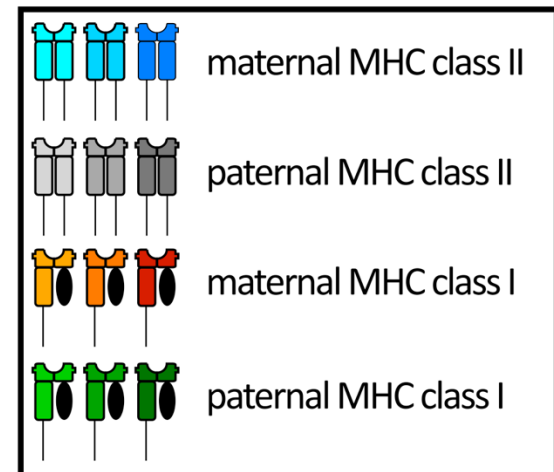
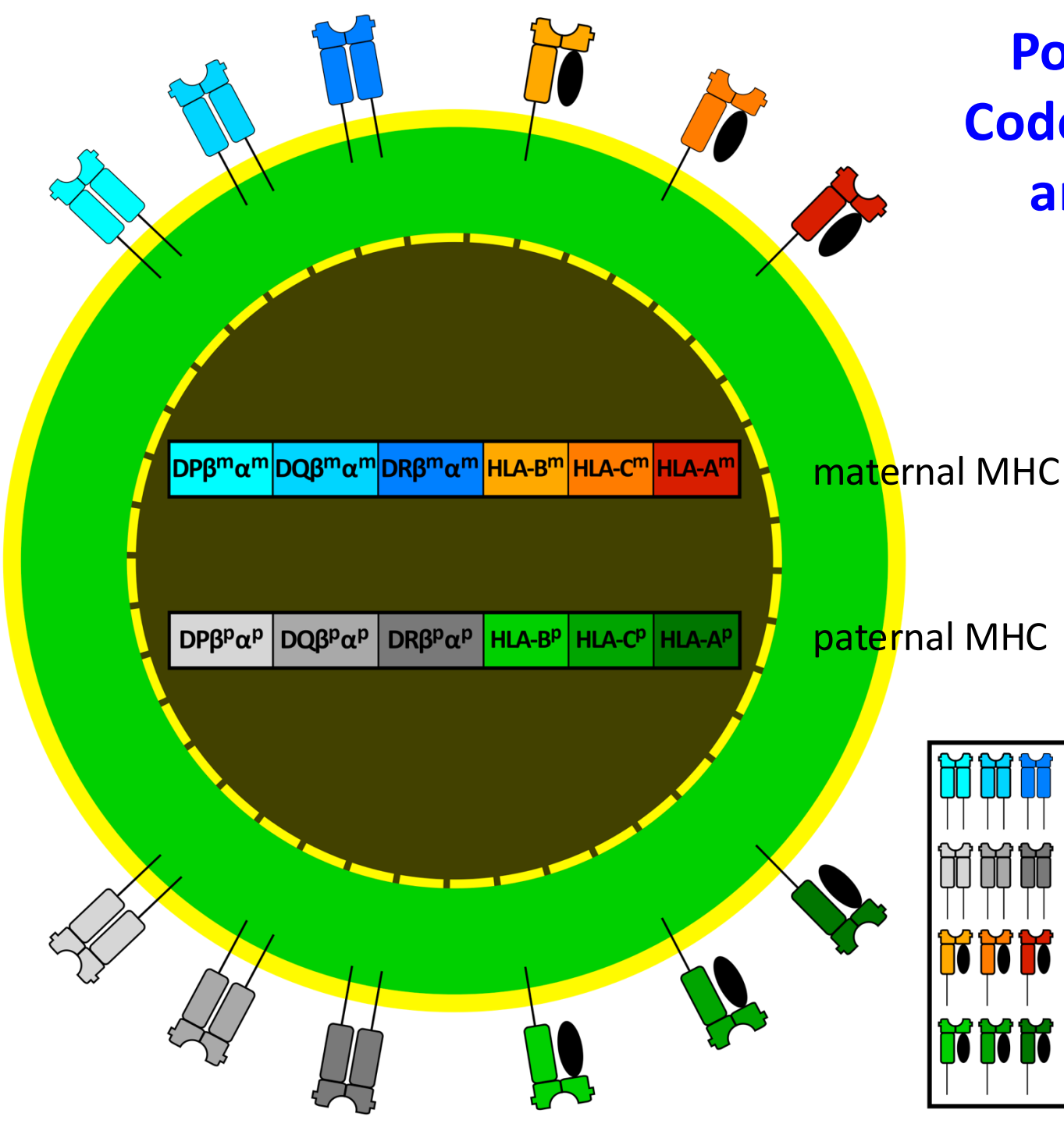
Feature	Significance	
<p>Co-dominant expression:</p> <p>Both parental alleles of each MHC gene are expressed</p>	<p>Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells</p>	 <p>T cells</p> <p>MHC molecules</p> <p>Parental chromosomes</p>
<p>Polymorphic genes:</p> <p>Many different alleles are present in the population</p>	<p>Ensures that different individuals are able to present and respond to different microbial peptides</p>	
<p>MHC-expressing cell types:</p> <p>Class II: Professional APCs, macrophages, B cells</p> <p>Class I: All nucleated cells</p>	<p>CD4<sup>+</sup> helper T lymphocytes interact with dendritic cells, macrophages, B lymphocytes</p> <p>CD8<sup>+</sup> CTLs can kill any virus-infected cell</p>	 <p>Dendritic cell</p> <p>Macrophage</p> <p>B cell</p> <p>Leukocytes</p> <p>Epithelial cells</p> <p>Mesenchymal cells</p>

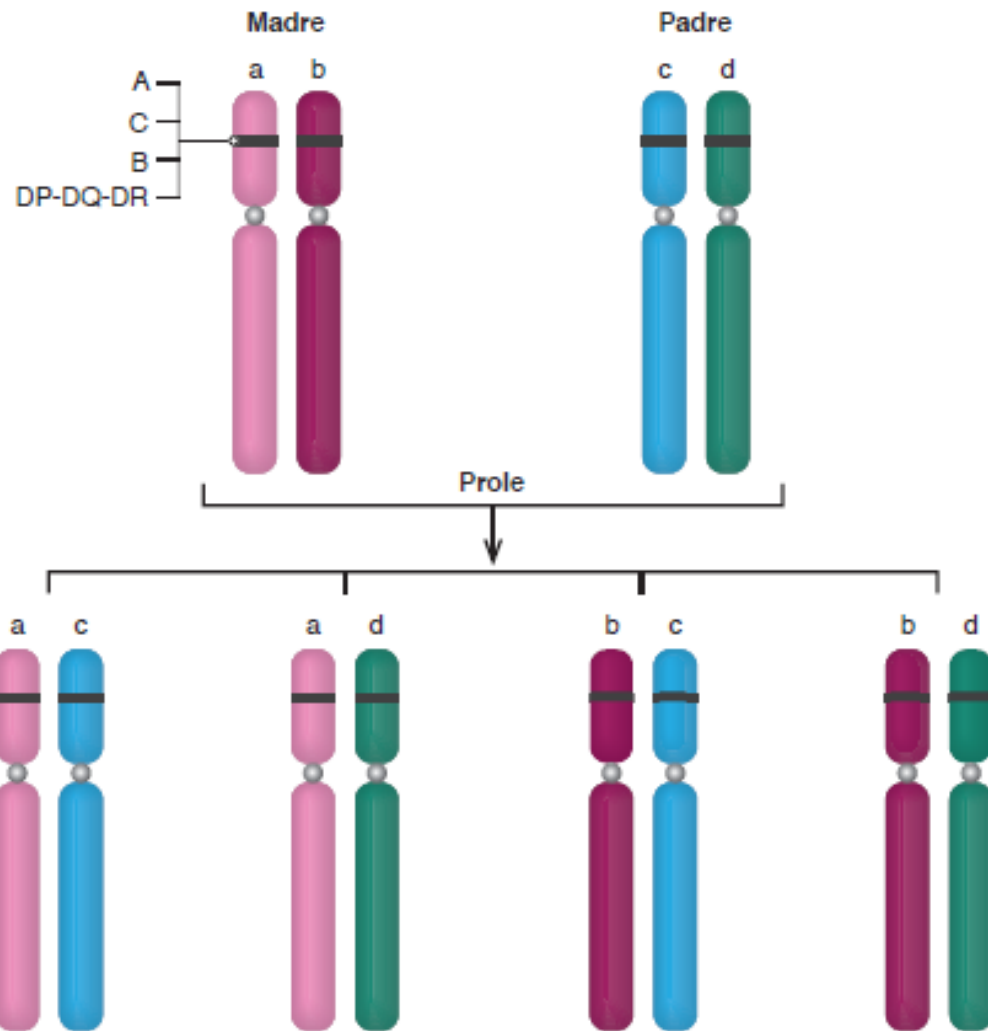
# Genetica del rigetto del trapianto

Le molecole responsabili del rigetto sono polimorfiche e codominanti: MHC!



# Polimorfismo e Codominanza degli antigeni MHC





**FIGURA 13.4.**

**Il risultato dell'incrocio tra genitori dotati di assetto HLA diverso.** La figura mostra la coppia di cromosomi 6 presenti in ciascuno dei due genitori, e la distribuzione delle possibili combinazioni di tali geni nella progenie. Sono presi in esame solo i prodotti dei loci HLA, solitamente ereditati in un blocco unico nel braccio corto del cromosoma 6 umano. Sono evidentemente possibili 4 diverse combinazioni degli alleli paterni e materni, identificate dal diverso colore dei cromosomi. Da un punto di vista puramente statistico, il 25 % dei figli di questa coppia parentale ha la probabilità di ereditare la stessa coppia di cromosomi dal padre e dalla madre, e di possedere quindi un assetto degli antigeni HLA perfettamente identico. Considerando per semplicità solo il locus A, poniamo che il padre sia A1 per un cromosoma e A2 per l'altro, e la madre A3 per un cromosoma e A4 per l'altro. Le combinazioni dei figli sono le seguenti: A1/A3, A1/A4, A2/A4 e A2/A3. Un quinto figlio non potrà quindi che avere gli stessi geni A di uno qualsiasi dei fratelli, e sarà perfettamente compatibile per HLA con lui.



# **IL complesso **MHC dell'uomo** è l'**HLA** e mappa sul braccio corto del **cromosoma 6****

**Nell'HLA sono presenti geni che codificano per molecole**

## **MHC di classe I**

**classiche e non-classiche**

**IA:** HLA-A

HLA-B

HLA-C

**IB:** HLA-E

HLA-F

HLA-G

## **II**

HLA-DP

HLA-DQ

HLA-DR,  
etc

## **III**

C2

C4

Factor B  
TNF, LT

## **MHC I-relate**

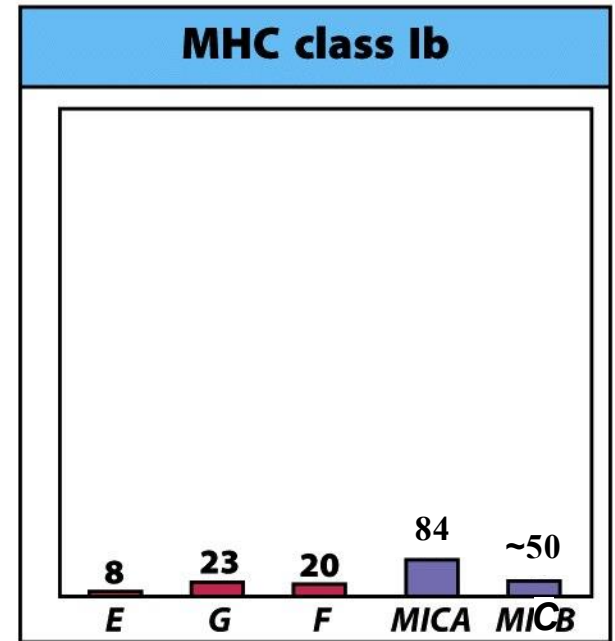
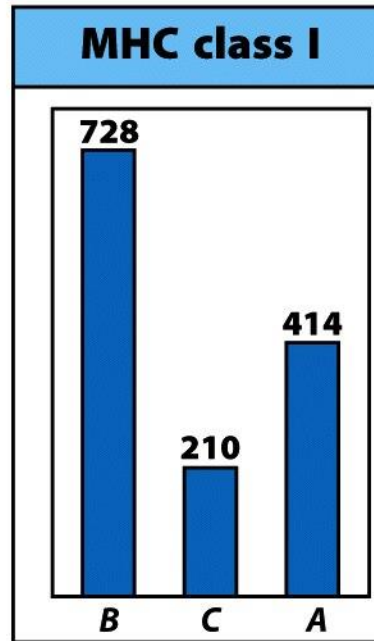
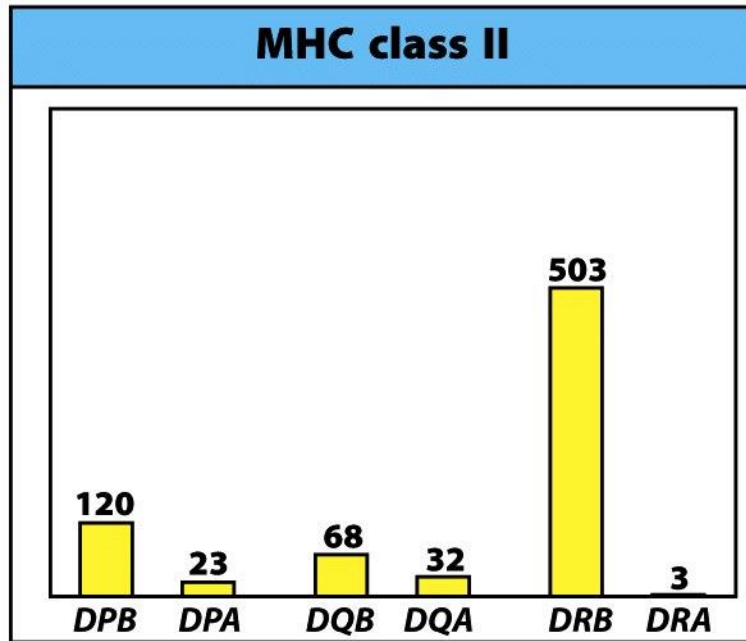
**IC** MICA, MICB

**ID** la famiglia del CD1

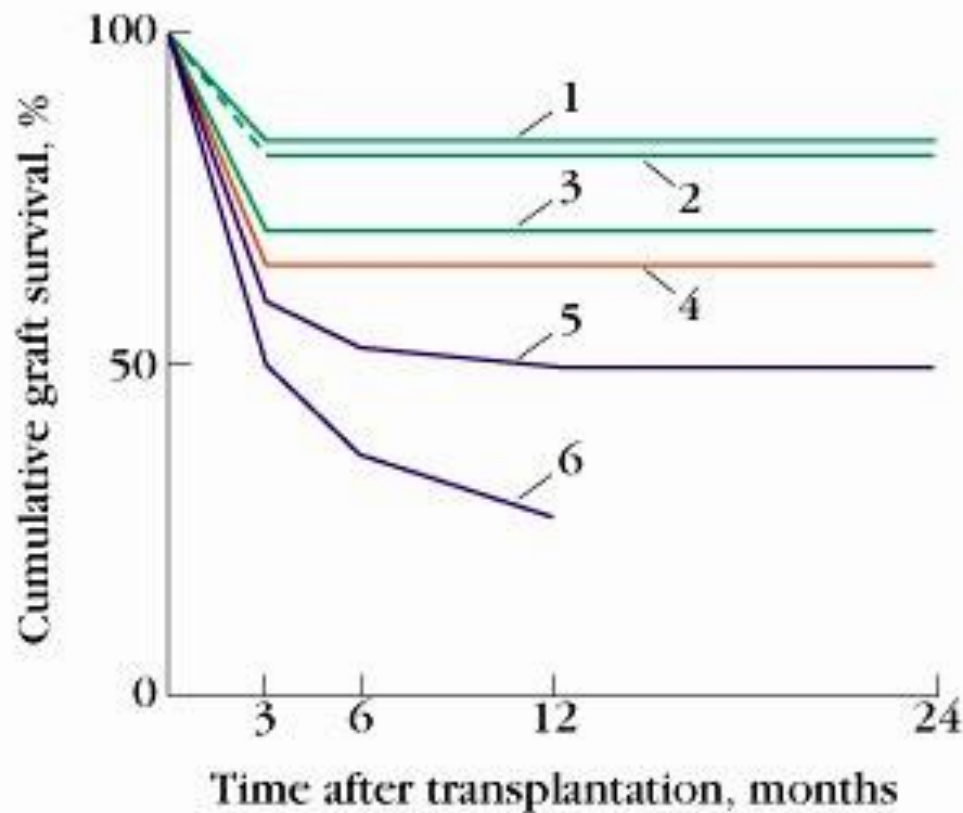
**geni presenti sul cromosoma 6**

**geni presenti sul cromosoma 1**

## IL POLIMORFISMO ALLELICO DEI GENI MHC



**La curva di sopravvivenza del trapianto è dipendente dal grado di compatibilità degli antigeni MHC**



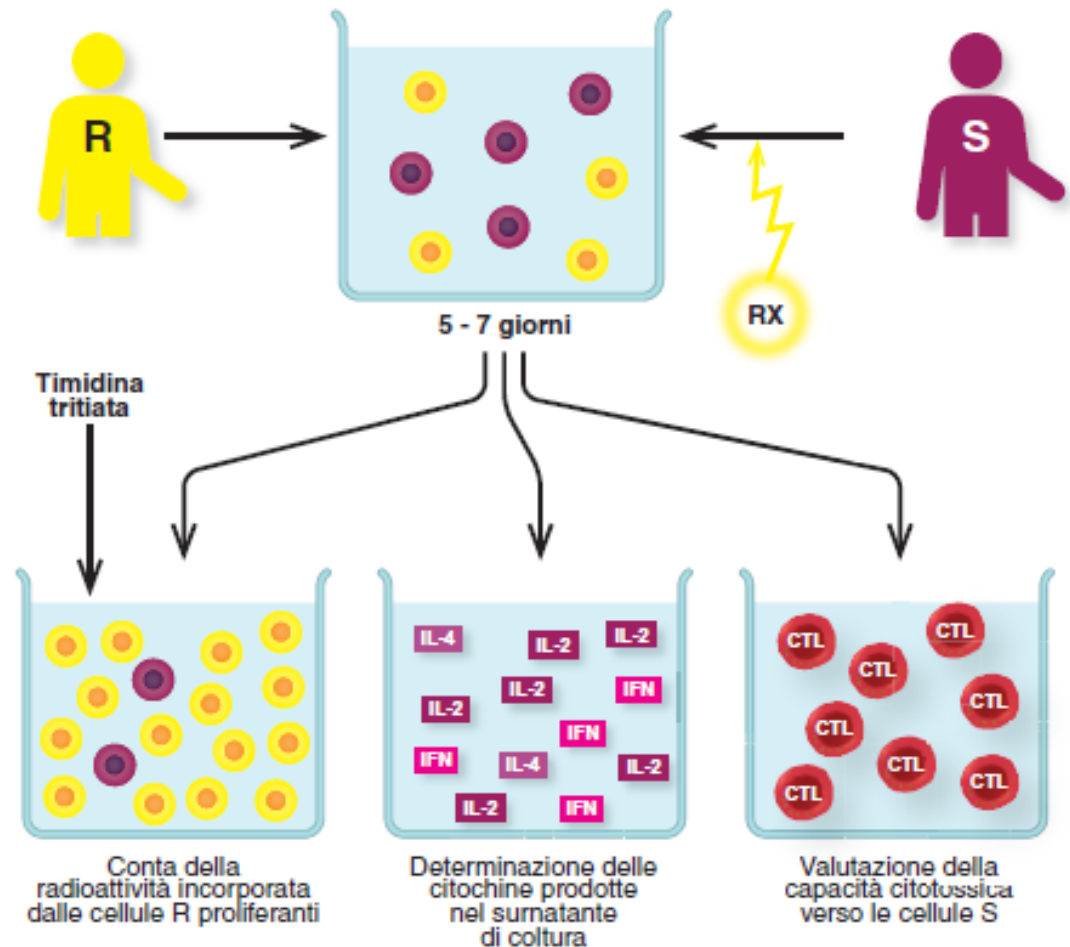
Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2

**Esiste un test predittivo di rigetto di un trapianto da parte dei linfociti T?**

# per valutare la compatibilità.....**MIXED LYMPHOCYTE REACTION** **MLR**

**FIGURA 13.18.**

**La coltura linfocitaria mista unidirezionale.** Le cellule mononucleate di sangue periferico di un soggetto (R) vengono mescolate **in vitro** con quelle di un altro soggetto (S), preventivamente irradiate per impedirne l'attivazione. Dopo 5-7 giorni di coltura ad una parte delle cellule viene aggiunta timidina marcata con  $^3\text{H}$ , che va ad incorporarsi nel DNA delle cellule R che proliferano in risposta agli alloantigeni; una parte delle cellule viene recuperata per valutare la generazione dell'attività citotossica verso le cellule S, mentre il surnatante di coltura viene saggiato per il contenuto di citochine prodotte dalle cellule R attivate.





# Test di Linfocitotossicità e..... *tipizzazione HLA classe I*

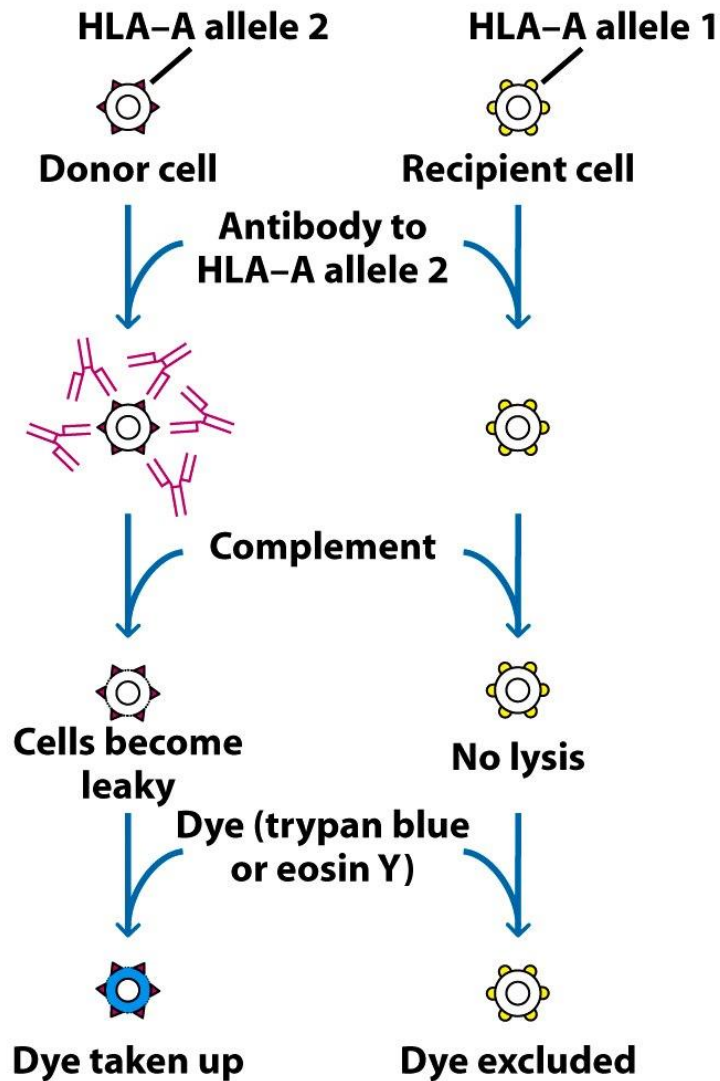
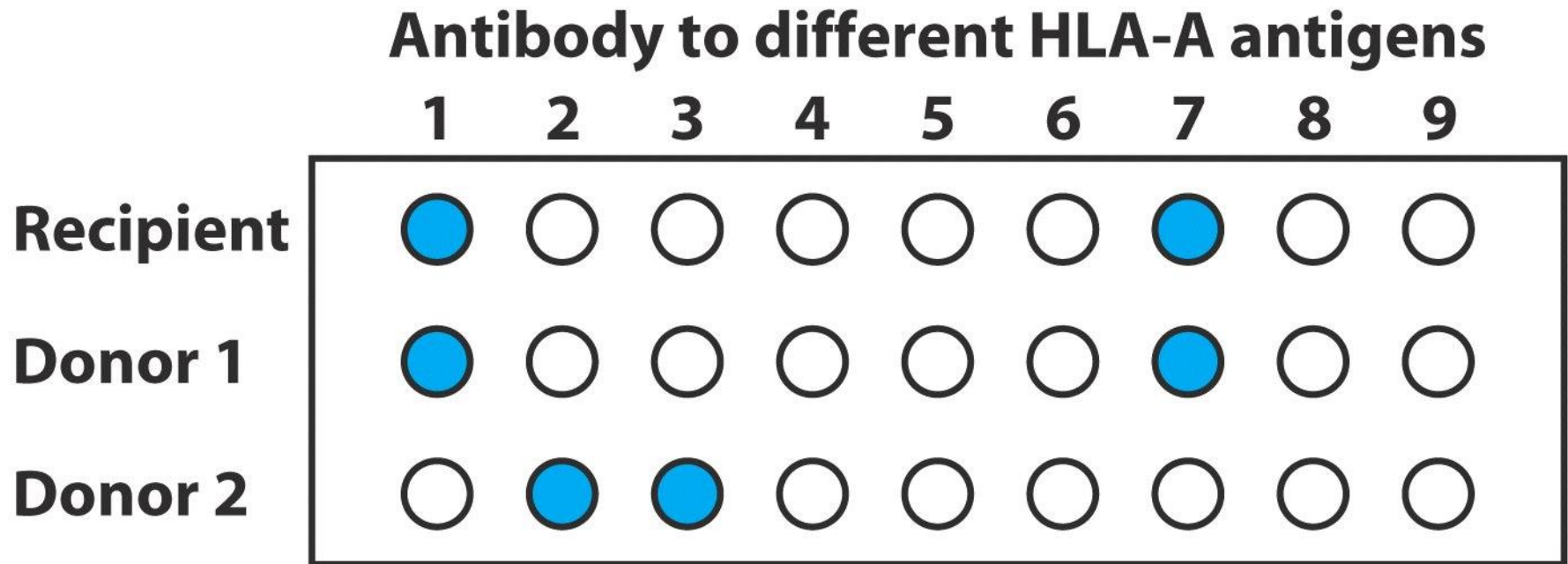


Figure 17-4a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

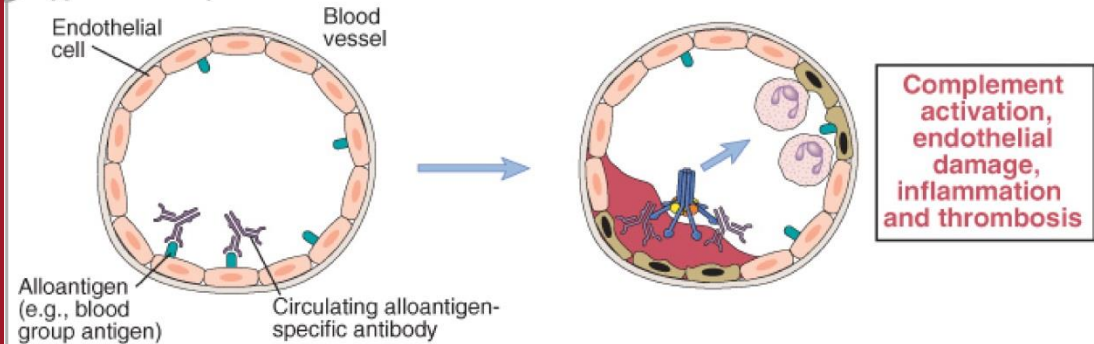
## Es: Tipizzazione HLA I del ricevente e di due potenziali donatori



**Figure 17-4b**  
*Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition*  
© 2007 W. H. Freeman and Company

# Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

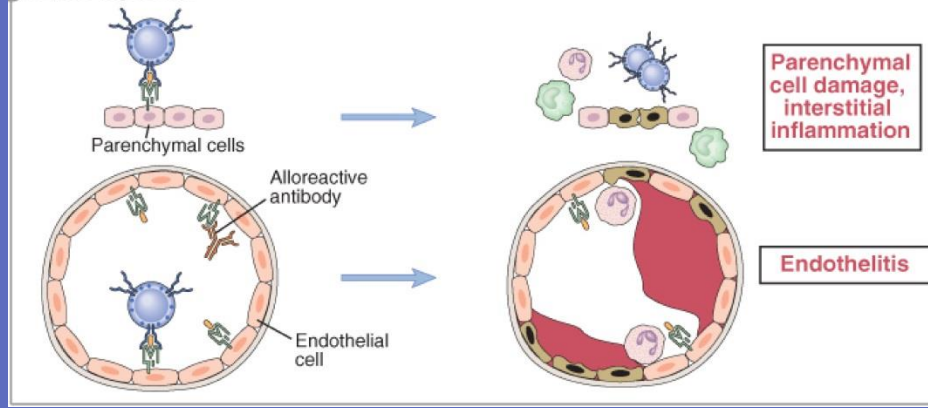
## A) Hyperacute rejection



## Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

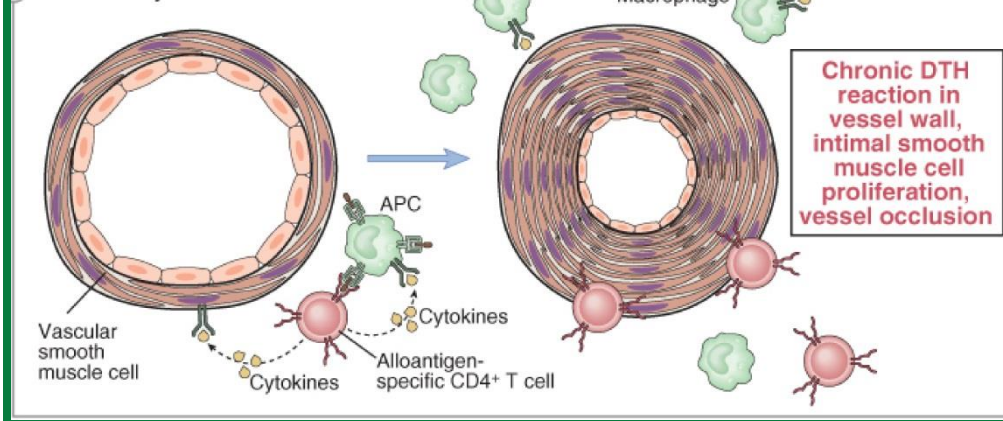
## B) Acute rejection



## Rigetto acuto

- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (risposta umorale e cellulo-mediata)

## C) Chronic rejection



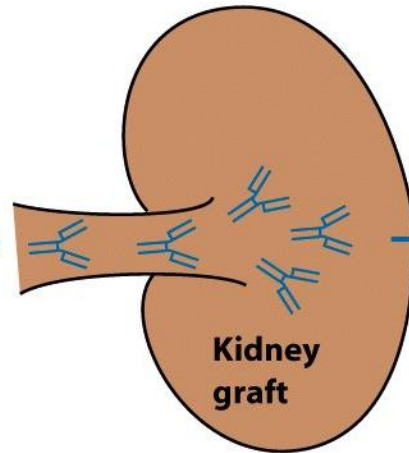
## Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate DTH

# Rigetto iperacuto: rigetto vascolare

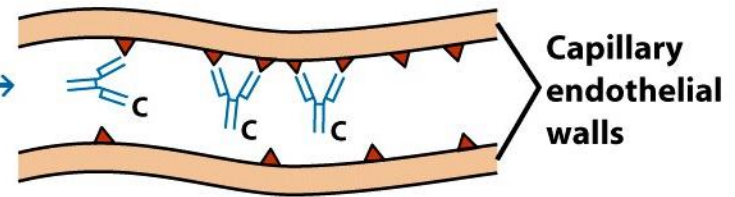
①

Preexisting host antibodies are carried to kidney graft



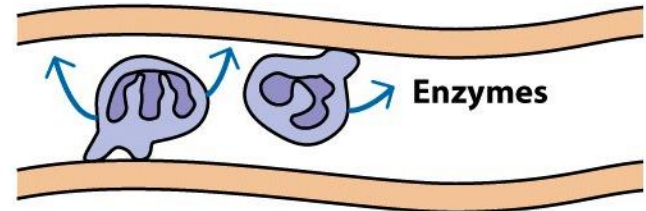
②

Antibodies bind to antigens of renal capillaries and activate complement ( $C^-$ )



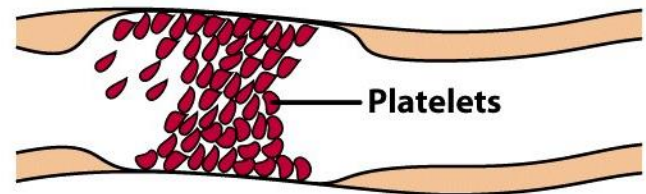
③

Complement split products attract neutrophils, which release lytic enzymes



④

Neutrophil lytic enzymes destroy endothelial cells; platelets adhere to injured tissue, causing vascular blockage



## Anticorpi preformati:

- anticorpi naturali (spec. IgM) (determinanti ABO specie-specifici)
- anticorpi da pregressa allo-immunizzazione (spec. IgG: trasfusioni, gravidanze, trapianti)
- **anticorpi xenoreattivi** (es. determinanti carboidratici specie-specifici)

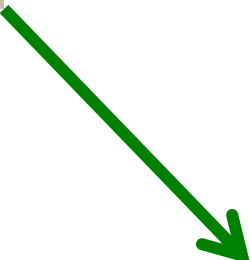
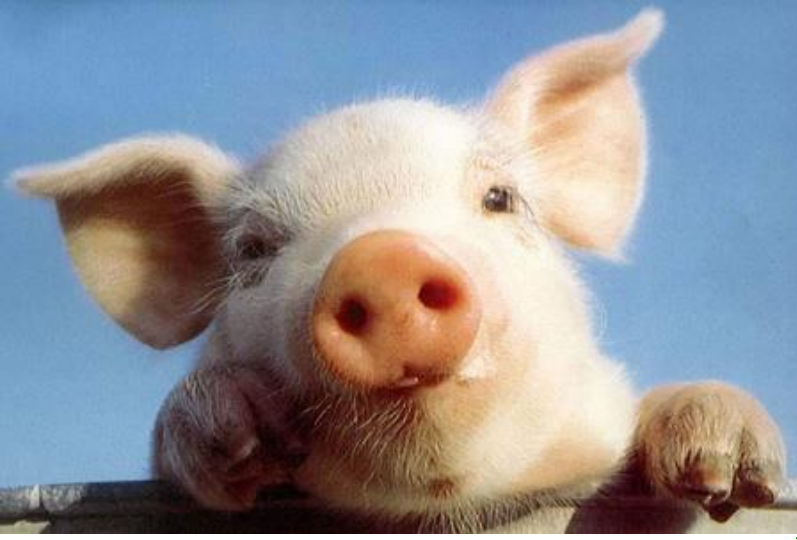


**XENOTRAPIANTO**

## Antigeni non-MHC coinvolti nel rigetto iperacuto

- **glicoproteine endoteliali:** l'endotelio vascolare esprime **antigeni ABO**. Le isoemoagglutinine (anticorpi naturali) del ricevente si legano all'endotelio dell'organo trapiantato
- **determinanti carboidratici specie-specifici:**  
**l'alfa-galattosio** presente sull'endotelio vascolare (*maiale*)





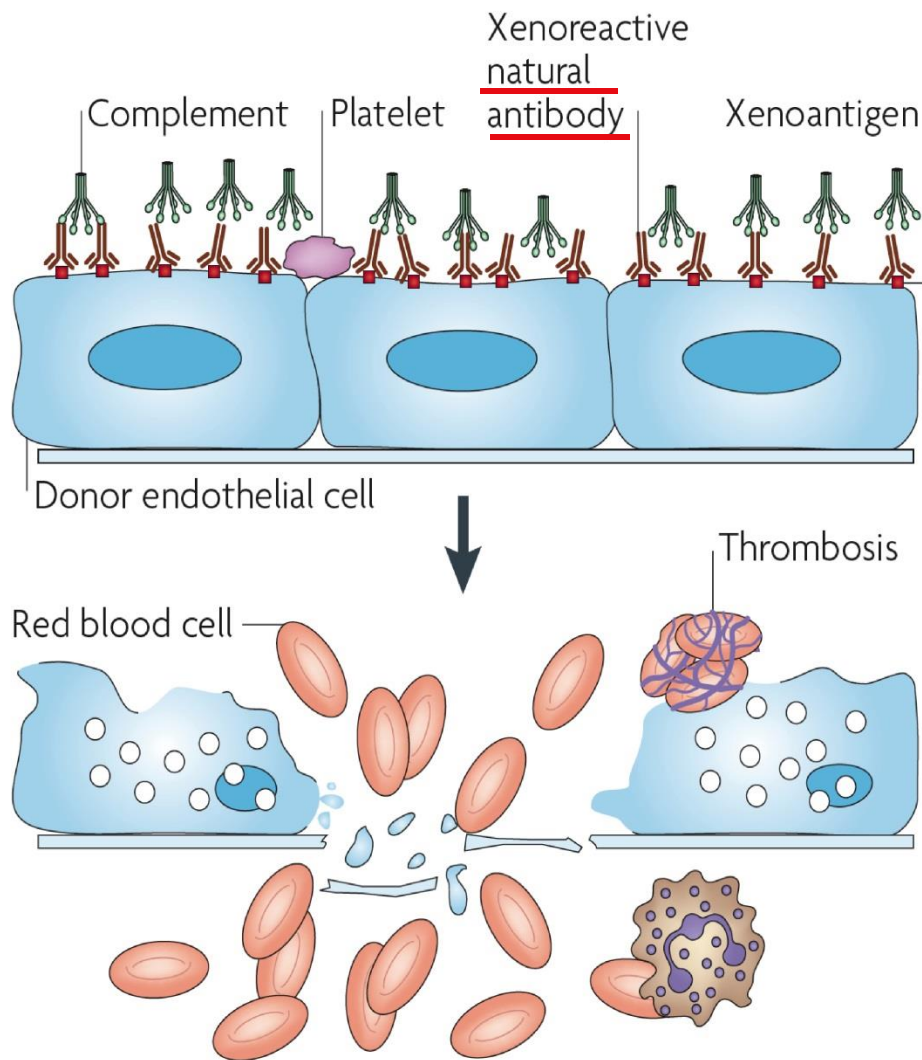
**L' uomo e i primati hanno anticorpi naturali contro**

**l' alfa-galattosio (gal)**

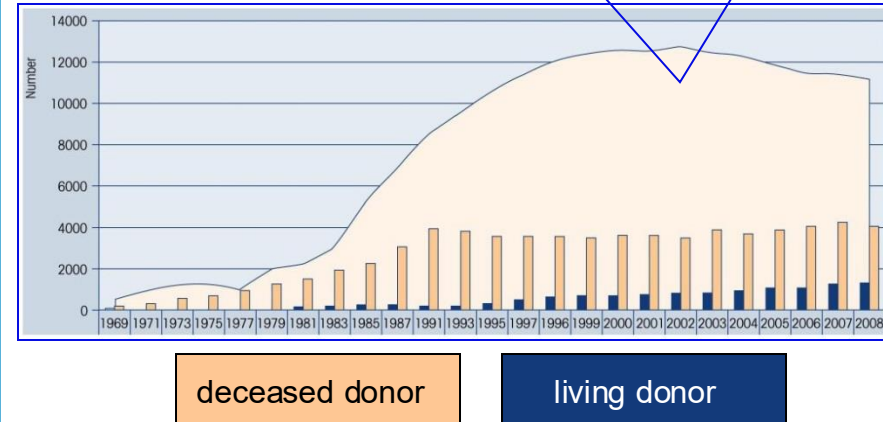
... un ostacolo per lo

**XENOTRAPIANTO**

# Rigetto iperacuto di xenotrapianti



Lista di pazienti in attesa per trapianto di rene



**TABLE 1** World experience with clinical organ xenotransplantation

Donor	(n)	Survival
Kidney primate	30	1 day–9 months
nonprimate	3	3–9 days
Heart primate	5	<1–20 days
nonprimate	4	<1 day
Liver primate	11	<1–70 days
nonprimate	1	<2 days

# Come si può prevenire il rigetto iperacuto di uno xenotrapianto?

➤ deplezione di anticorpi xenoreattivi

➤ inibizione del complemento (spec. inibizione C3 convertasi)

**espressione transgenica di proteine regolatorie del complemento**

**DAF: decay-accelerating factor**

**MCP: membrane co-factor protein**

**sCR1: soluble complement receptor type I**

***“animali umanizzati”***

➤ manipolazioni genetiche per ridurre l'espressione di xenoproteine  
(delezione di enzimi che modificano gli zuccheri, es.  $\alpha$ 1-3 gal transferasi)

➤ Induzione della tolleranza dei linfociti B (immunosoppressione)

# 'Amazing feat': US man still alive six months after pig kidney transplant

The first six months after an organ transplant are the riskiest for recipients.

By [Rachel Fieldhouse](#)



Tim Andrews leaving hospital in January after he received a genetically modified pig kidney. Credit: Kate Flock/Massachusetts General Hospital

Nature 645, 571-572 (2025)

## Genetically modified

Andrews received a kidney from a pig with *three types of genetic modification*. One involved the elimination of three antigens to prevent organ rejection; another the addition of seven human genes that reduce inflammation and the risk of bleeding complications. Retroviruses that are found in the pig genome were also deactivated.



# Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

## Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

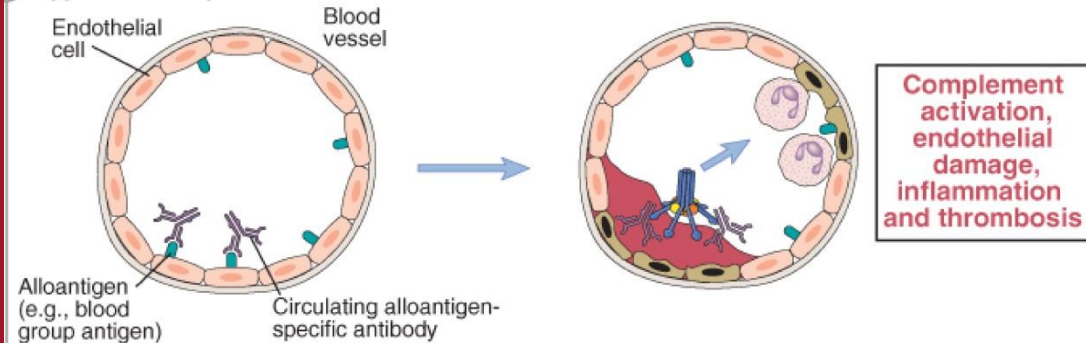
## Rigetto acuto

- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (spec. CD8+)  
(risposta umorale e cellulo-mediata)

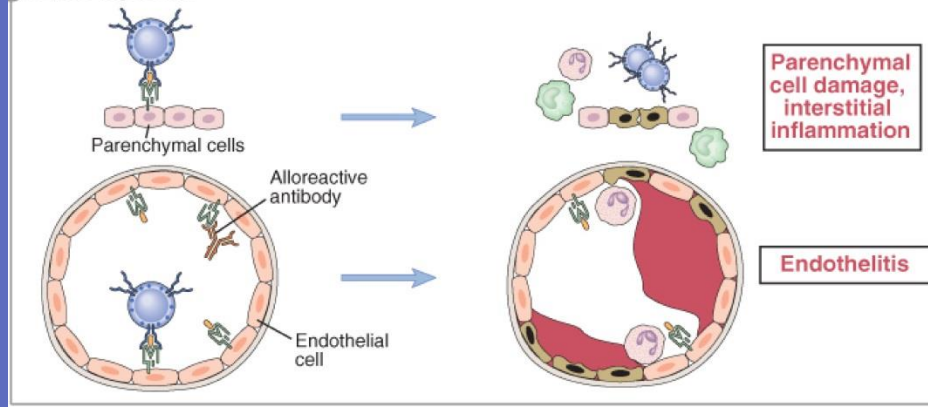
## Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate DTH

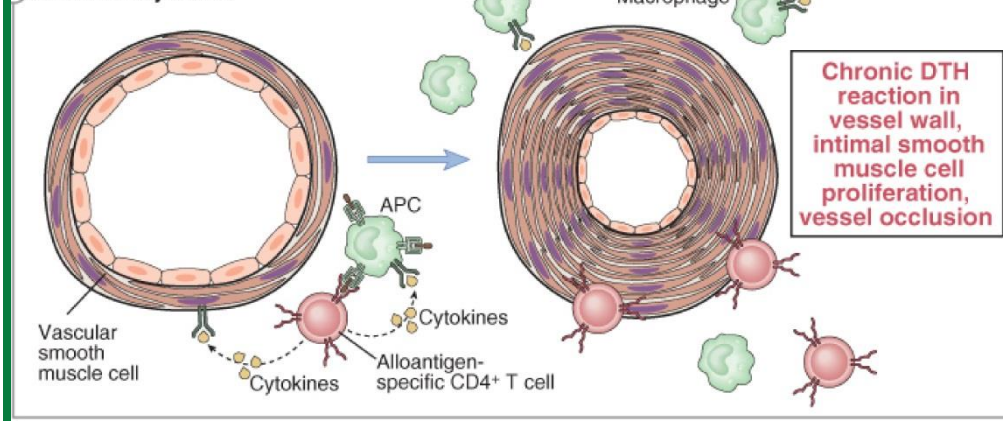
### A) Hyperacute rejection



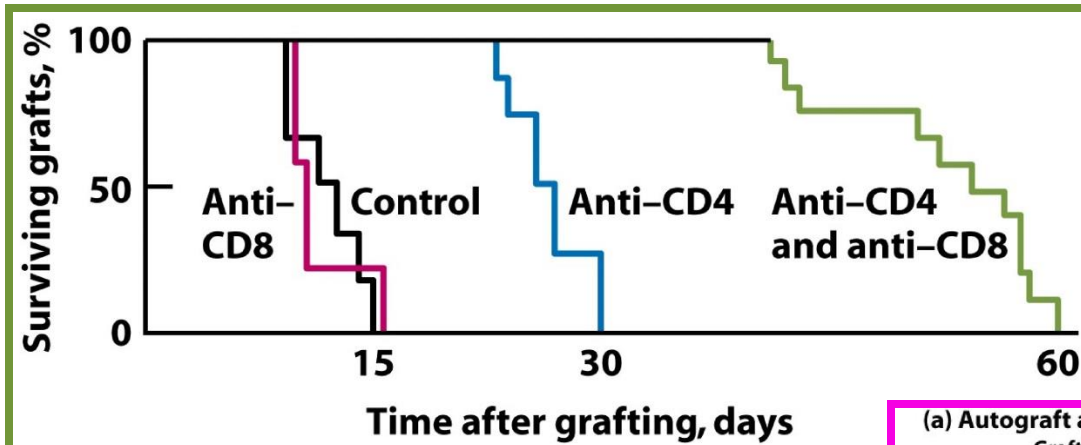
### B) Acute rejection



### C) Chronic rejection

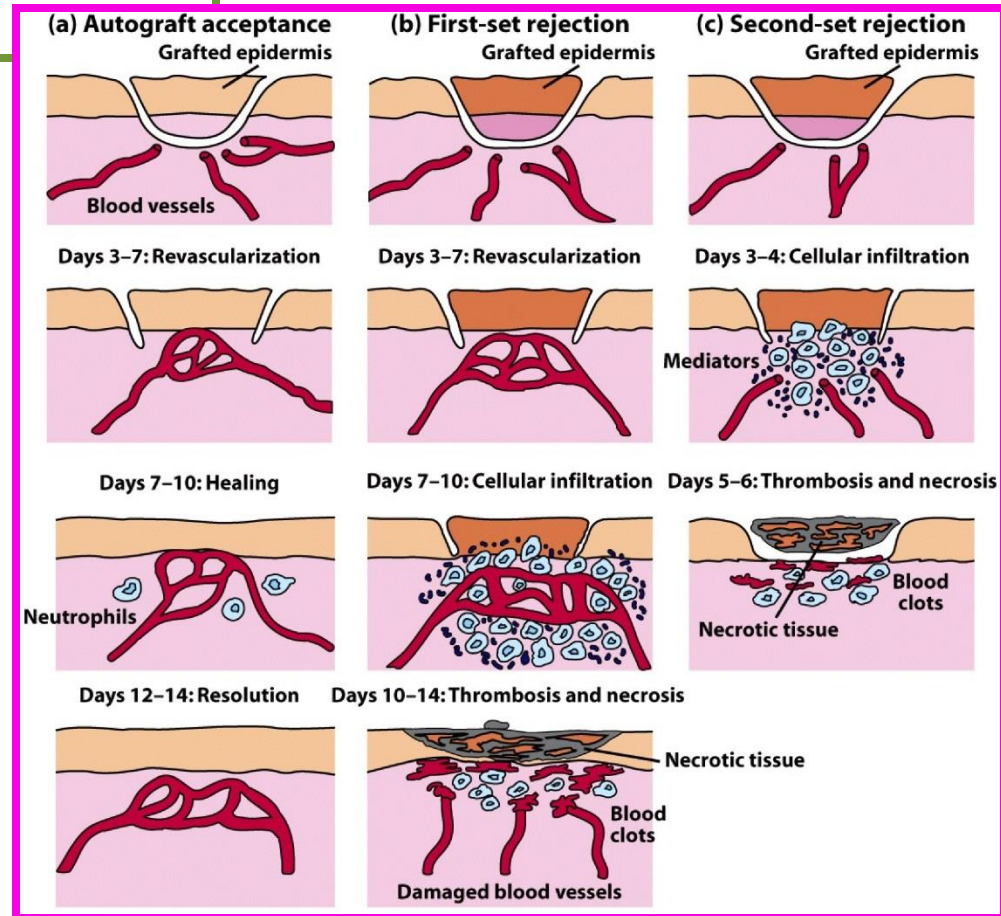


# Il rigetto acuto dipende dalla risposta T-mediata



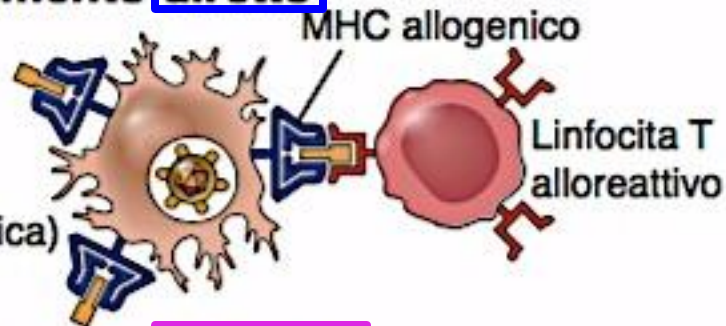
Rigetto accelerato:  
la risposta della memoria!

Differenze antigeniche  
nelle molecole HLA I e II  
(altamente polimorfiche)



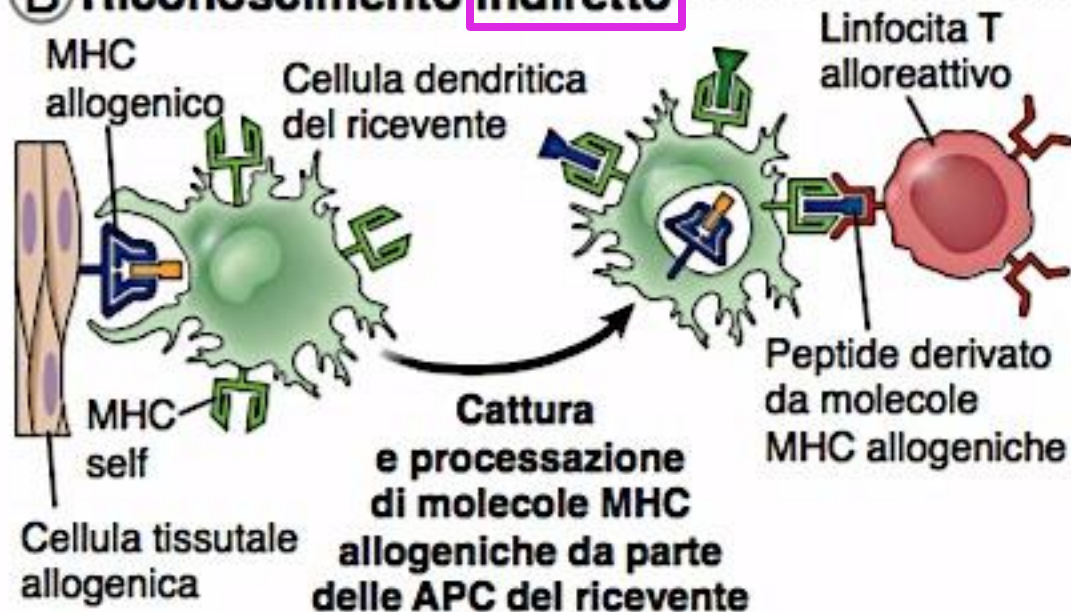
### A Riconoscimento diretto

Cellula  
che presenta  
l'antigene  
(cellula dendritica)  
allogenica



Il linfocita T  
riconosce molecole  
MHC allogeneiche  
non processate  
sulle APC  
del trapianto

### B Riconoscimento indiretto



Il linfocita T  
riconosce peptidi  
processati  
di molecole MHC  
allogeneiche montati  
su molecole  
MHC self delle APC  
dell'ospite



L'alloriconoscimento **diretto** dei linfociti T può essere spiegato con la cross-reattività di un TCR selezionato per riconoscere un complesso **MHC self - peptide estraneo**

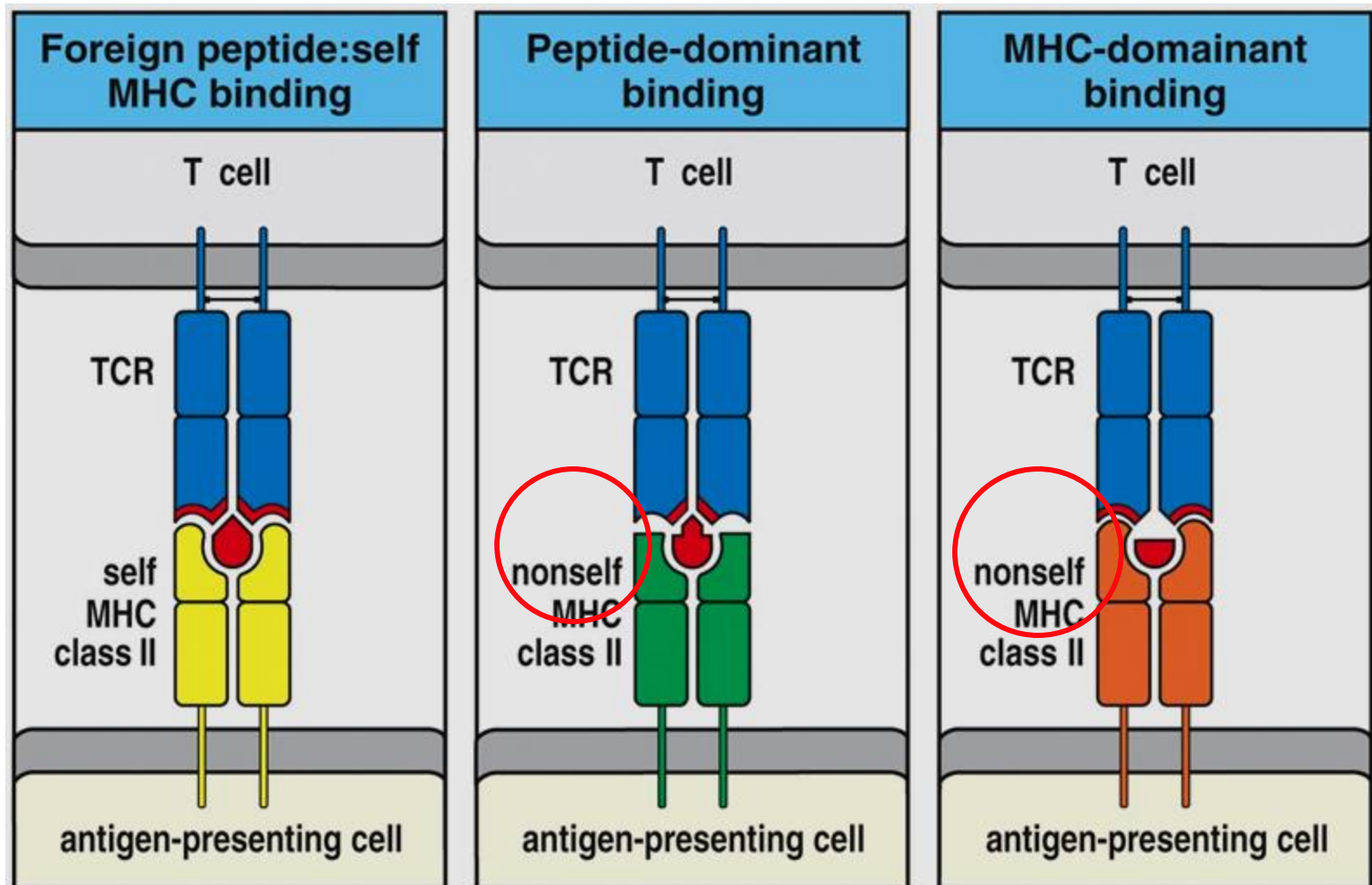
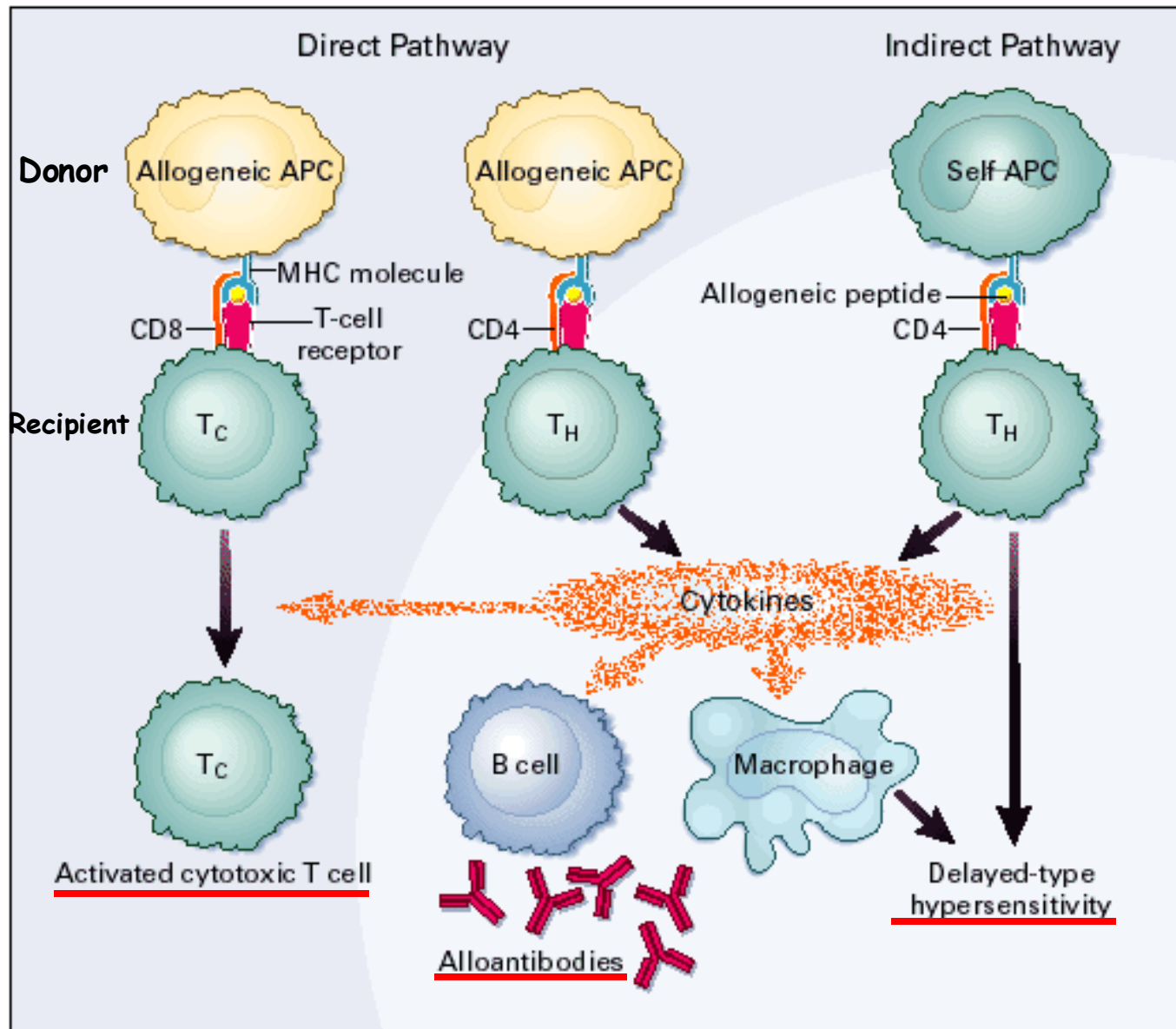


Figure 5-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La frequenza di linfociti T alloreattivi è di circa il 1-10%

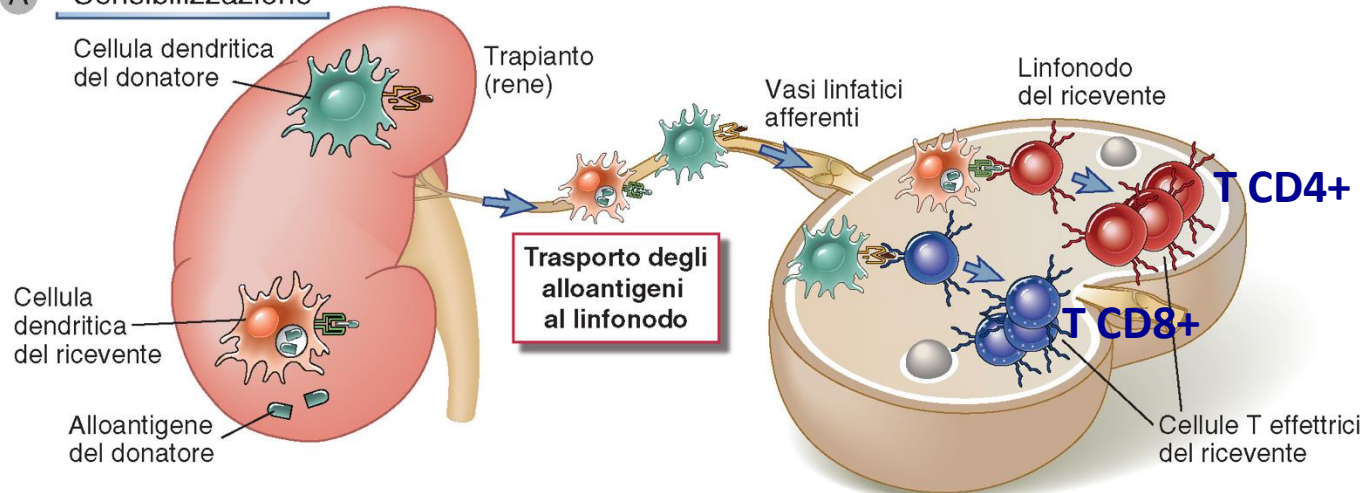
## Pathways of recognition of allogeneic MHC molecules and mechanisms of graft rejection: effector functions



# Attivazione dei linfociti T nei linfonodi

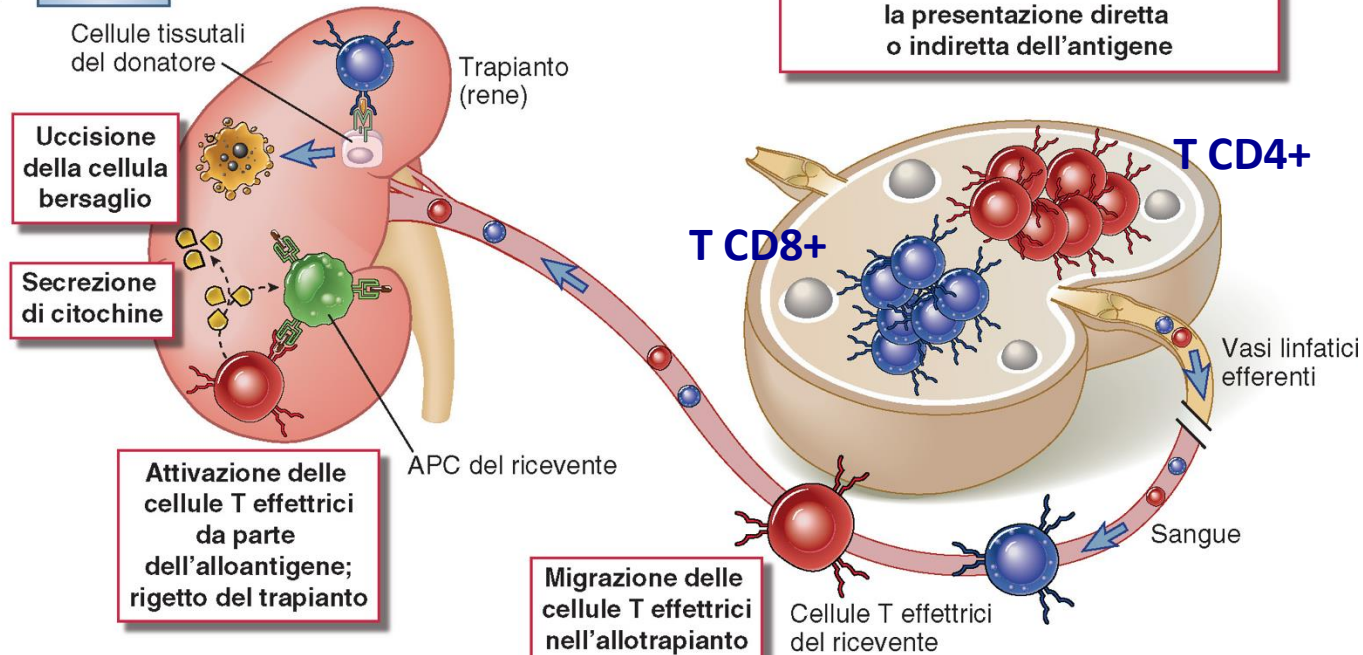
A

## Sensibilizzazione



B













## Rigetto





# Il rigetto dei trapianti dipende anche dal riconoscimento degli antigeni minori di istocompatibilità

i.e: H-Y antigen, on Y chromosome, expressed in male and not in female mice

donor	recipient	outcome
		
		
		
		

# Il feto è un allotrapianto !

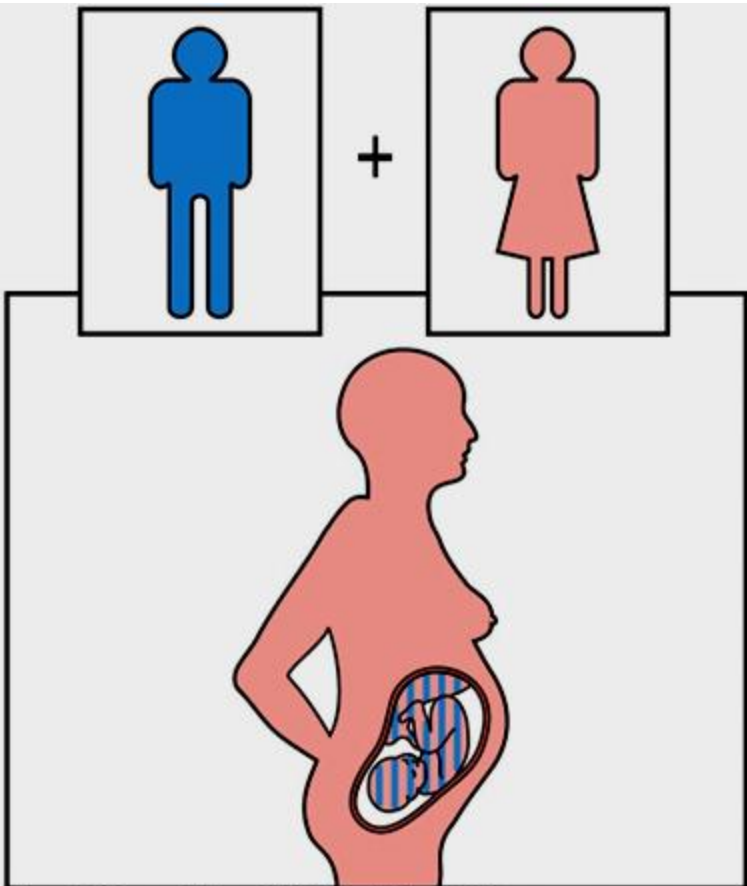
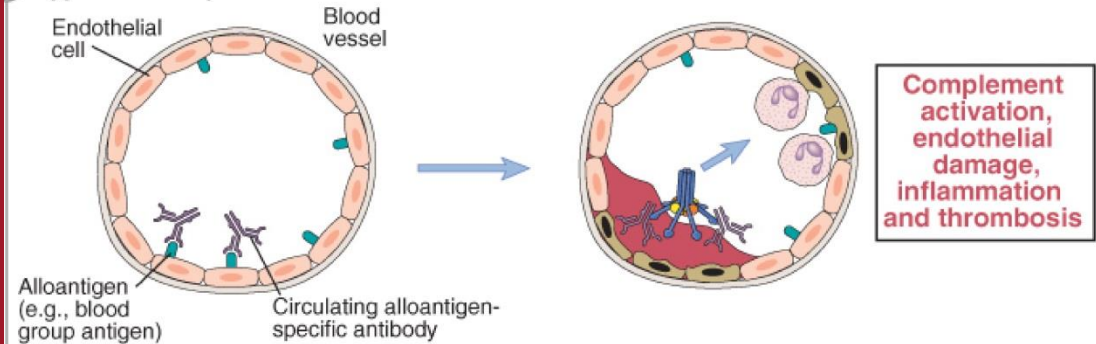


Figure 13-44 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Gli estrogeni inibiscono l'attività dei linfociti T
- L'epitelio uterino e il trofoblasto secernono citochine (TGF-beta, IL-4, IL-10) che generano un ambiente "regolatorio"
- Il trofoblasto esprime inibitori dell'attivazione del C come DAF e MCP
- Il trofoblasto esprime bassi livelli di HLA-classe I, ed esprime HLA-G (MHC non classico) che inibisce le cellule NK
- L'IDO (indolamina 2-3 deossigenasi), espressa ad alte concentrazioni all'interfaccia materno-fetale, catalizza la conversione del triptofano generando metaboliti con effetto immunosoppressivo

# Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

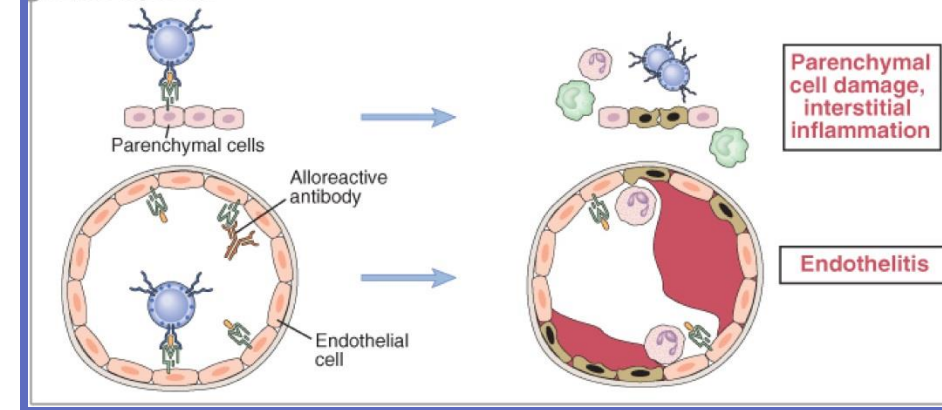
## A) Hyperacute rejection



## Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

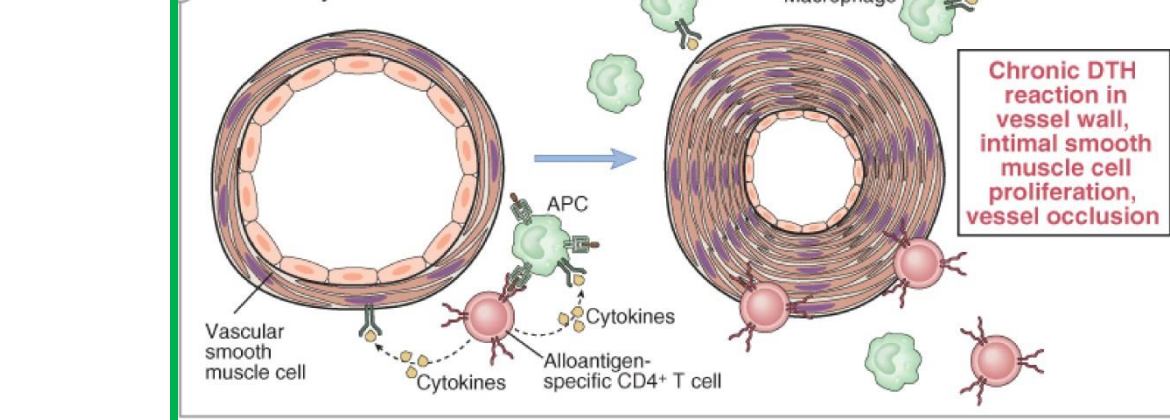
## B) Acute rejection



## Rigetto acuto

- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (spec. CD8+) (risposta umorale e cellulo-mediata)

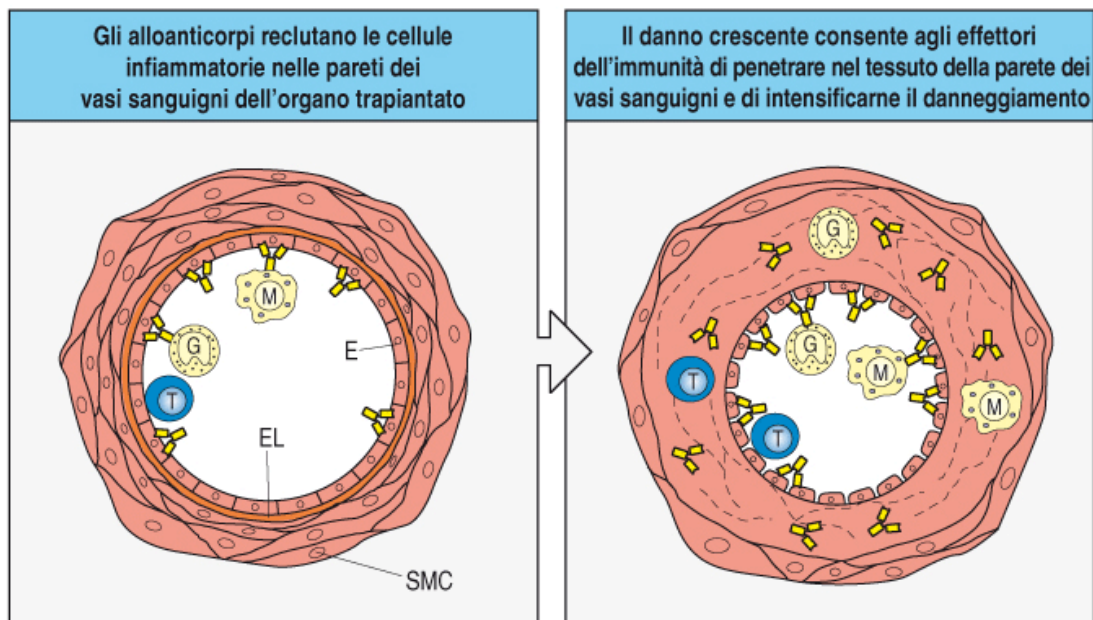
## C) Chronic rejection



## Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate DTH





**Figura 15.10 Rigetto cronico nei vasi sanguigni di un rene trapiantato.** Sulla sinistra: il rigetto cronico è innescato dall'interazione tra gli alloanticorpi anti-HLA e i vasi sanguigni dell'organo trapiantato. Gli anticorpi si legano alle cellule endoteliali (E), reclutando i monociti e i neutrofili che esprimono il recettore per la porzione Fc. EL, lamina elastica interna; SMC, cellule muscolari lisce. Sulla destra: la progressione del danno porta all'ispessimento della EL e all'infiltrazione dell'intima sottostante da parte di SMC, macrofagi (M), granulociti (G), cellule T alloreattive (T) e anticorpi. L'effetto finale è il restringimento del lume vasale e uno stato infiammatorio cronico che intensifica il rimodellamento tissutale. I vasi possono quindi diventare ostruiti, ischemici e fibrotici.

## **Rigetto cronico**

**50% dei trapianti**

**Sopravvivenza a 1 anno (rene) 90%; 10 anni (rene): ~60%**

**Rene:** fibrosi interstiziale, inspessimento e occlusione dei vasi, arteriolosclerosi, glomerulosclerosi

**Cuore:** iperplasia intimale e fibrosi vascolare

**Polmoni:** bronchiolite obliterante



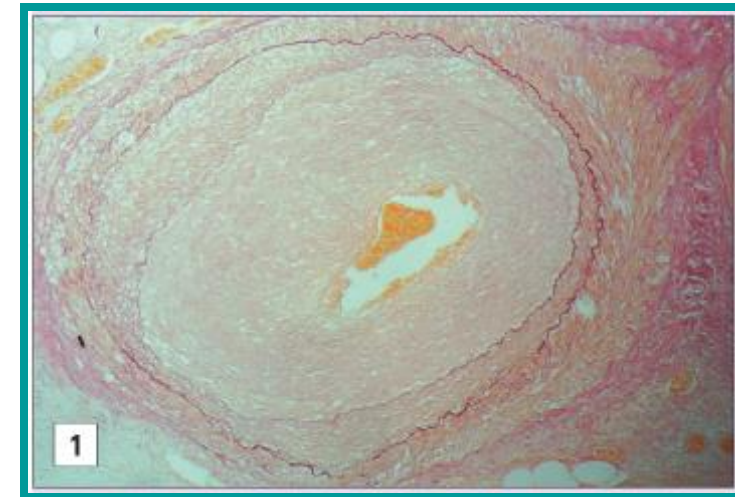
**vasculopatia cronica dell'allotrapianto**  
**OCCLUSIONE ARTERIE - ISCHEMIA**

**Fattori immunologici e non (denervazione, ischemia, iperlipemia, ipertensione, terapia immunosoppressiva)**

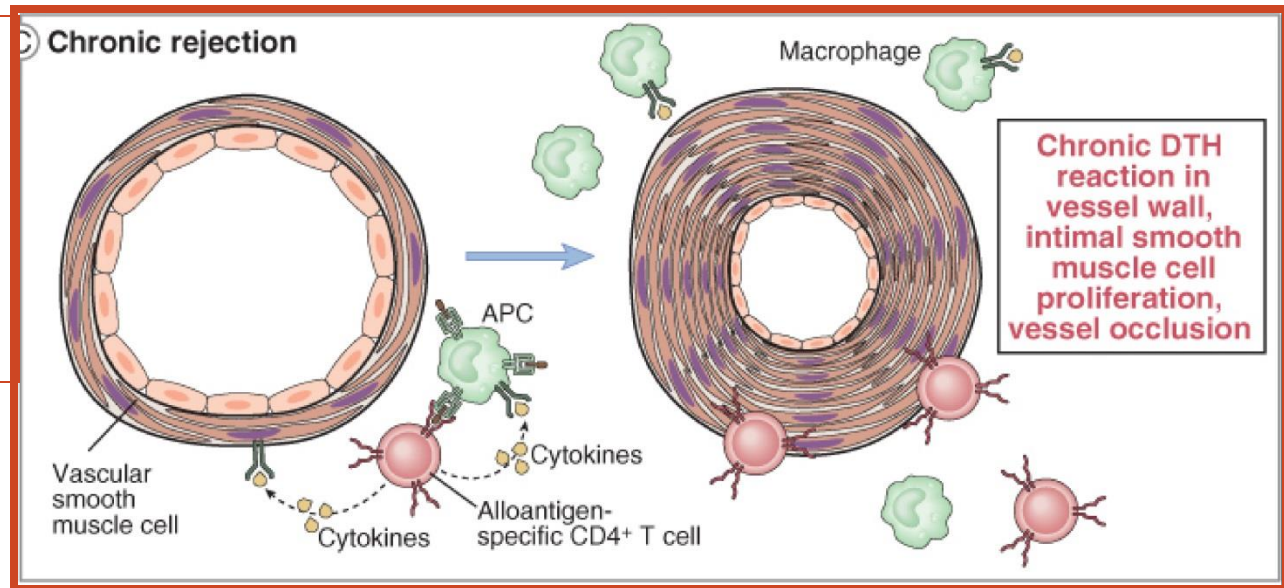


# The influence of HLA I match grade on long-term graft survival and the frequency of chronic rejection

Extent of HLA Match	Years after Transplantation							
	1	2	4	6	8	10	12	14
<i>percent</i>								
<b>Identical</b>								
Graft survival (n=12)	83	83	83	83	83	75	68	50
Chronic rejection (n=10)	—	0	0	0	0	10	10	10
<b>Compatible</b>								
Graft survival (n=41)	71	68	59	51	46	38	37	37
Chronic rejection (n=29)	—	3	17	24	28	31	35	35
<b>Incompatible</b>								
Graft survival (n=71)	66	65	60	47	38	33	27	22
Chronic rejection (n=51)	—	0	10	29	39	43	47	55

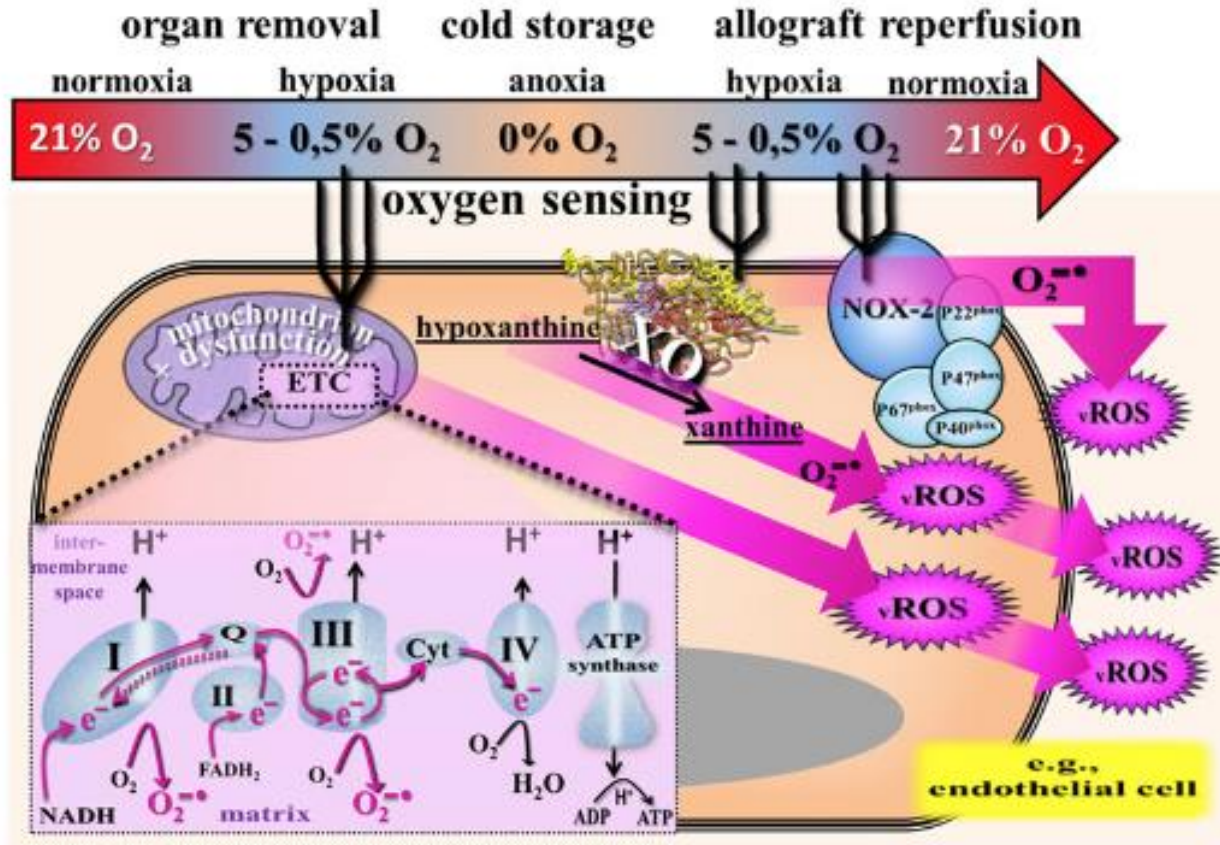


Chronic rejection is characterized by parenchymal fibrosis and vessel occlusion (smooth muscle cell proliferation)

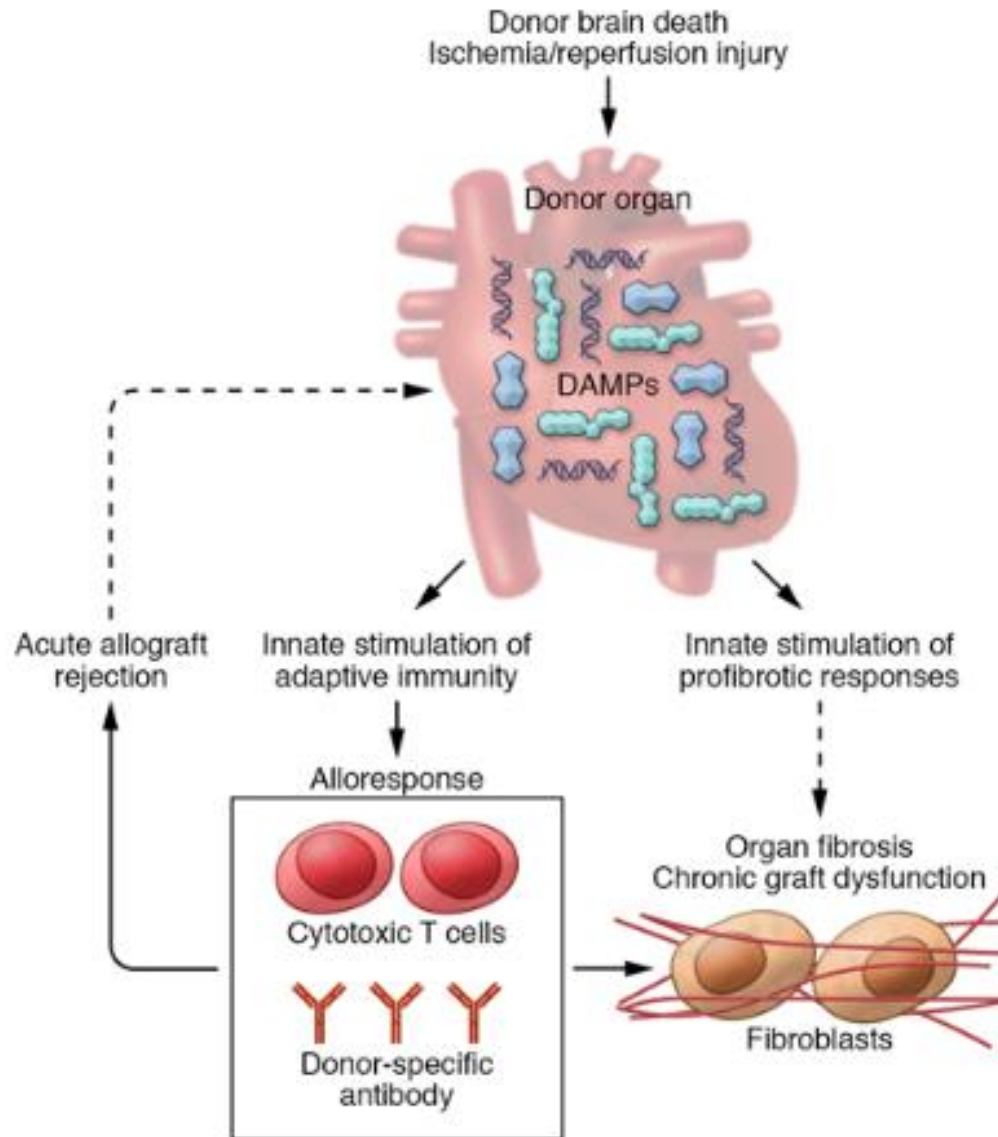




# Oxidative Injury e trapianto



# DAMP e trapianto



**Table 1. Diseases Commonly Treated with Hematopoietic Stem-Cell Transplantation.**

**Autologous transplantation\***

Cancers

- Multiple myeloma
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Acute myeloid leukemia
- Neuroblastoma
- Ovarian cancer
- Germ-cell tumors

Other diseases

- Autoimmune disorders
- Amyloidosis

**Allogeneic transplantation†**

Cancers

- Acute myeloid leukemia
- Acute lymphoblastic leukemia
- Chronic myeloid leukemia
- Myelodysplastic syndromes
- Myeloproliferative disorders
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Chronic lymphocytic leukemia
- Multiple myeloma
- Juvenile chronic myeloid leukemia

Other diseases

- Aplastic anemia
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Fanconi's anemia
- Blackfan–Diamond anemia
- Thalassemia major
- Sickle cell anemia
- Severe combined immunodeficiency
- Wiskott–Aldrich syndrome
- Inborn errors of metabolism

# Applicazioni del trapianto di midollo osseo

❖ Primary (genetic) immune deficiencies

❖ Hematological malignancies

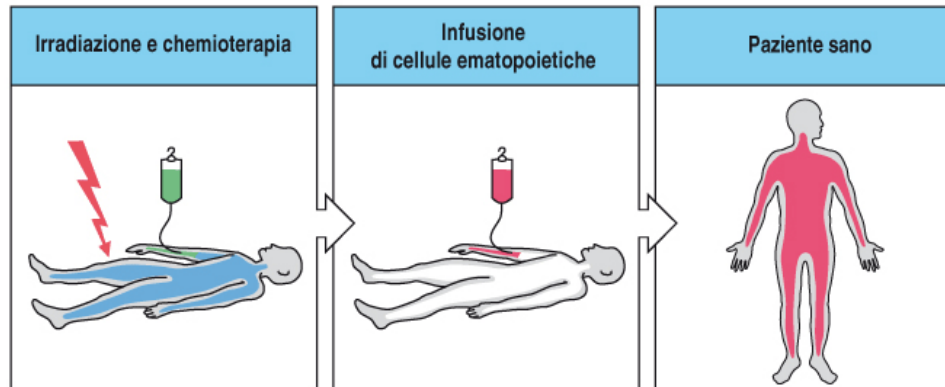
❖ Hemoglobinopathies

❖ Metabolic disorders

# IL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO o di CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSC)

*per la cura di*

- tumori ematologici e non
- immunodeficienze primarie
- anemie aplastiche



**FONTI:** midollo, sangue periferico, sangue da cordone

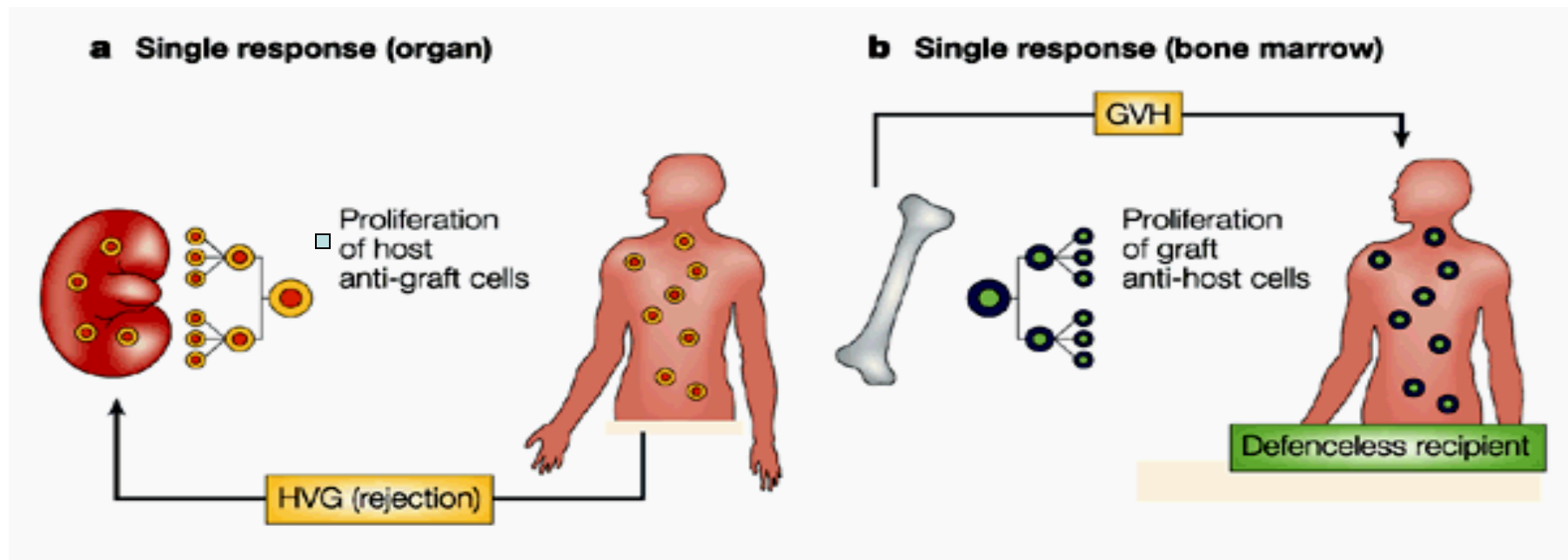
**REGIME CONDIZIONANTE:** alte dosi di chemioterapia o radioterapia

**COMPATIBILITA':** per tutti i loci MHC

Malattie genetiche trattabili con trapianto di midollo osseo	
Malattia	Deficienza
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Leucociti e piastrine difettivi
Anemia di Fanconi	Incapacità del midollo osseo di produrre cellule ematiche
Sindrome di Kostmann	Bassa conta di neutrofili (neutropenia)
Osteopetrosi	Modellamento e rimodellamento osseo da parte degli osteoclasti difettivi
Atassia telangectasia	Alterazione neurologica e immunodeficienza
Sindrome di Diamond-Blackfan	Bassa conta di eritrociti (anemia)
Candidosi mucocutanea	Risposta inefficace delle cellule T alle infezioni fungine
Ipoplasia cartilagine-capelli	Arti corti, sottili capelli sparsi e immunodeficienza
Mucopolisaccaridosi	Varie deficienze di enzimi lisosomali
Sindrome di Gaucher	Deficienza dell'enzima lisosomale glucocerebrosidasi
Talassemia major	Emoglobina difettiva, funzione eritrocitaria alterata
Anemia falciforme	Emoglobina difettiva, funzione eritrocitaria alterata

# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO e reazione **GVH** (Graft Versus Host) del trapianto verso l'ospite

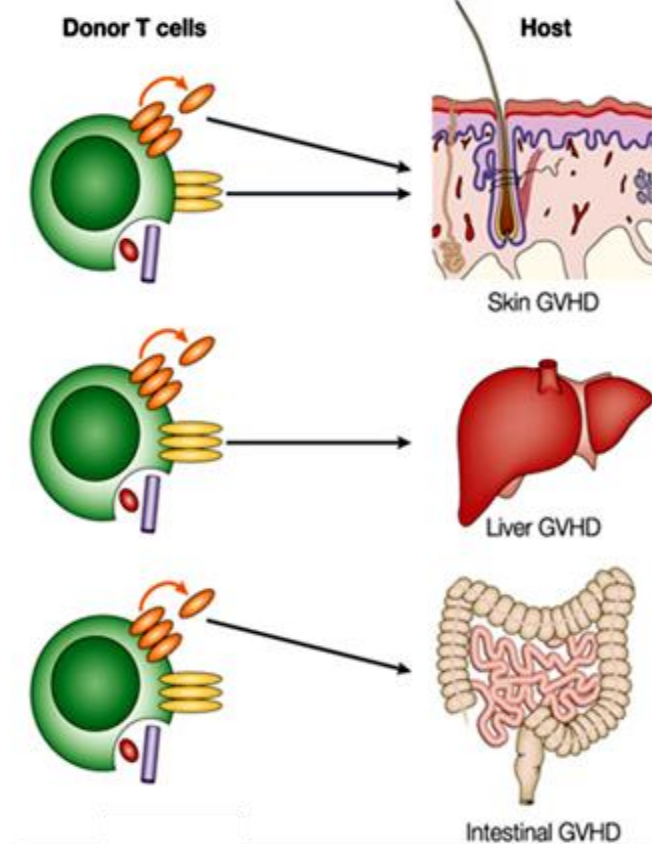
*Immagine allo specchio della reazione di rigetto!*



La reazione Host Versus Graft, HVG, è mediata da cellule citotossiche del **ricevente**

La reazione **GVH** è mediata da cellule citotossiche del **donatore**



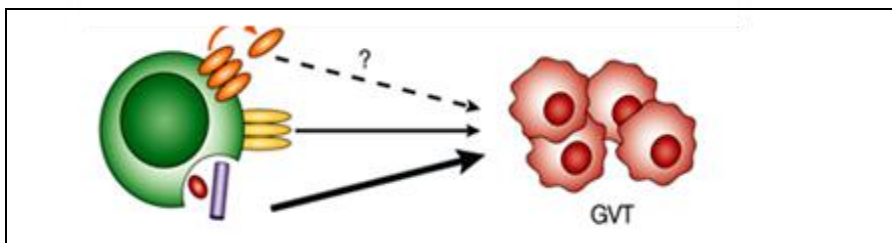


# Malattia del trapianto contro l'ospite

## GVHD

(diretta contro gli antigeni minori di istocompatibilità)

I linfociti T citotossici del donatore mediano l'uccisione dei tessuti dell'ospite utilizzando meccanismi molecolari differenti (perforina/granzimi, FasL, TNF)



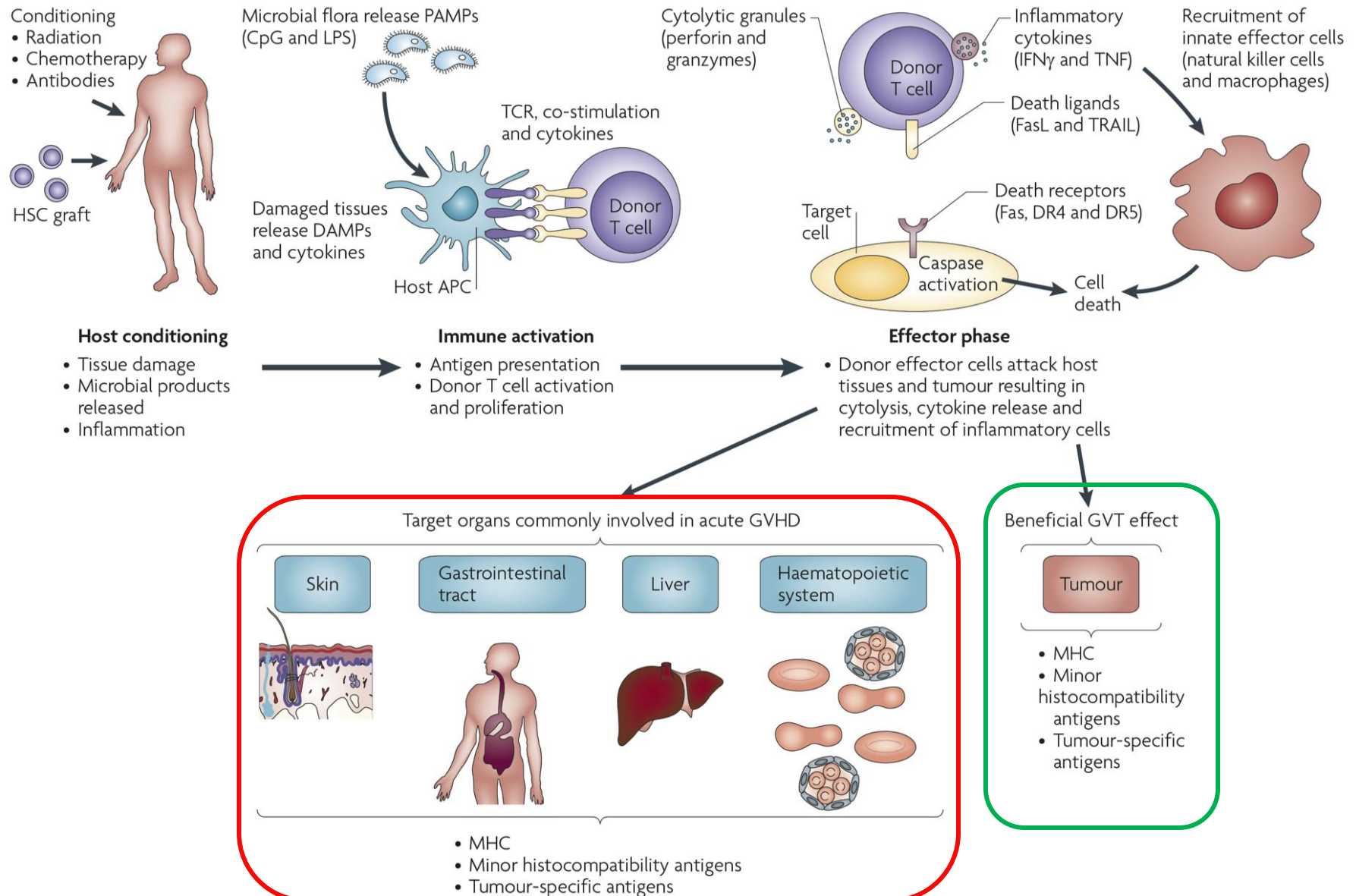
Nelle leucemie è utile la

## Graft versus tumor/leukemia

## GVT / GVL

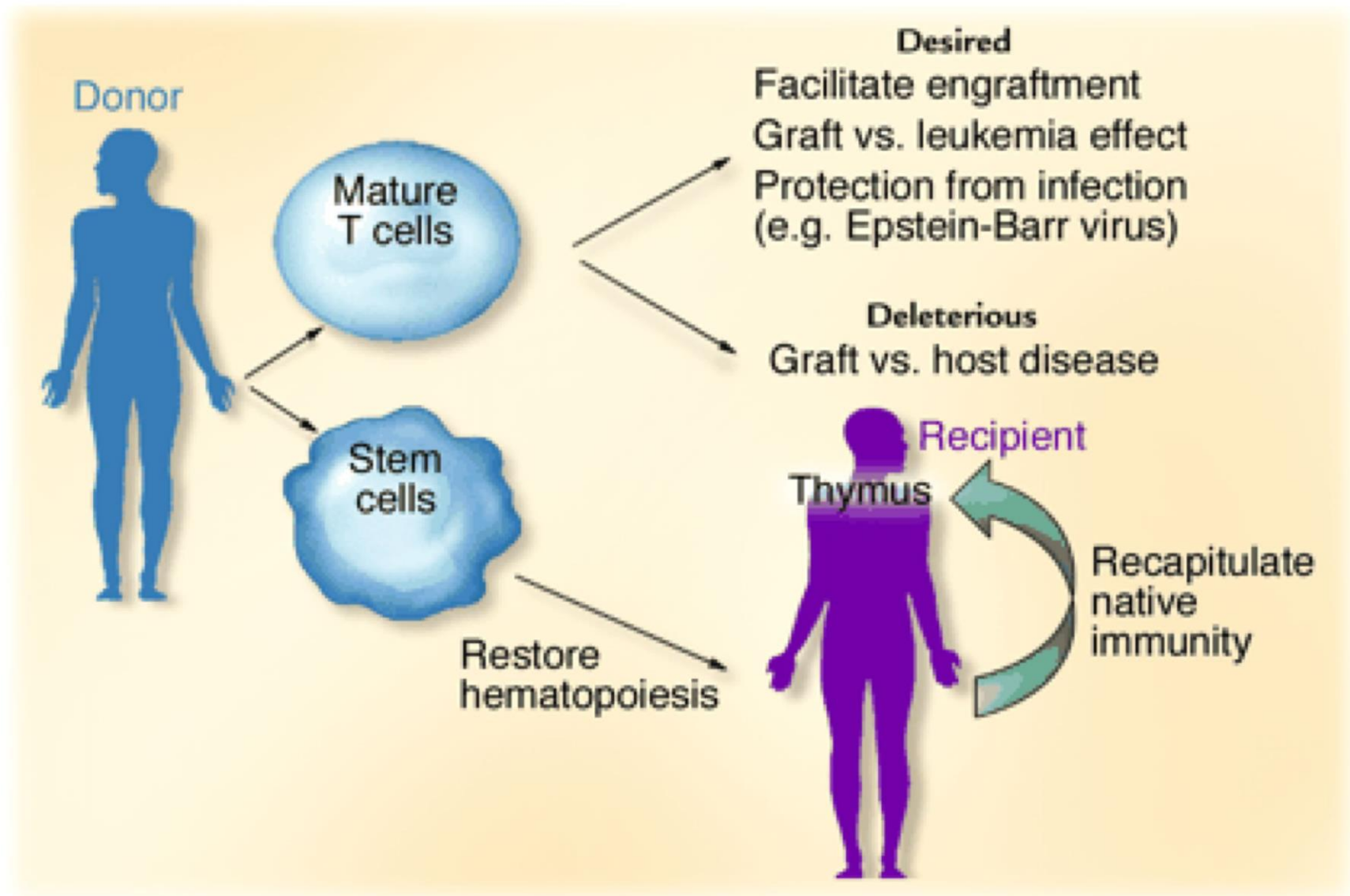


# Pathophysiology of GVHD and GVT effects

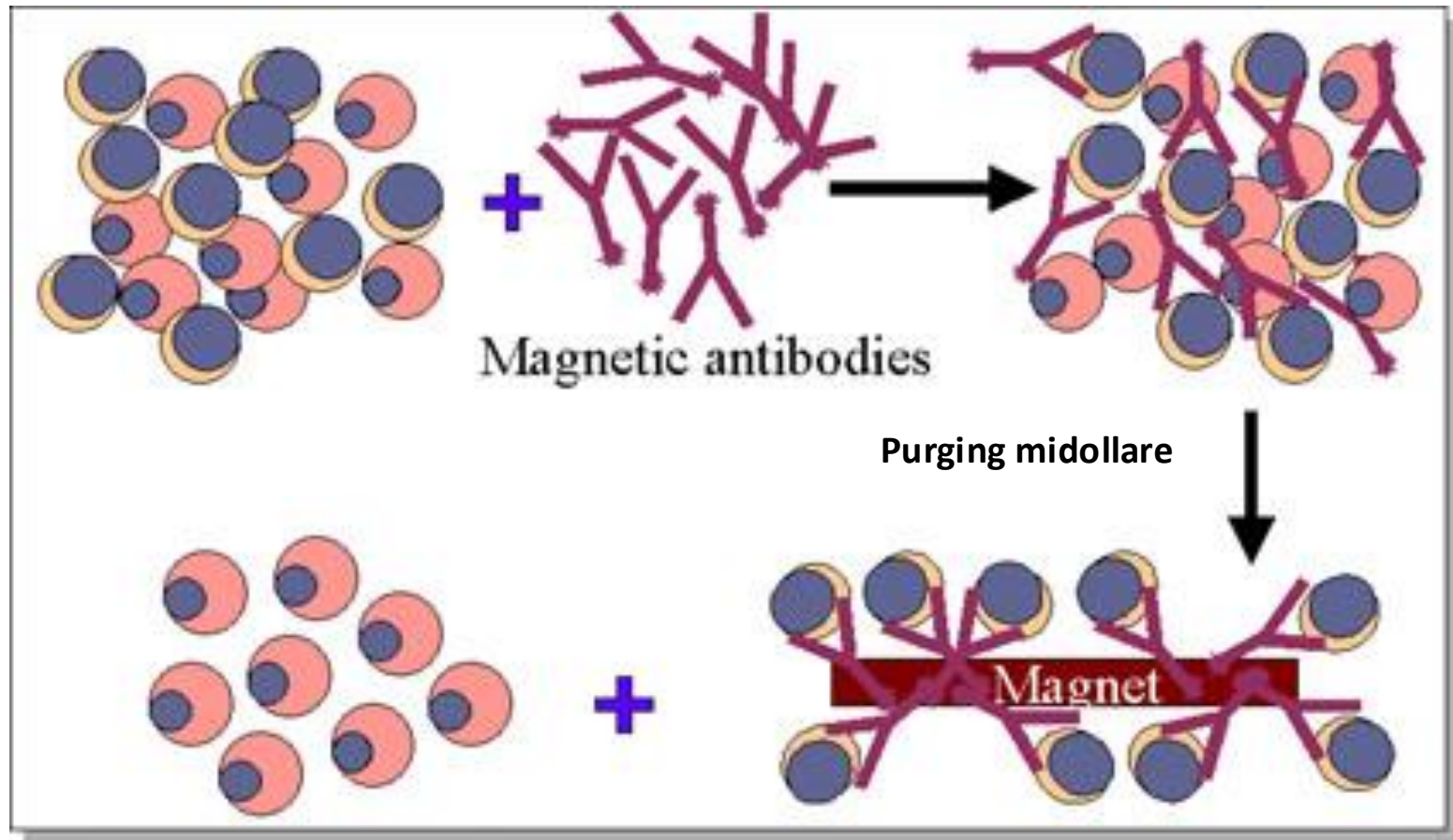


**GVL** (graft versus leukemia), **GVT** (graft versus tumour) and **GVHD** (graft versus host) are induced under the same conditions!

# Effetti positivi e negativi delle cellule T mature nell'inoculo midollare



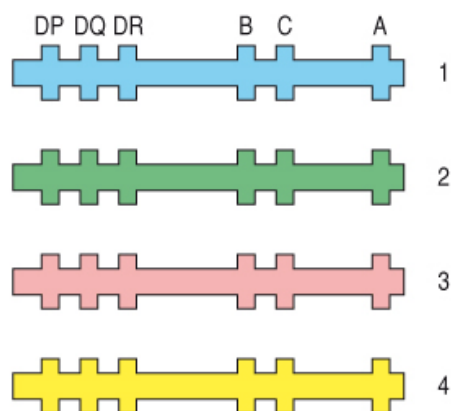
**La GvHD si previene con la deplezione dei linfociti T maturi ma..**



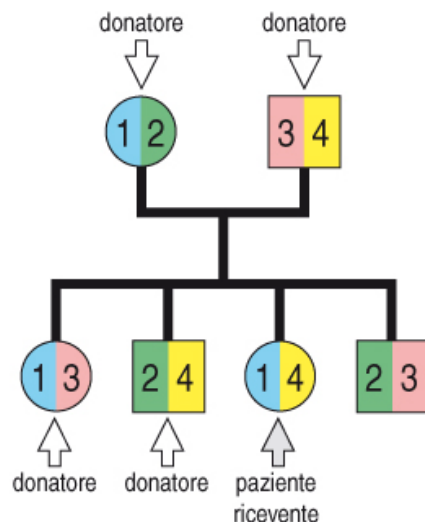
**...peggiora l' attecchimento e aumenta l' incidenza di recidive!!!**



Quattro aplotipi HLA segregano in modo casuale in un nucleo familiare

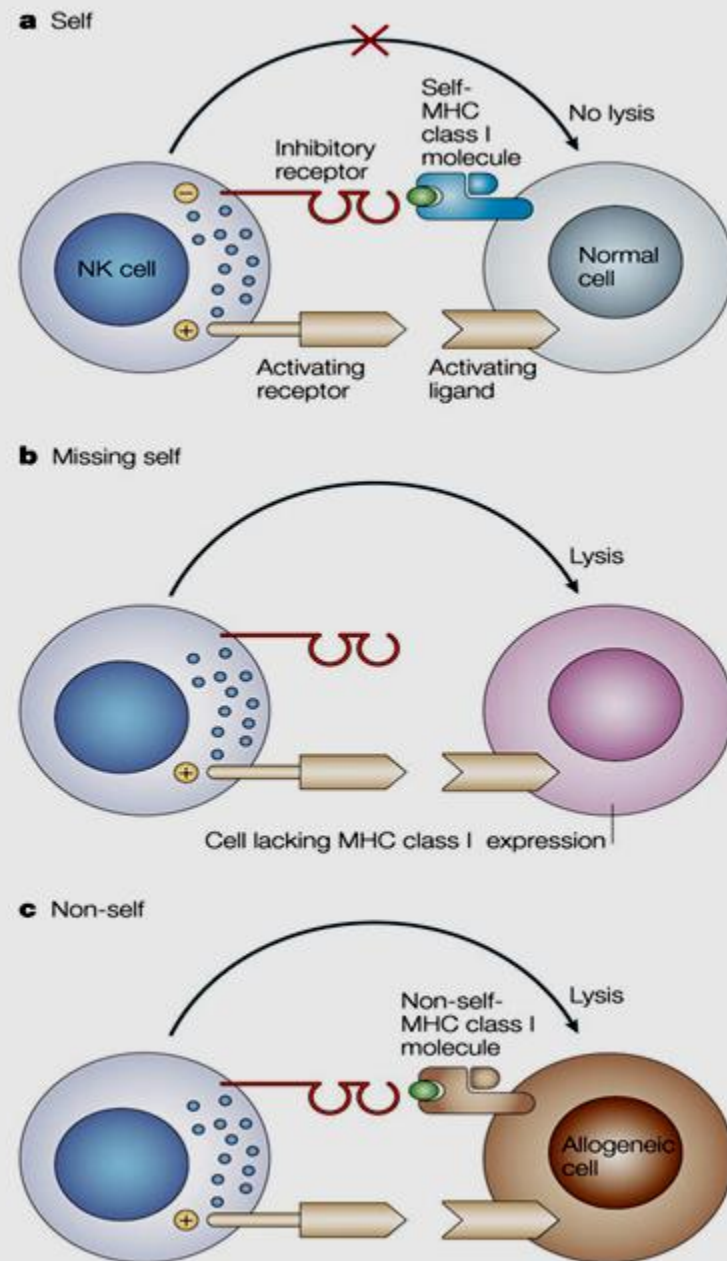
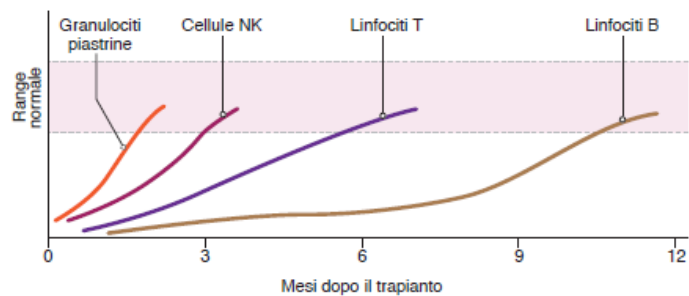


La maggior parte dei membri della famiglia può fungere da donatore aploidentico



**Figura 15.32** Quasi tutti i pazienti che hanno bisogno di un trapianto di cellule staminali emopoietiche hanno un membro della famiglia HLA-aploidentico che può fungere da donatore. Nei nuclei familiari nei quali i figli sono stati concepiti dagli stessi genitori ci sono quattro differenti aplotipi HLA (pannello a sinistra). Per ogni figlio, uno dei due genitori potrà fornire un trapianto HLA-aploidentico, così come mediamente il 50% dei fratelli (pannello a destra). Al contrario, nessuno dei due genitori e soltanto il 25% dei fratelli, in media, potrà fornire un trapianto HLA-identico. Nel determinare l'eleggibilità di uno dei fratelli a donatore per un altro che ha bisogno di un trapianto di cellule staminali emopoietiche, non è infrequente riscontrare la presenza di aplotipi HLA che non provengono da nessuno dei due genitori legali. Queste scoperte sono trattate con la massima discrezione.

**FIGURA 13.23.**  
Cinetica della ricostituzione  
delle diverse popolazioni di  
leucociti dopo trapianto di  
midollo osseo allogenico.





-Se si esegue un trapianto HLA incompatibile per un aplotipo, aploidentico, si fa precedere il trapianto da un regime condizionante più energico. Il trapianto viene depletato dei linfociti T e contiene numerose cellule staminali.

- Dopo il trapianto, le cellule NK alloreattive sono prevalenti e sono dei killer benefici in grado di eradicare il tumore: i ligandi dei KIR espressi dalle cellule del ricevente sono incompatibili con i KIR del donatore !

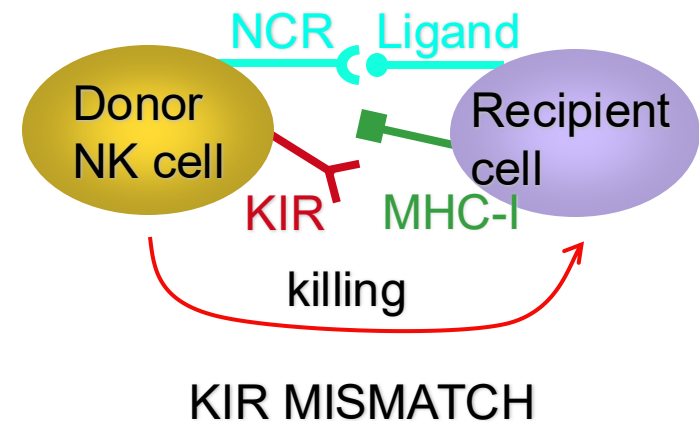
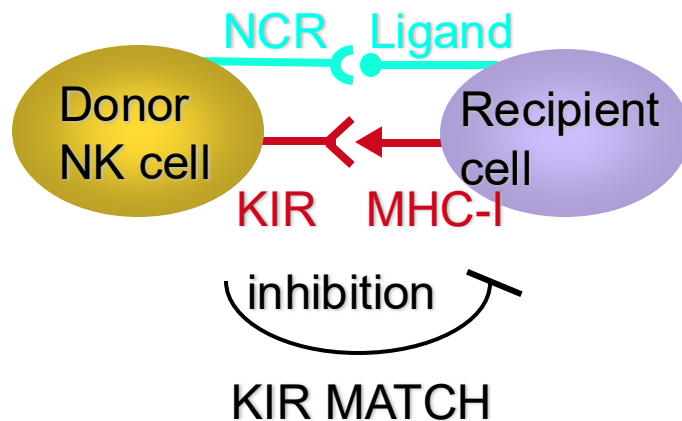
- Le cellule NK alloreattive possono prevenire la GVHD nel trapianto allogenico di midollo uccidendo le DC del ricevente.

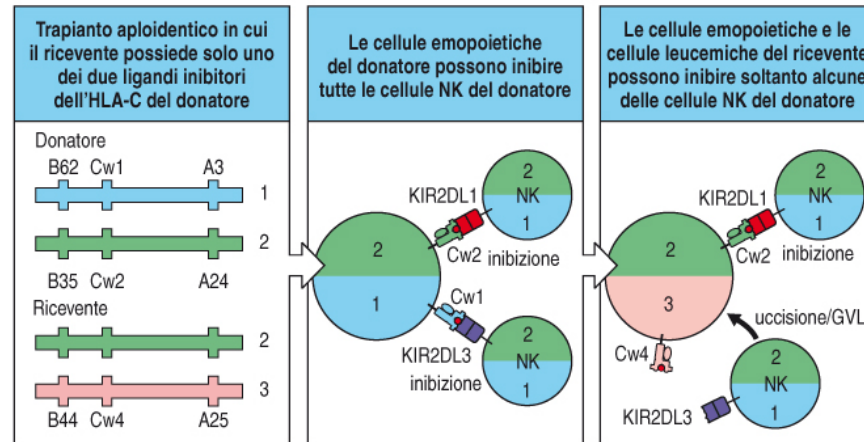
## KIR ligand incompatibility affects the outcome of haplotype-mismatched BM transplant in leukaemic patients

KIR ligand incompatibility in GVH direction	No	Yes
Number of transplants	58	34
Donors displaying antirecipient NK clones	1/58	34/34*
Disease		
ALL (acute lymphoid leukemia)	21	14
<u>AML</u> (acute myeloid leukemia)	37	20
Transplantation outcomes		
Rejection	15.5%	0%*
Acute GVHD, $\geq$ grade II	13.7%	0%*
Probability of relapse at 5 years		
ALL	90%	85%
<u>AML</u>	75%	0%**

$P \leq 0.01$ ; \*\* $P < 0.0008$  (22).

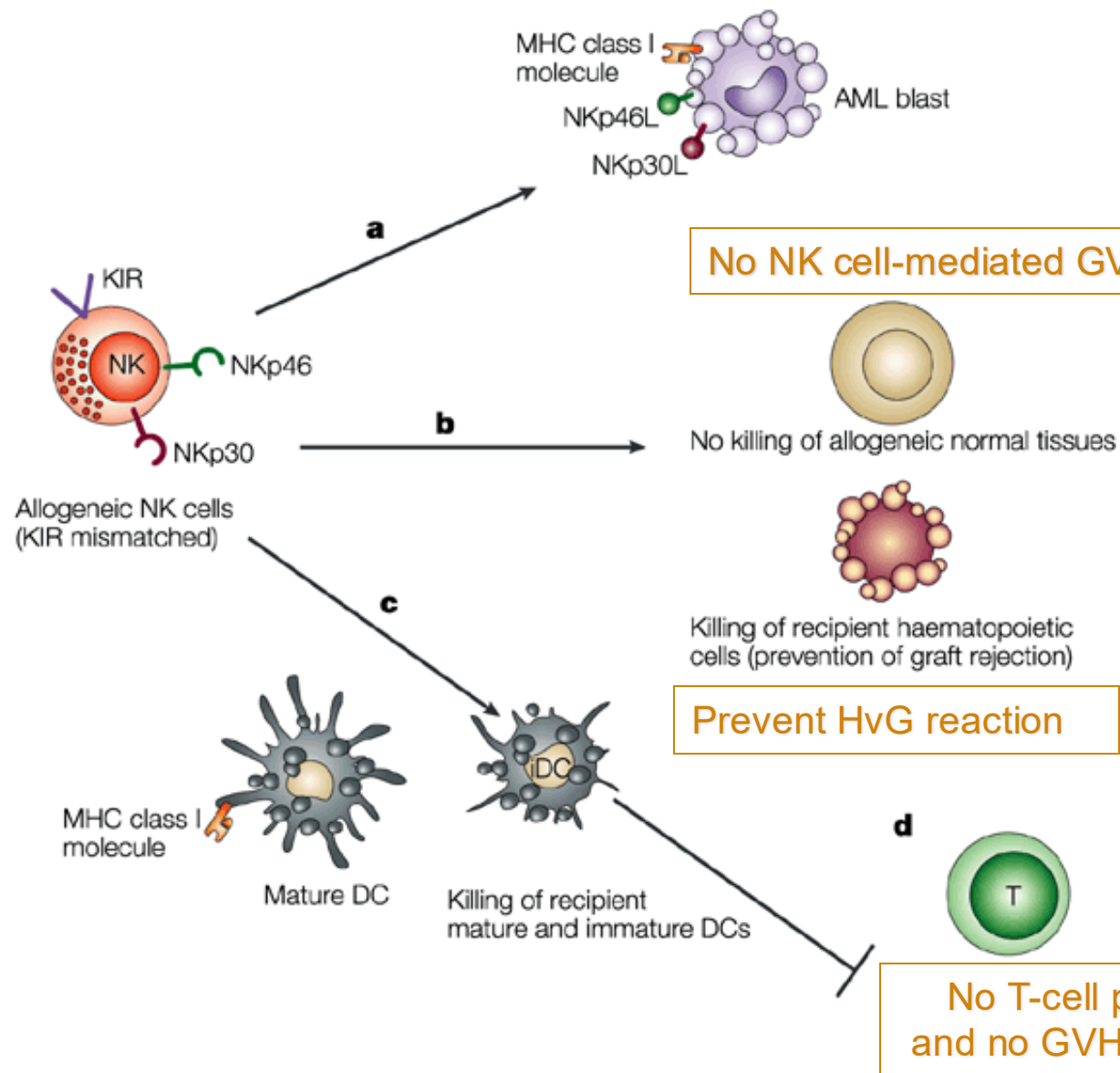
Ruggeri L, et al *Science* 2002





**Figura 15.33** Le cellule NK alloreattive possono produrre un effetto del trapianto contro la leucemia in pazienti che ricevono un trapianto di cellule staminali emopoietiche aploidentico. Nel pannello a sinistra sono illustrati i genotipi HLA di classe I del donatore e del ricevente, un paziente con leucemia mieloide acuta. La differenza chiave è nel locus HLA-C. Il donatore ha Cw1 (con un'asparagina in posizione 80) e Cw2 (con una lisina in posizione 80); il ricevente ha Cw2 e Cw4, entrambi con una Lys80. Le cellule NK del genotipo donatore che compaiono subito dopo il trapianto possono essere divise in due gruppi, a seconda che siano inibite dall'interazione di Cw2 con il recettore delle cellule NK KIR2DL1 o dall'interazione di Cw1 con il recettore KIR2DL3 (pannello centrale). Le cellule emopoietiche del ricevente, incluse le cellule leucemiche residue, sono in grado di inibire soltanto il primo gruppo di cellule NK e non il secondo gruppo, che uccide le cellule leucemiche (pannello a destra). Questo effetto del trapianto contro la leucemia (GVL) scaturisce dal fatto che il tipo HLA del ricevente manca di un ligando inibitore dell'HLA-C che è parte del tipo HLA del donatore, cosicché le cellule NK del donatore possono attaccare e uccidere le cellule leucemiche del ricevente.

# NK cell-mediated GvL effect



**LA PREVENZIONE DEL RIGETTO:**

**L' IMMUNOSOPPRESSIONE**



## **CONSIDERAZIONI GENERALI DELL' IMMUNOSOPPRESSIONE**

- Le risposte primarie si sopprimono più facilmente delle secondarie**
- L'immunosoppressore ha effetti differenti sulle differenti reazioni immunitarie**
- La soppressione è più efficace se viene iniziata prima dell' esposizione all' immunogeno**
- Tutti i farmaci immunosoppressivi sono potenzialmente tossici**

## 3 TIPI DI FARMACI IMMUNOSOPPRESSIVI









**STEROIDI** : effetti anti-infiammatori

**FARMACI CITOTOSSICI** : uccidono le cellule che proliferano

**INIBITORI DEI SEGNALI** : nei linfociti T

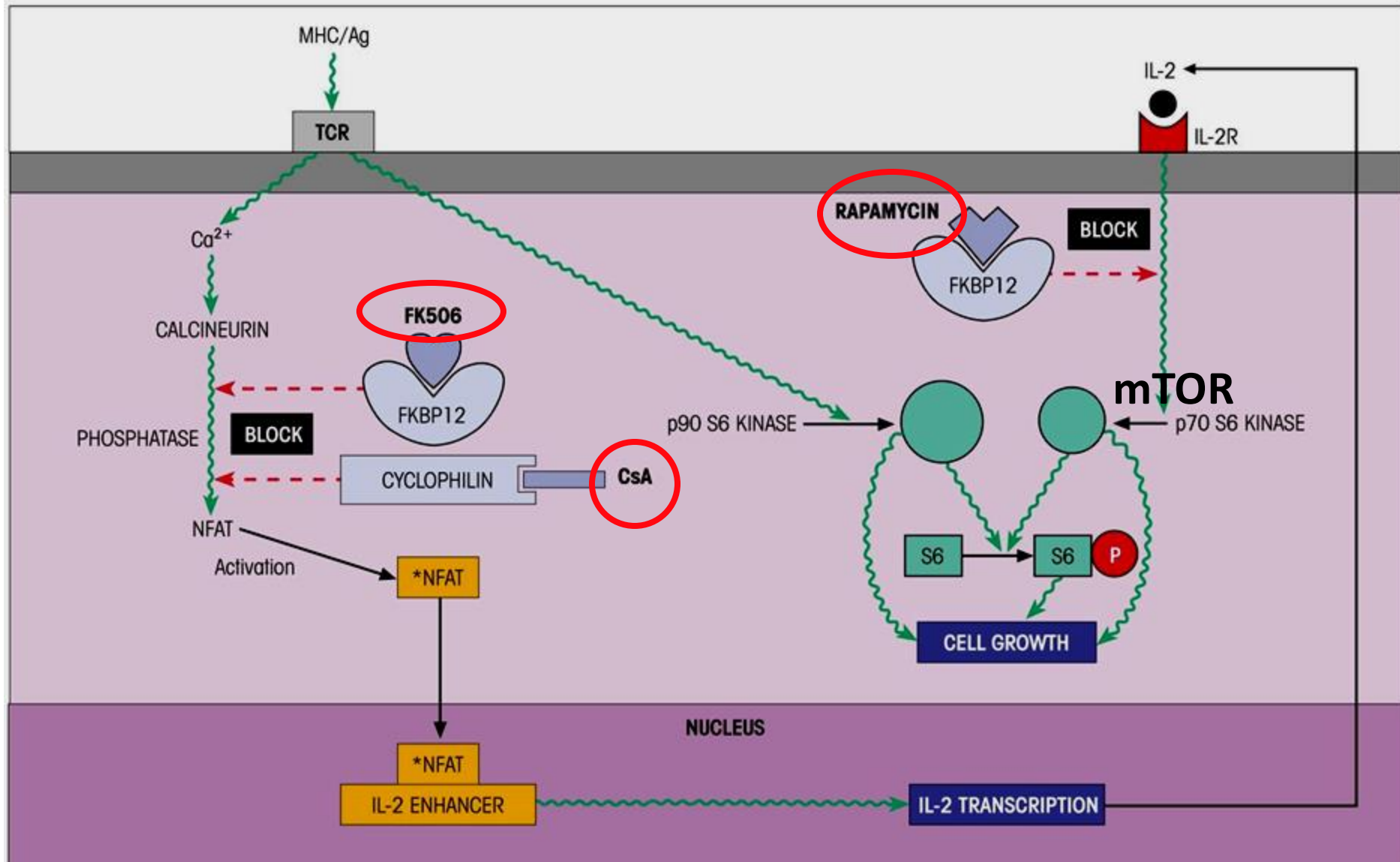
-**Convenzionali** : down-regolano le risposte aberranti e normali (non specifici)

-**Di nuova generazione** : risparmiano le risposte normali (specifici)

	Farmaco	Meccanismo di azione
	Ciclosporina e tacrolimus <b>FK506</b>	Bloccano la produzione di citochine da parte dei linfociti T inibendo la fosfatasi calcineurina e quindi bloccando l'attivazione del fattore trascrizionale NFAT
	Mofetil micofenolato	Blocca la proliferazione linfocitaria inibendo nei linfociti la sintesi della guanina
	Rapamicina	Blocca la proliferazione dei linfociti inibendo mTOR e la via di trasduzione di IL-2
	Corticosteroidi	Riducono l'infiammazione inibendo la secrezione di citochine da parte dei macrofagi
	Globulina antitimocitaria	Si lega ai linfociti T e li depleta attivando la fagocitosi o la lisi mediata dal complemento (usato per trattare il rigetto acuto)
	Anticorpo anti-recettore per IL-2	Inibisce la proliferazione dei linfociti T impedendo il legame di IL-2; può anche opsonizzare e contribuire a eliminare i linfociti T attivati che esprimono IL-2R
	CTLA-4-Ig (belatacept)	Inibisce l'attivazione dei linfociti T impedendo alle molecole costimolatorie B7 di legarsi a CD28
	Anti-CD52 (alemtuzumab)	Depleta i linfociti attivando la lisi mediata dal complemento

# MODALITA' D'AZIONE DI

## Ciclosporina (CsA), FK506 (Tacrolimus) e RAPAMYCINA



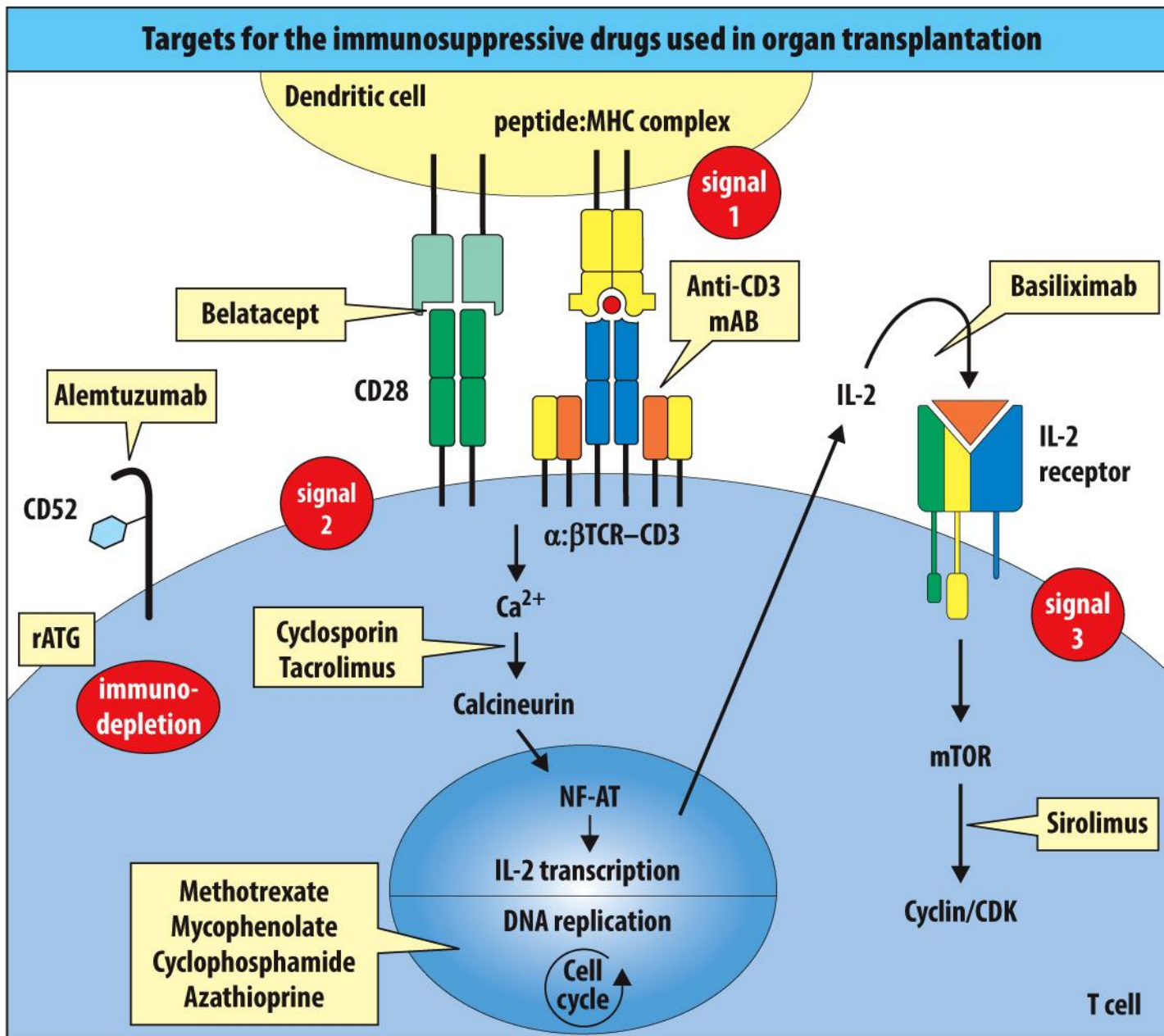
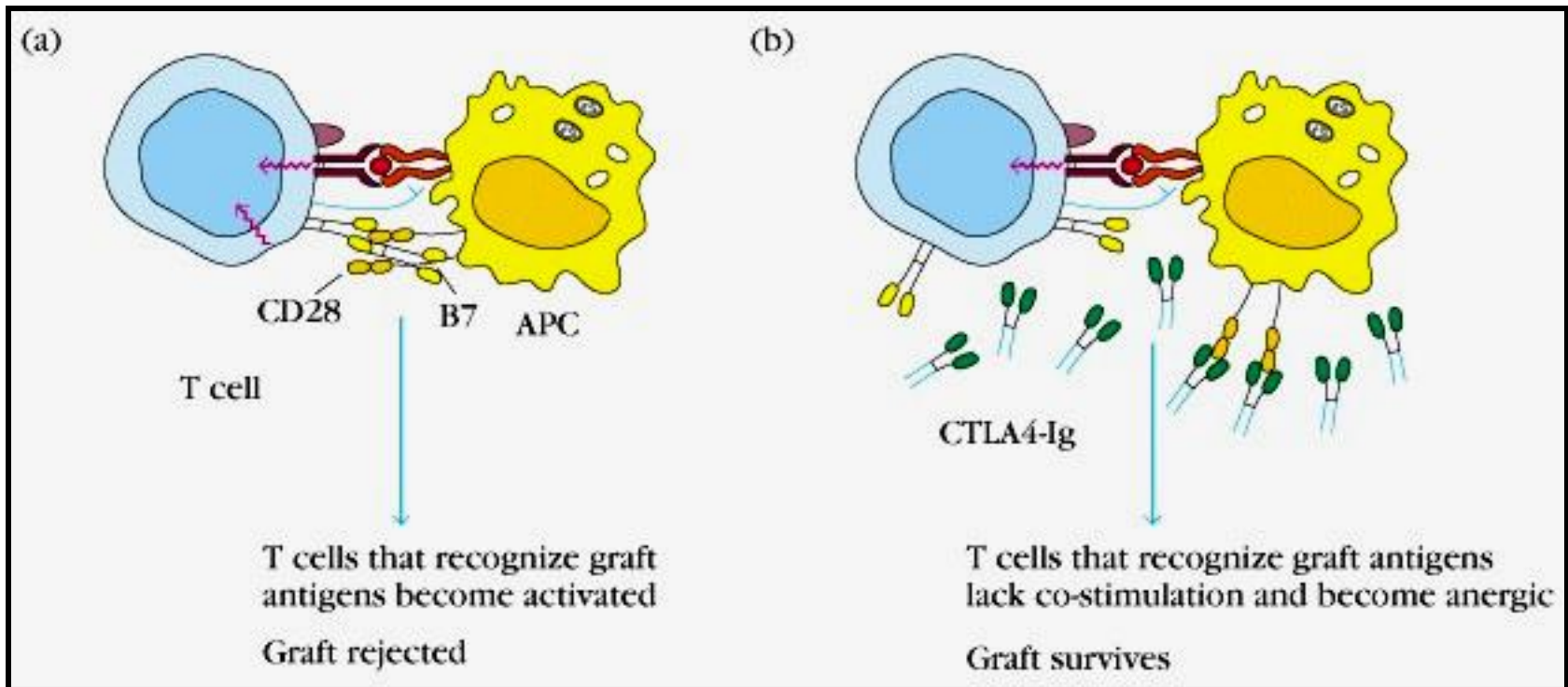


Figure 15.30 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# IMMUNOSOPPRESSION

per inibizione della costimolazione



**BELATACEPT : CTLA4-Ig**

Table 1 | **Immunosuppressive agents**

Immunosuppressive drug	Mechanism of immunosuppressive action	Cell target (molecule)	References
<b>Pharmacologicals</b>			
Azathioprine	Dampens the proliferation of rapidly dividing cells	Many purine synthesis pathways (competitive inhibitor)	11,16
Mycophenolate mofetil	Dampens the proliferation of rapidly dividing cells	Guanosine base synthesis (inosine monophosphate dehydrogenase)	13,14
Corticosteroids	Suppresses co-stimulatory signals (IL-1 and IL-6, platelet activating factor, prostaglandins leukotrienes and tumour-necrosis factor), oxygen burst, and chemotactic and cytotoxic activities	APCs (I $\kappa$ B kinase)	15
Cyclosporine, tacrolimus	Blocks promoters of gene transcription, such as NFAT	Lymphoid cells (calcineurin)	31,33,91
Sirolimus, everolimus*	Prevents dissociation of I $\kappa$ B and cytokine-driven G $_i$ accumulation	Co-stimulatory pathway for the production of cytokines and signal transduction after cytokine signalling (mammalian target of rapamycin, MTOR)	36,92
FTY720*	Reversibly sequesters 85% of circulating lymphocytes in secondary lymphoid structures	Lymphocytes (sphingosine-1-phosphate receptors)	62
<b>Antibodies (<i>farmaci biologici</i>)</b>			
OKT3	Induces selective modulation and inactivation of T cells	T cells ( $\epsilon$ chain of CD3 complex)	28
Daclizumab (humanized)/ Basiliximab (chimeric)	Blocks IL-2R	Lymphoid and other cells (IL-2R $\alpha$ ; CD25)	29,30
Rituximab†	Depletes B cells	CD20	43
			24
LEA294*	Blocks co-stimulatory signals	APCs (CD80 and CD86)	71

\*Pending completion of registration process. †Not registered for use in transplantation: off-label use at present. APC, antigen-presenting cell; I $\kappa$ B, inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B; IL, interleukin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; R, receptor.

<b>Corticosteroid therapy</b>	
<b>Activity</b>	<b>Effect</b>
↓ IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Inflammation ↓ caused by cytokines
↓ NOS	↓ NO
↓ Phospholipase A <sub>2</sub> ↓ Cyclooxygenase type 2 ↑ Lipocortin-1	↓ Prostaglandins ↓ Leukotrienes
↓ Adhesion molecules	Reduced emigration of leukocytes from vessels
Induction of endonucleases	Induction of apoptosis in lymphocytes and eosinophils

Figure 15.18 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)