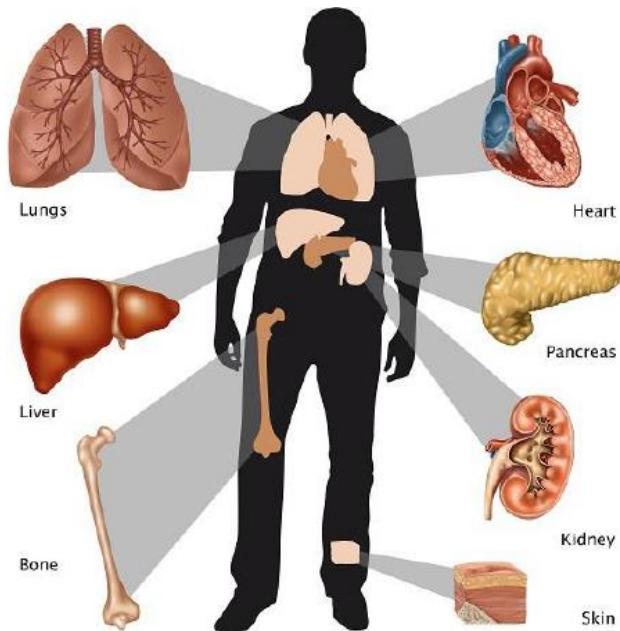


# **IMMUNOLOGIA dei TRAPIANTI**

**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:

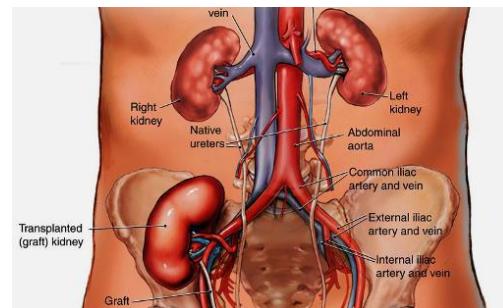
Se posizionato nella stessa sede anatomica dell'organo

### Trapianto eterotopico

Se posizionato in un sito anatomico differente →

### Trasfusione:

Trapianto di cellule ematiche



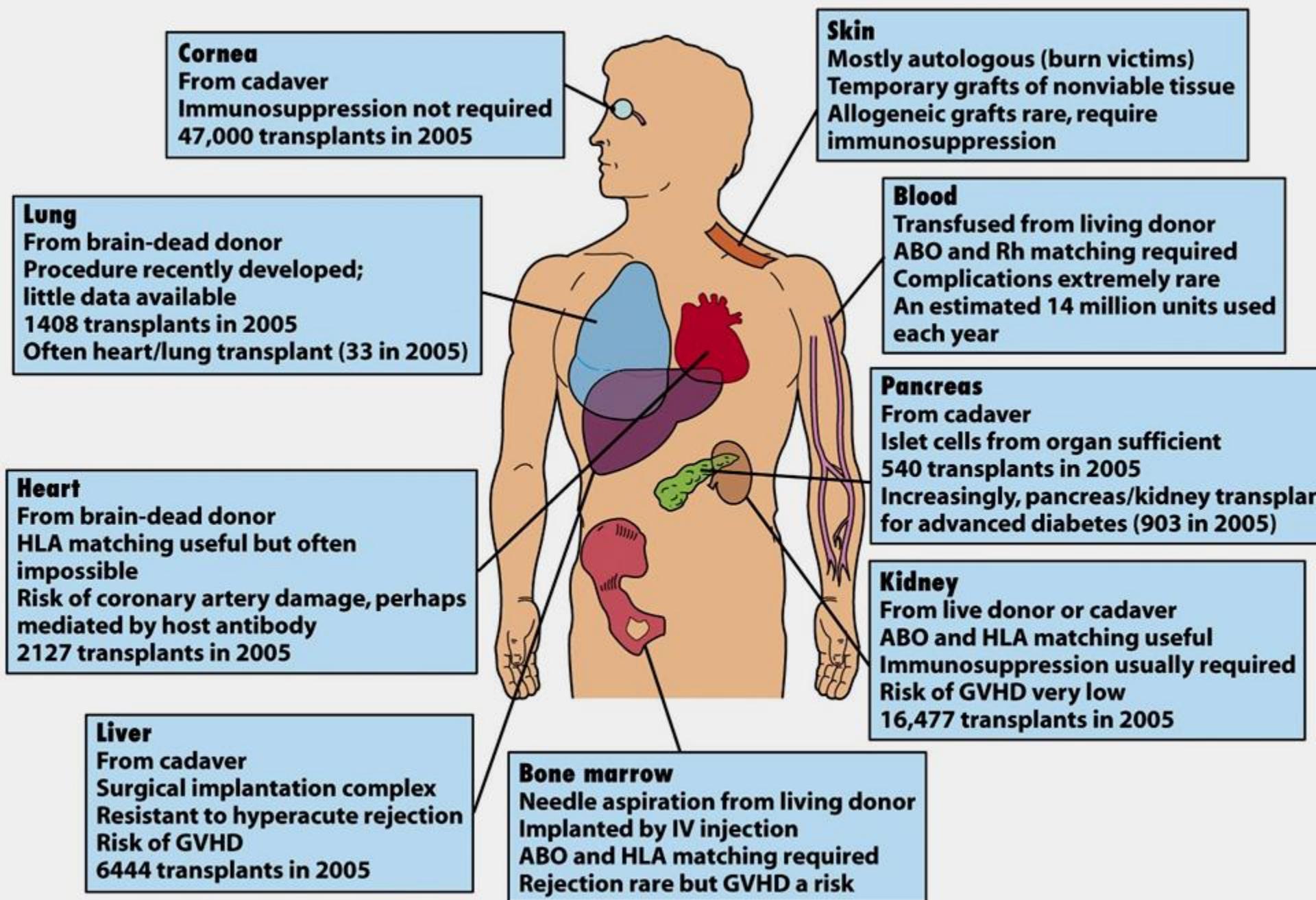


Figure 17-11

Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition

© 2007 W.H. Freeman and Company

FRANCA TORDONI È FUORI PERICOLO

## È riuscita l'operazione del trapianto del rene

Milano. Tordoni, la donna che con il suo figlio è sopravvissuta per oltre 10 anni al cancro, ha subito i primi controlli del Centro di Biostimolazione della Clinica Chirurgica diretta dal prof. Valdés, che hanno dimostrato, come è stato l'aspettato da trent'anni, un'efficienza terapeutica solenne.

Il cane trapiantato ha sopravvissuto e la signora Tordoni, alla fine della prima cura, è salita a casa e non è stata più vista da nessuno nel reparto del Centro di Biostimolazione. Di nuovo funziona regolarmente l'apparato di sostituzione di gesso arrivato ad ora normale il 20 aprile scorso alle 10.00. La donna, perfettamente guarita dalla cura, l'organo non potrà essere impiantato nella sede normale per ragioni diabetiche. Comunque sia, la donna aveva presentato meno la sintomatologia da diabeti e dalla malattia originaria che dalla malattia di origine della malattia canina.

Altri esempi di curarsi del cancro con il trapianto del rene hanno dovuto subire le donne alla fine di cui l'operazione di tutto o parte del rene e i suoi reni.

Franca Tordoni, una donna di 35 anni, ha subito l'operazione di rimozione delle renali, causa per l'insorgere di un cancro degli addomi. Il giorno dopo la donna ha preso due stivali e «raggiunto» la scimmia, che era accompagnata da frequenti manifestazioni di sensazioni di dolore quando provava camminare. I medici hanno poi preso l'indennità di assistente non eretico del tutto riferibili alla clinica di Parma, mentre i calci del



Una vecchia foto di Franca Tordoni.

Un'altra volta per la donna una reperibile alimentazione. Era sempre a un livello di donna perché sotto dalla clinica e sotto vivere una vita normale.

L'operazione di trapianto è stata eseguita sotto il controllo di un gruppo di esperti di biologia umana che hanno preso parte due milioni di renali con scimmia, raffigurata da certificati di successo.

**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 **xenotriplanto** di questo tipo nel mondo

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



Arrossa Zanna che aveva un rene dello scimpanzé

Nelle foto la stessa età (circa 20 anni) e il gruppo sanguigno compatibile. L'intervento chirurgico 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



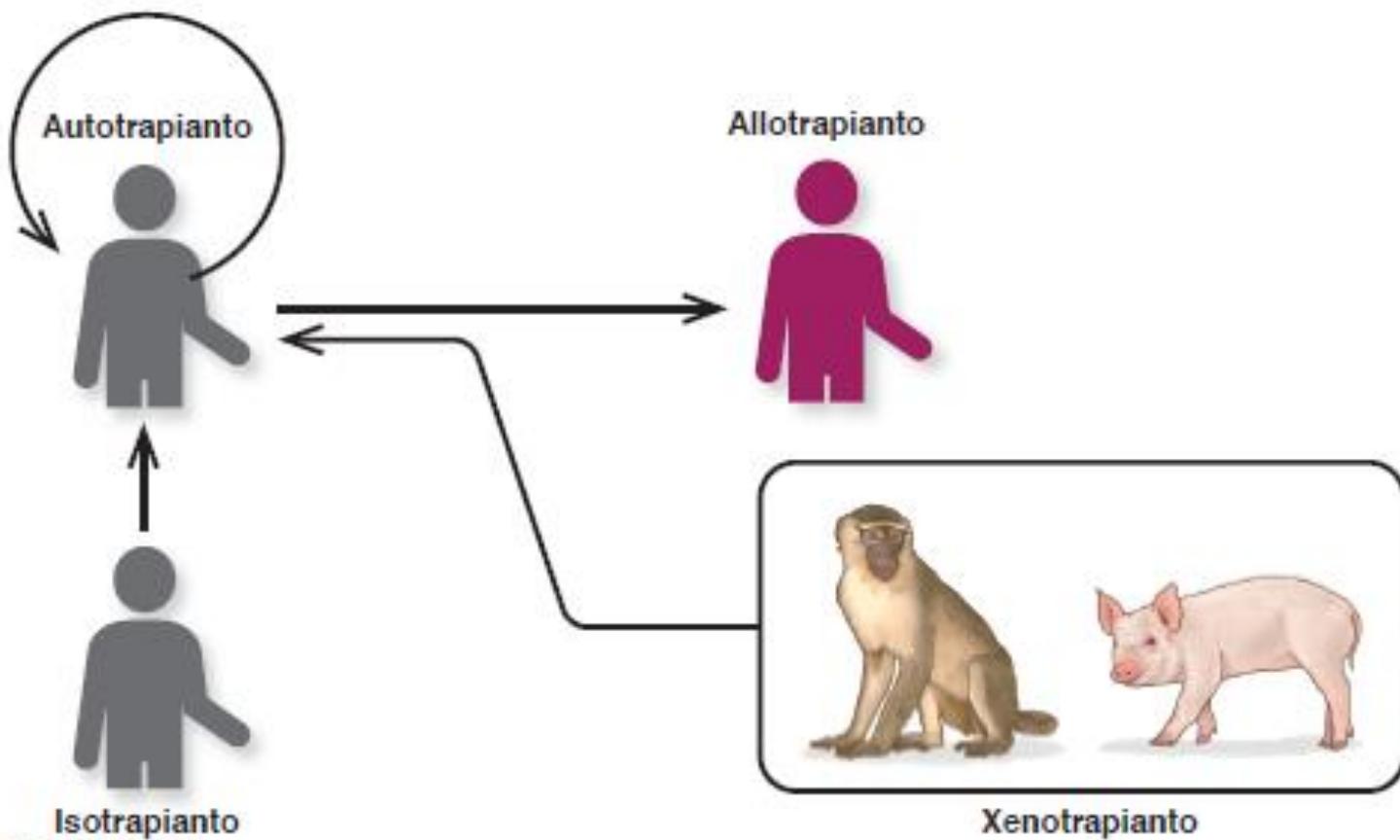
### ATTIVITÀ COMPLESSIVA PER REGIONE Anno 2024



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

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

# Tipi di trapianto



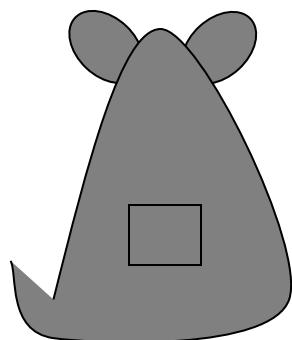
**FIGURA 13.1.**

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

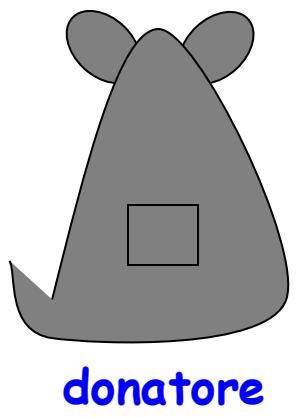
# Il concetto di istocompatibilità

## Gorer 1930-1950

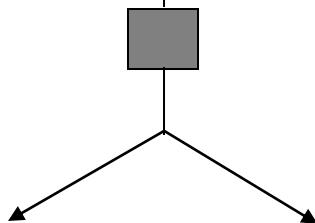
dimostrò nel topo l'esistenza di un gruppo di antigeni, codificati da geni localizzati in un'area cromosomica specifica (il complesso maggiore di istocompatibilità), la cui compatibilità fra donatore e ricevente è fondamentale per l'attaccamento del trapianto di cute



ricevente singenico

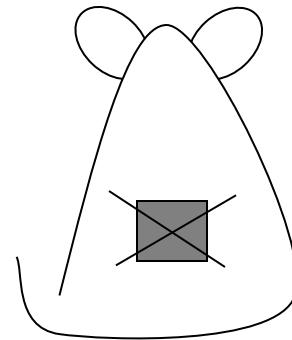


donatore



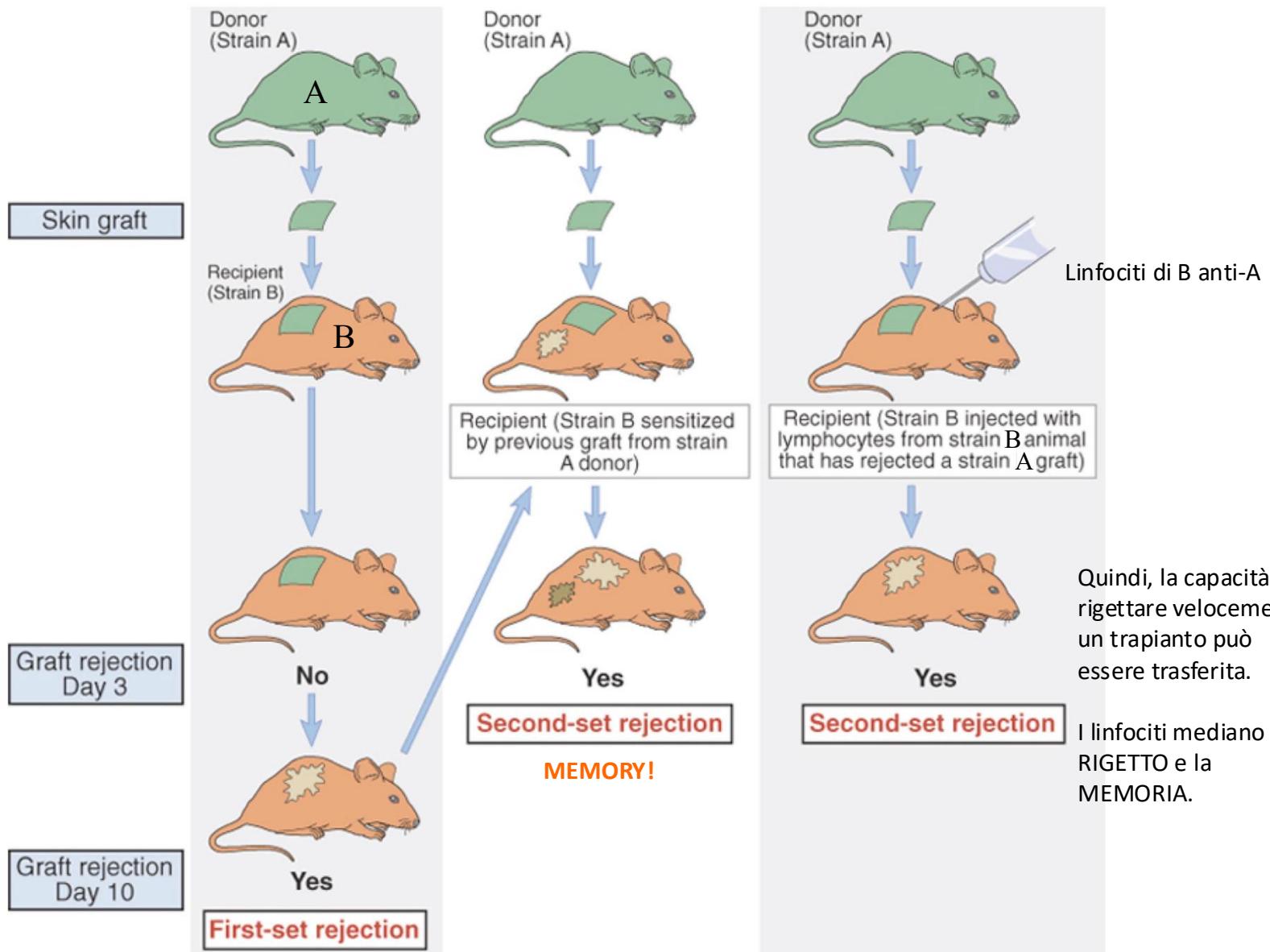
## Snell (premio Nobel 1980)

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 allotripianto



## *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**

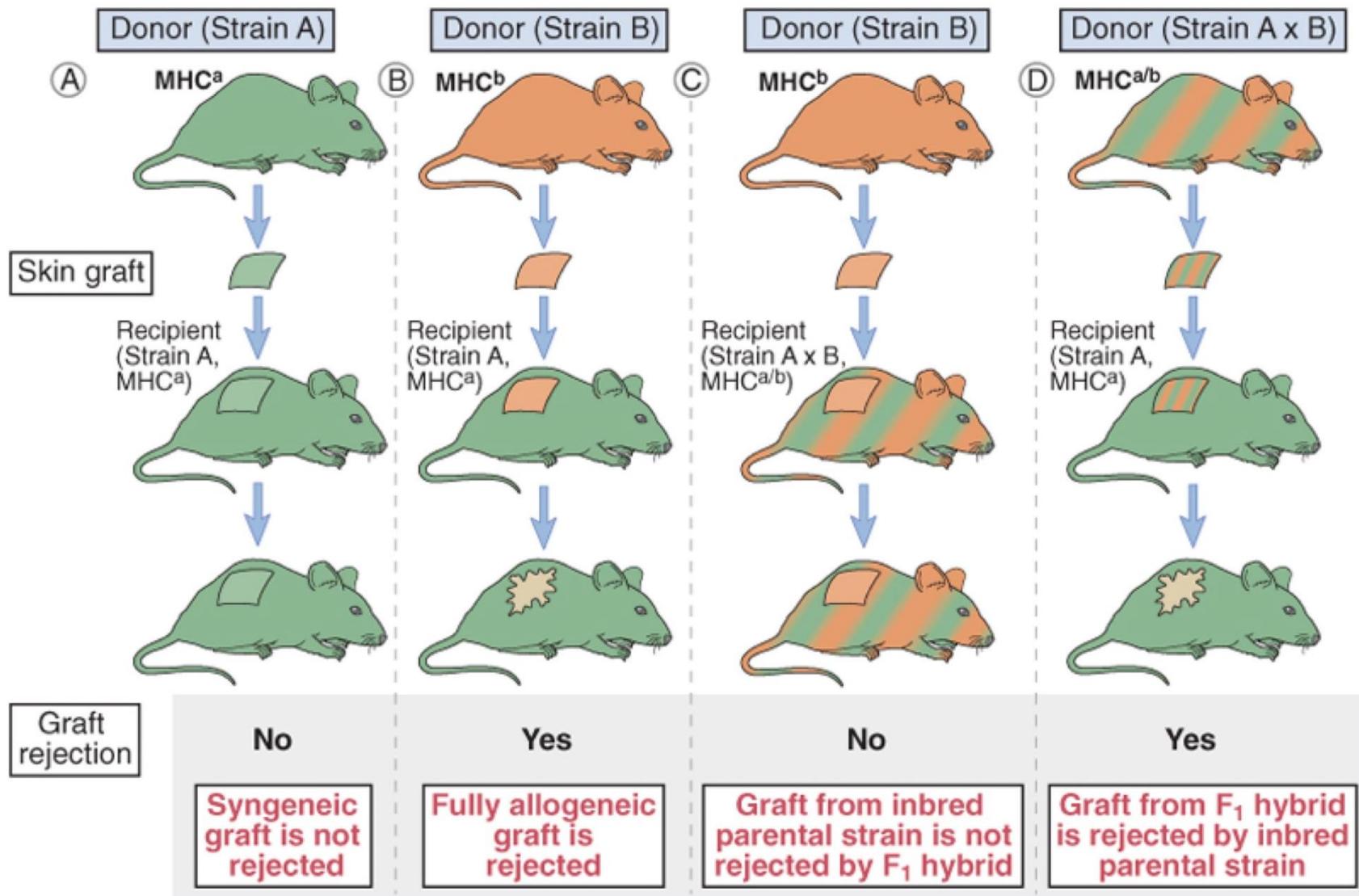
**Polimorfismo allelico**

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

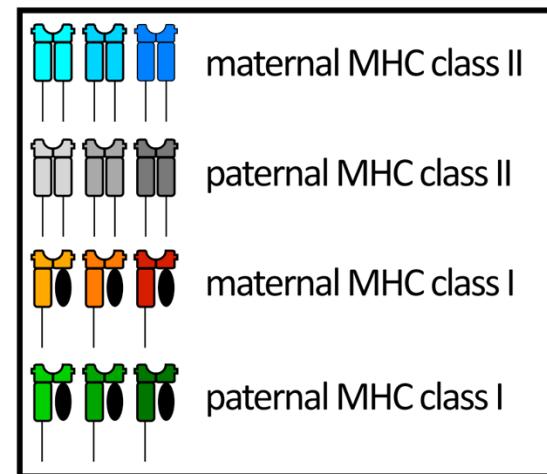
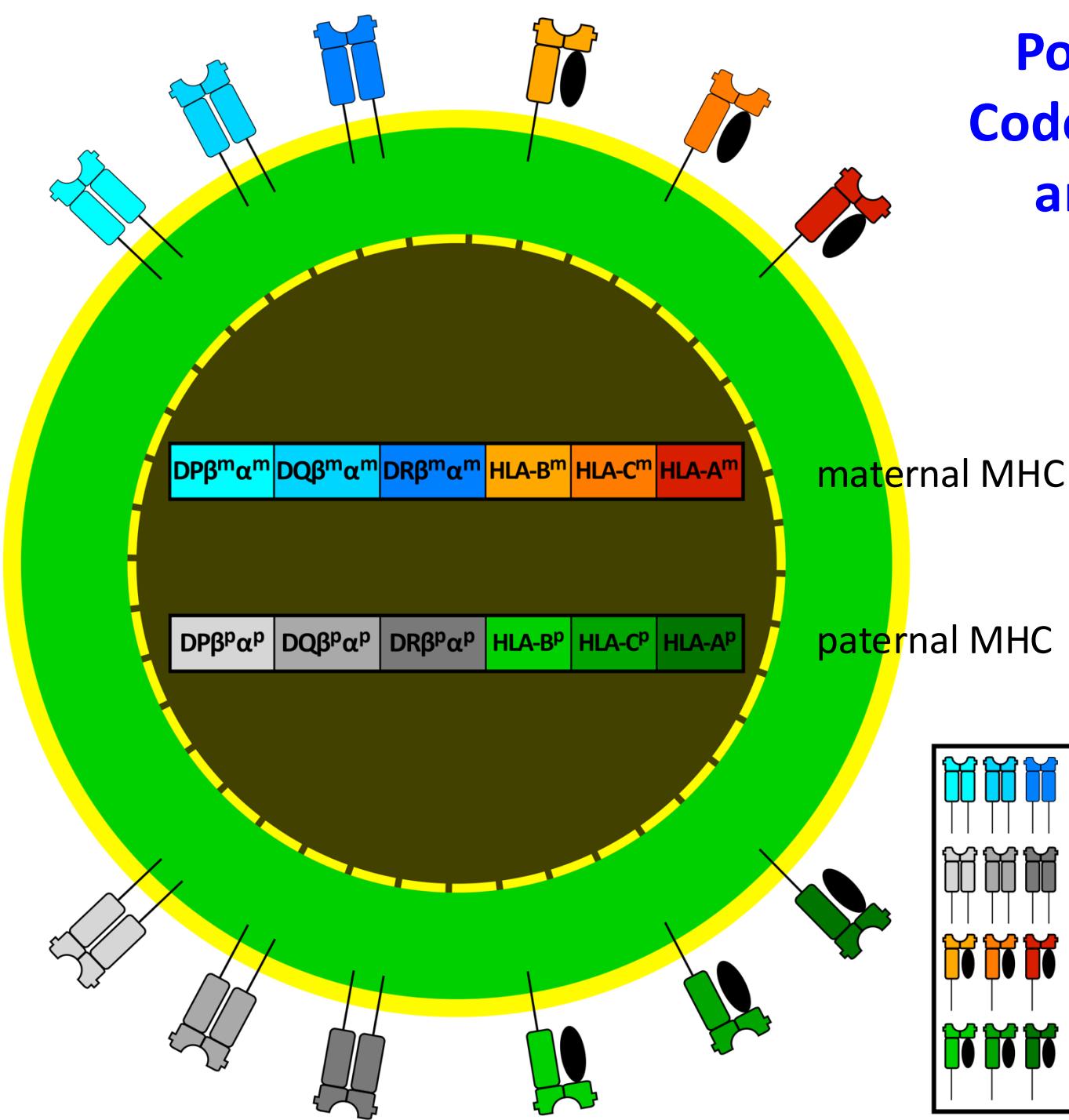
Feature	Significance	
Co-dominant expression: Both parental alleles of each MHC gene are expressed	Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells	
Polymorphic genes: Many different alleles are present in the population	Ensures that different individuals are able to present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

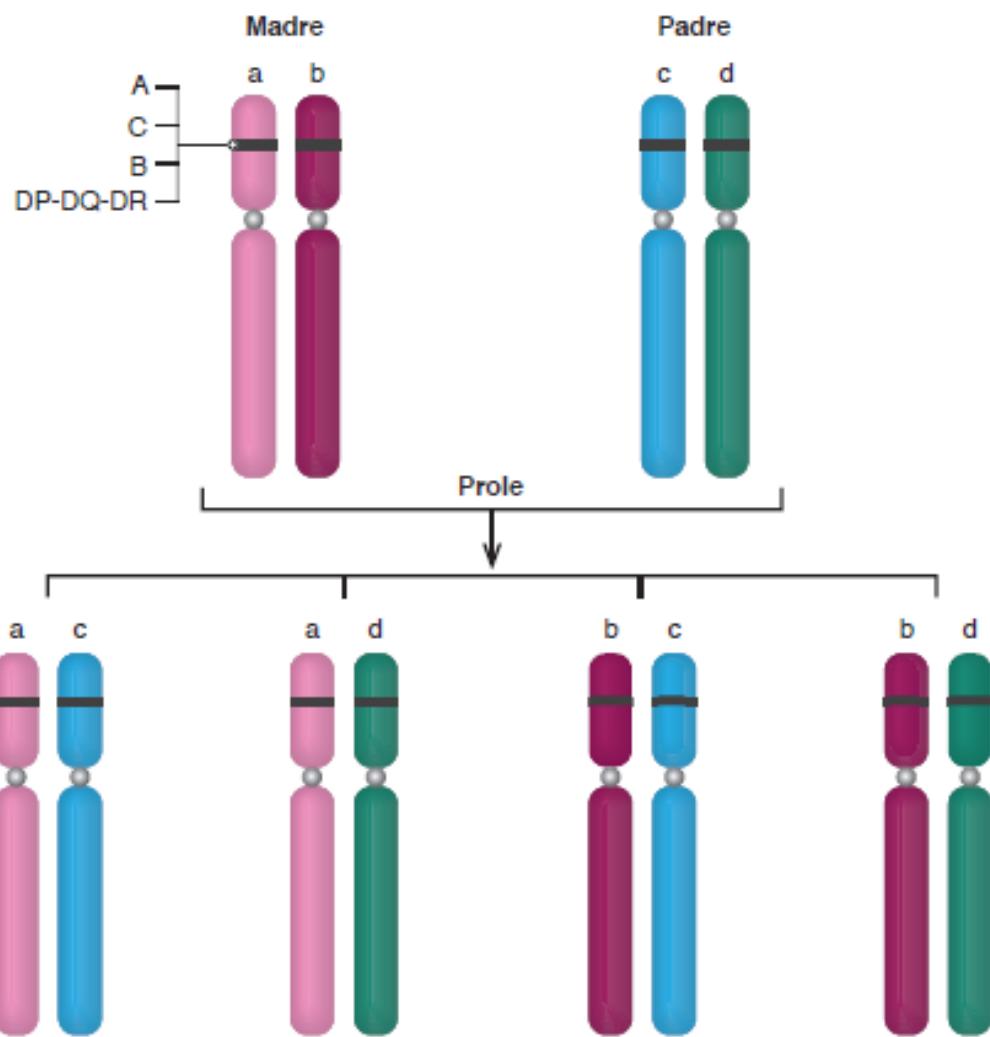
# Genetica del rgetto del trapianto

Le molecole responsabili del rgetto 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

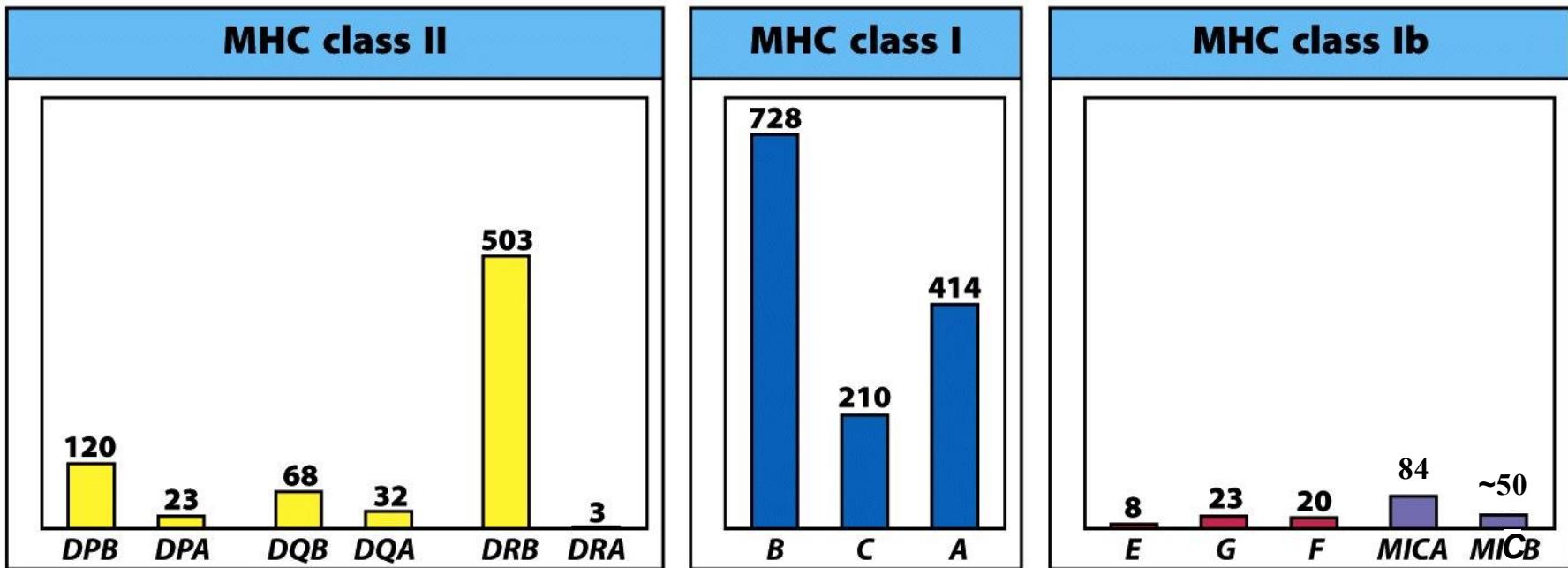
**IC** MICA, MICB

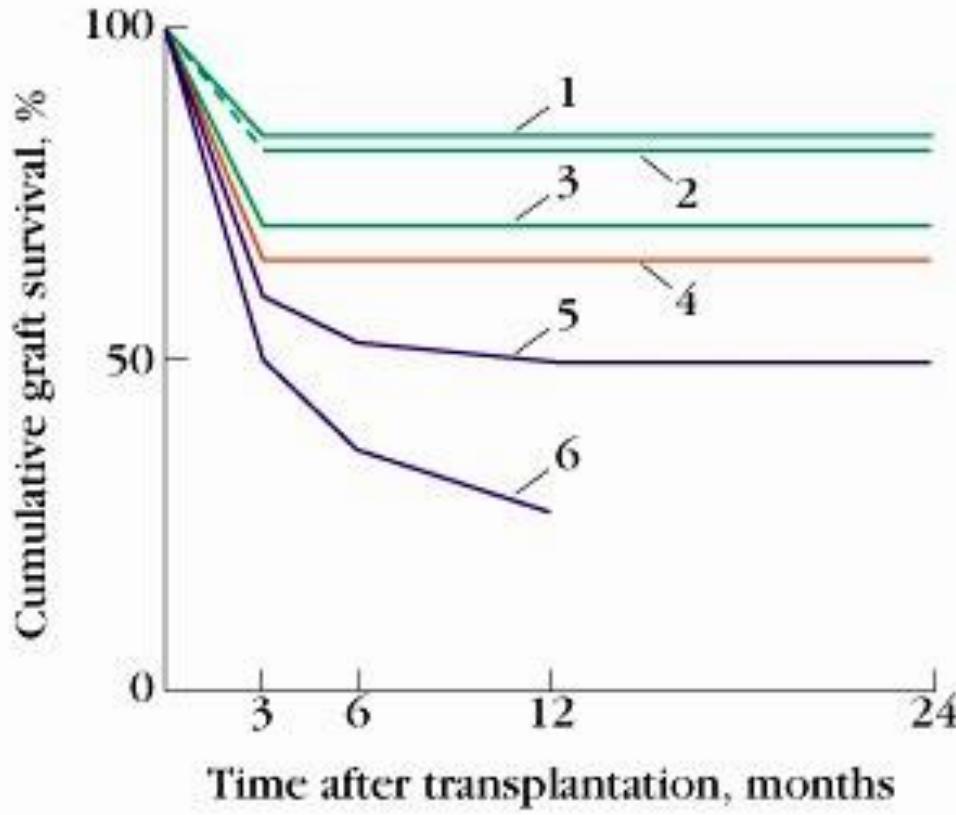
**ID** la famiglia del CD1

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**

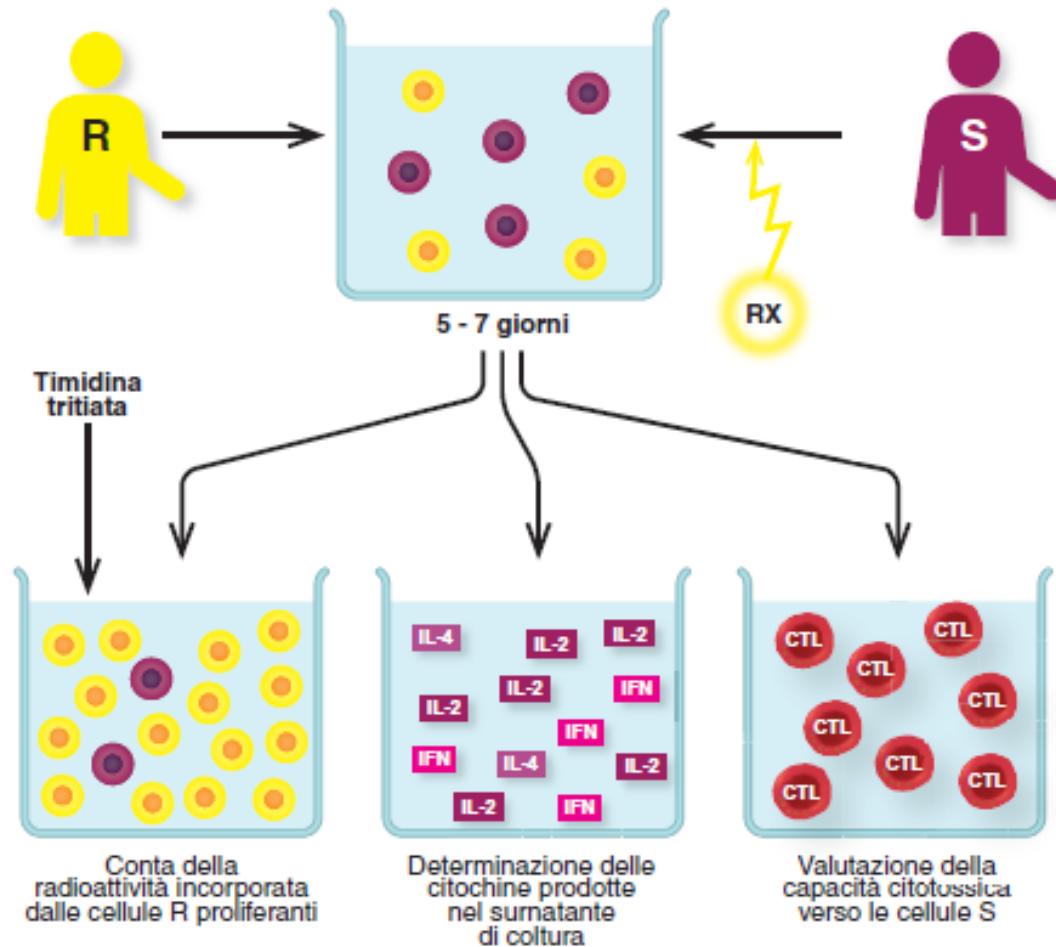
Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2

**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

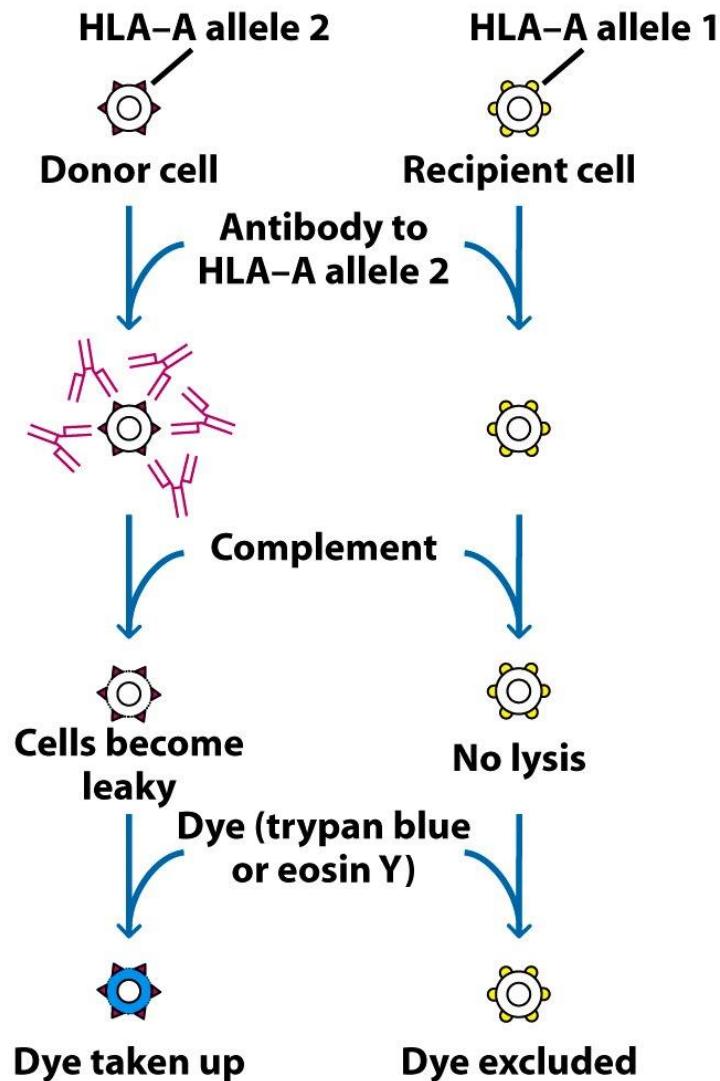
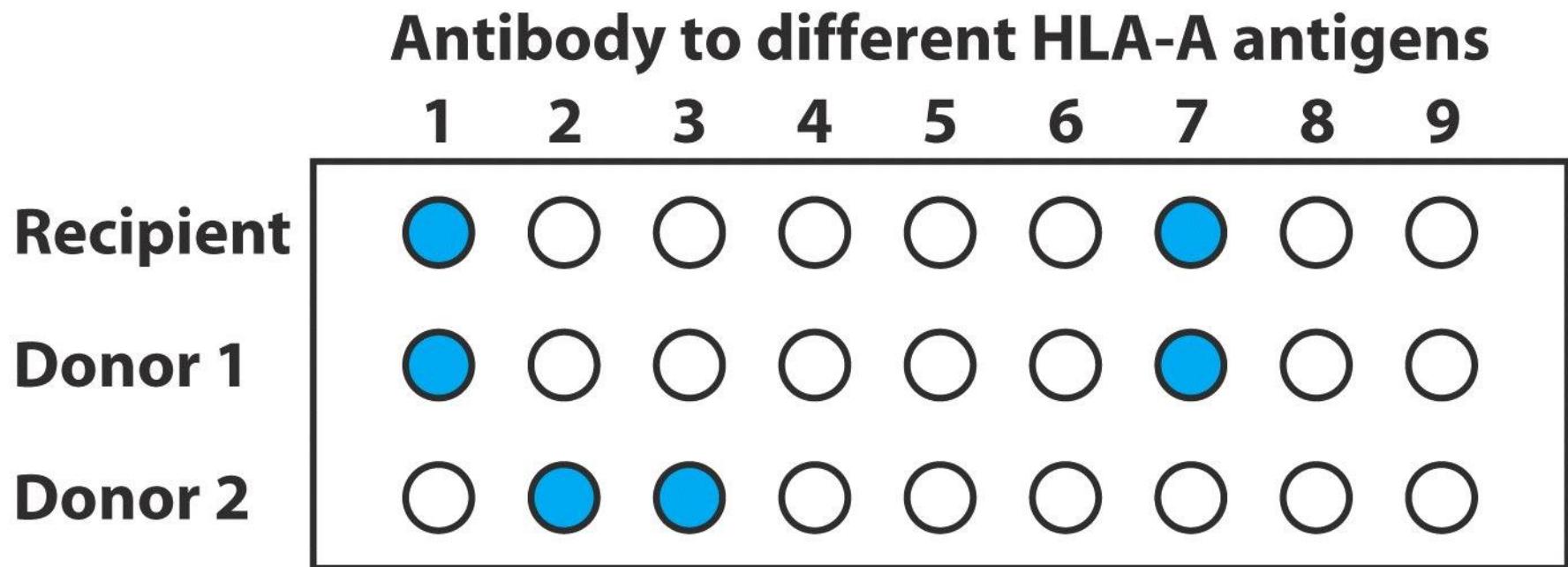


Figure 17-4a  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W.H.Freeman and Company

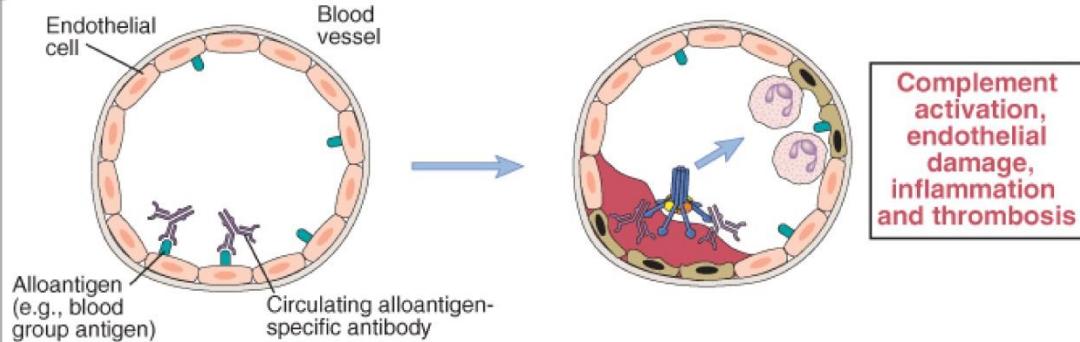
Es: Tipizzazione HLA I del ricevente  
e di due potenziali donatori



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

# Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto

## A Hyperacute rejection

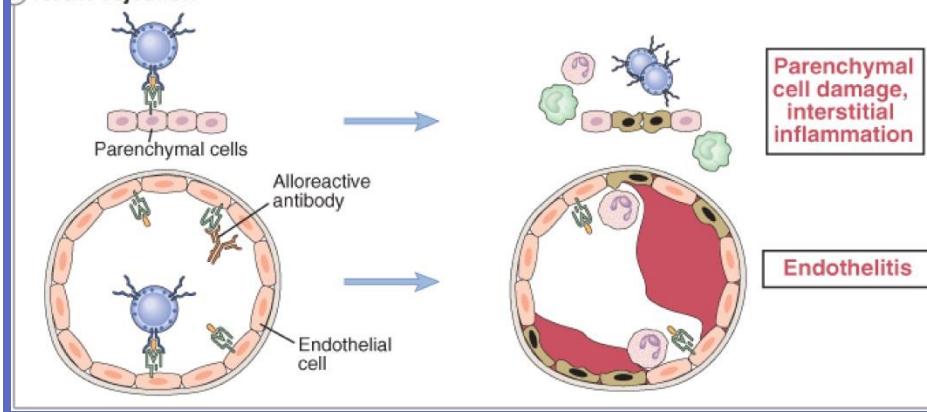


## Rigetto iperacuto

- minuti-ore

- anticorpi preformati e complemento

## B Acute rejection

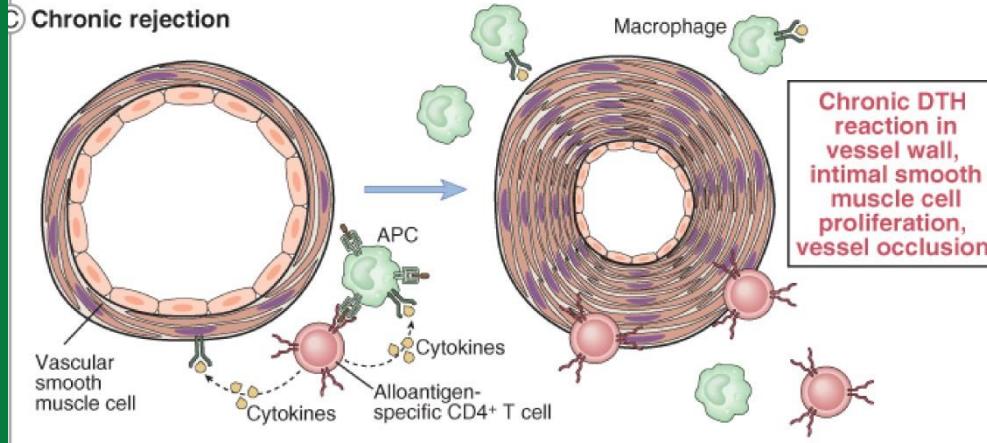


## Rigetto acuto

- giorni-settimane

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

## C Chronic rejection

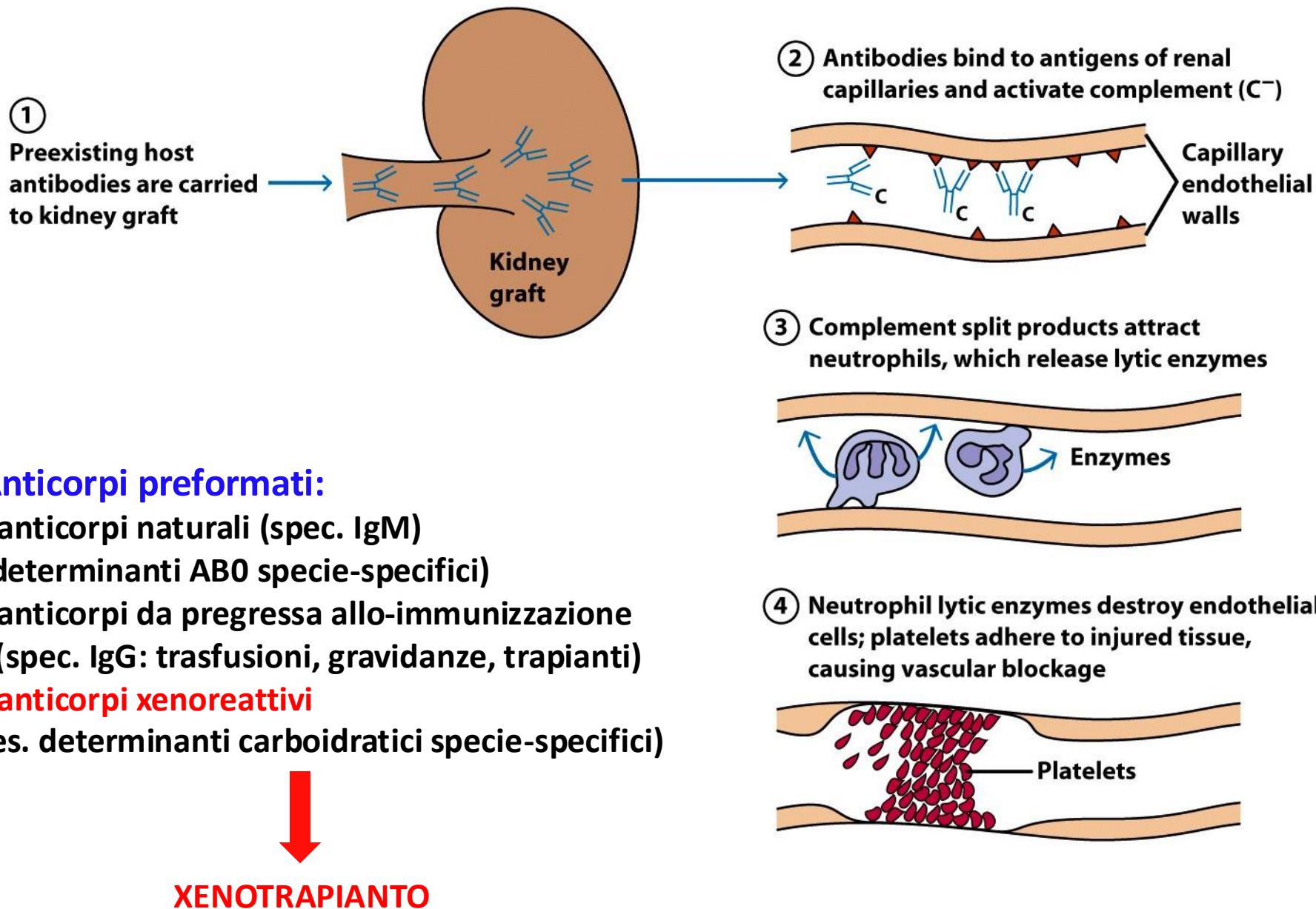


## Rigetto cronico

- mesi-anni

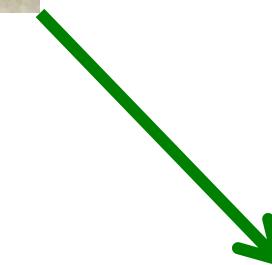
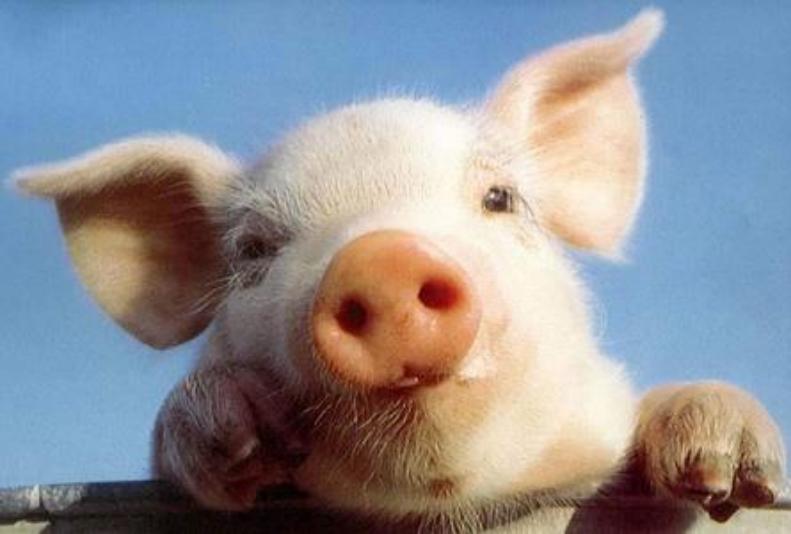
- reazioni cellulo-mediate DTH

# Rigetto iperacuto: rigetto vascolare



## **Antigeni non-MHC coinvolti nel rigetto iperacuto**

- **glicoproteine endoteliali:** l'endoteli<sup>o</sup> vascolare esprime antigeni AB0. Le isoemoagglutinine (anticorpi naturali) del ricevente si legano all'endoteli<sup>o</sup> dell'organo trapiantato
- **determinanti carboidratici specie-specifici:** l'alfa-galattosio presente sull'endoteli<sup>o</sup> vascolare (*maiale*)



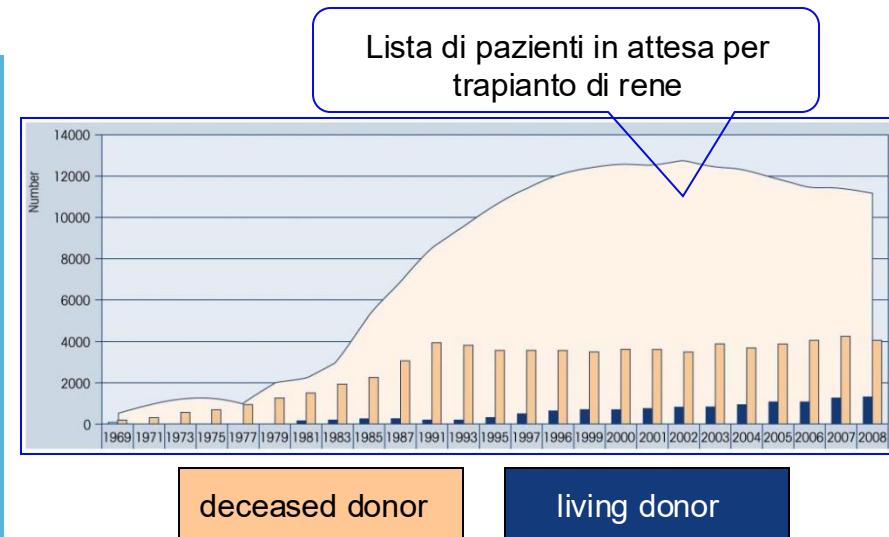
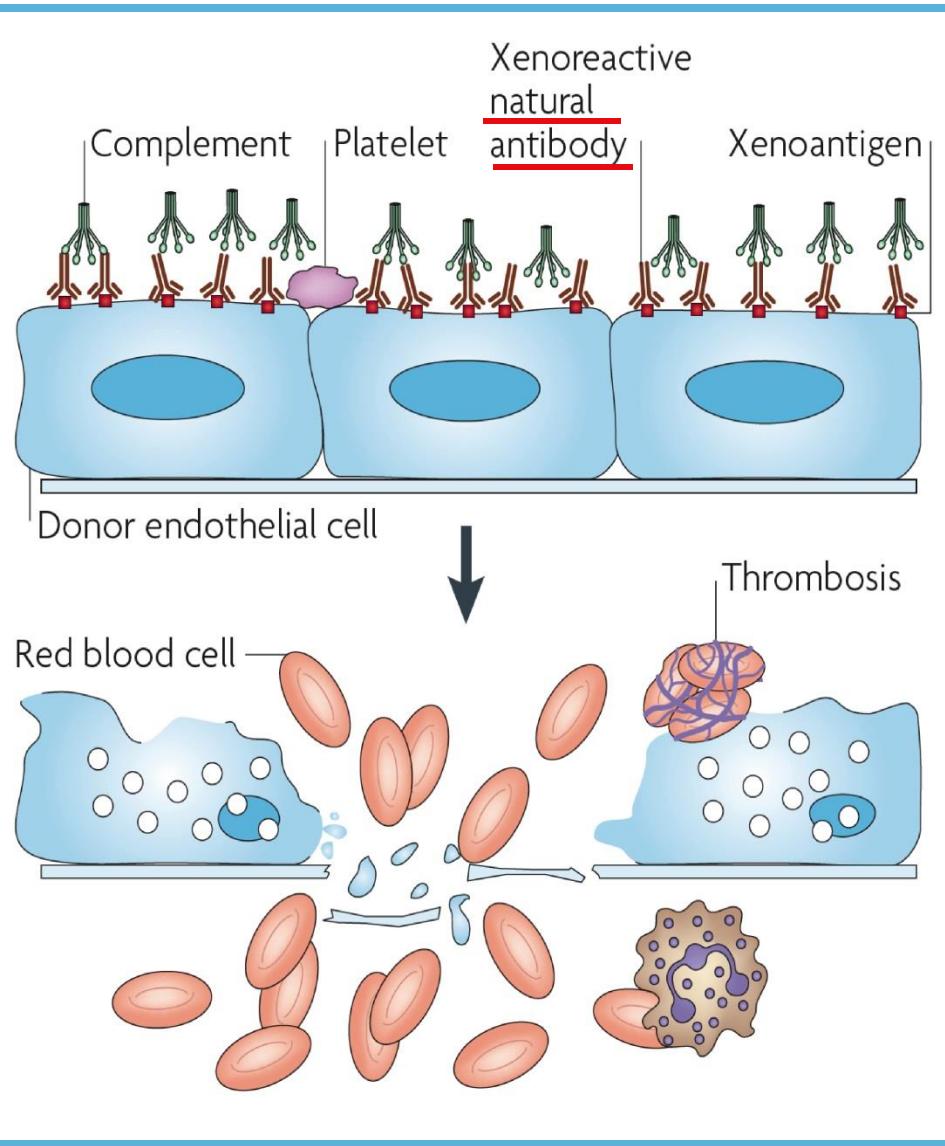
**L' uomo e i primati hanno anticorpi naturali contro**

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

**... un ostacolo per lo**

**XENOTRAPIANTO**

# Rigetto iperacuto di xenotrianti



**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 xenotripianto?

- 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

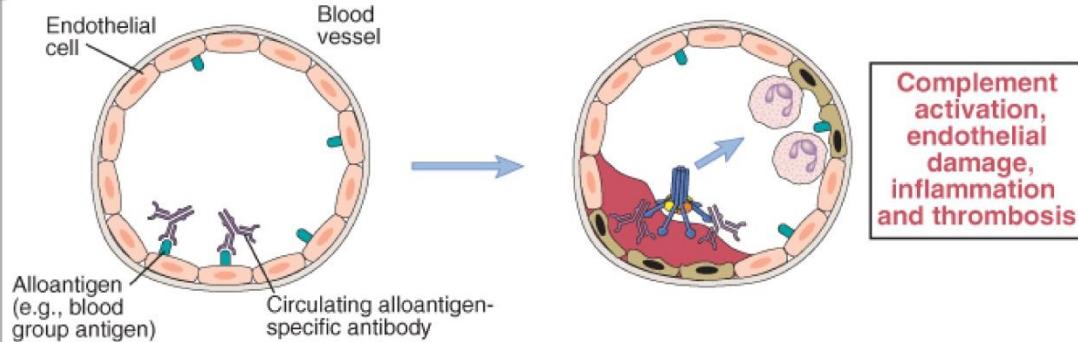
Nature 645, 571-572 (2025)

## 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

## A Hyperacute rejection

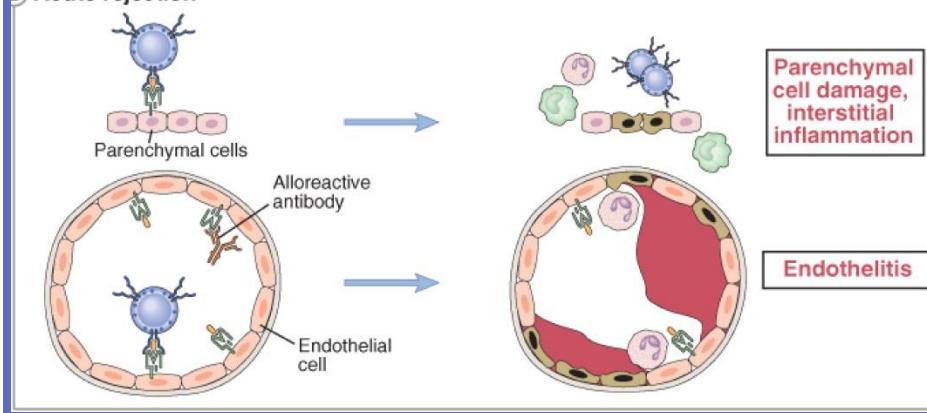


## Rigetto iperacuto

- minuti-ore

- anticorpi preformati e complemento

## B Acute rejection

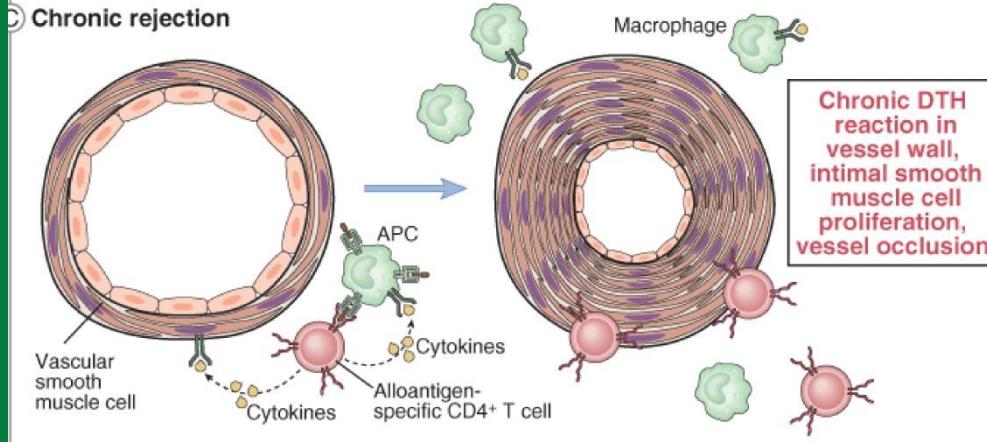


## Rigetto acuto

giorni-settimane

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

## C Chronic rejection

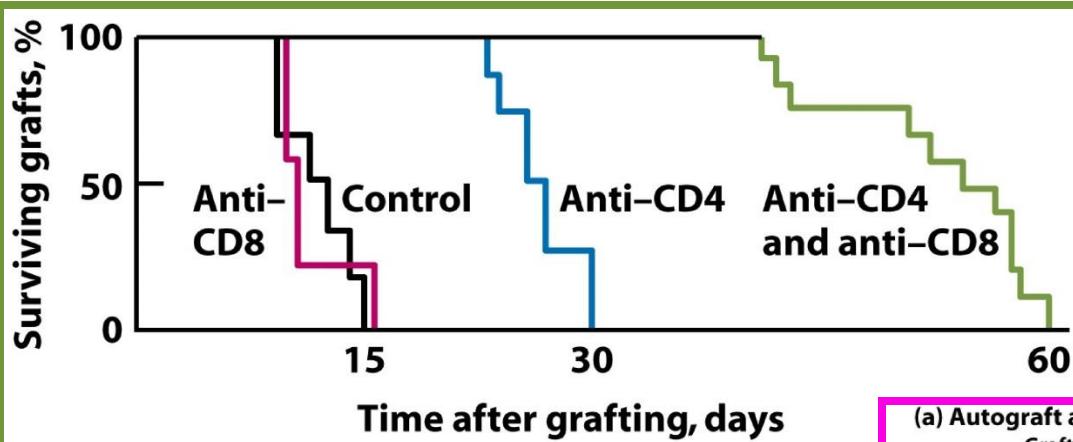


## Rigetto cronico

mesi-anni

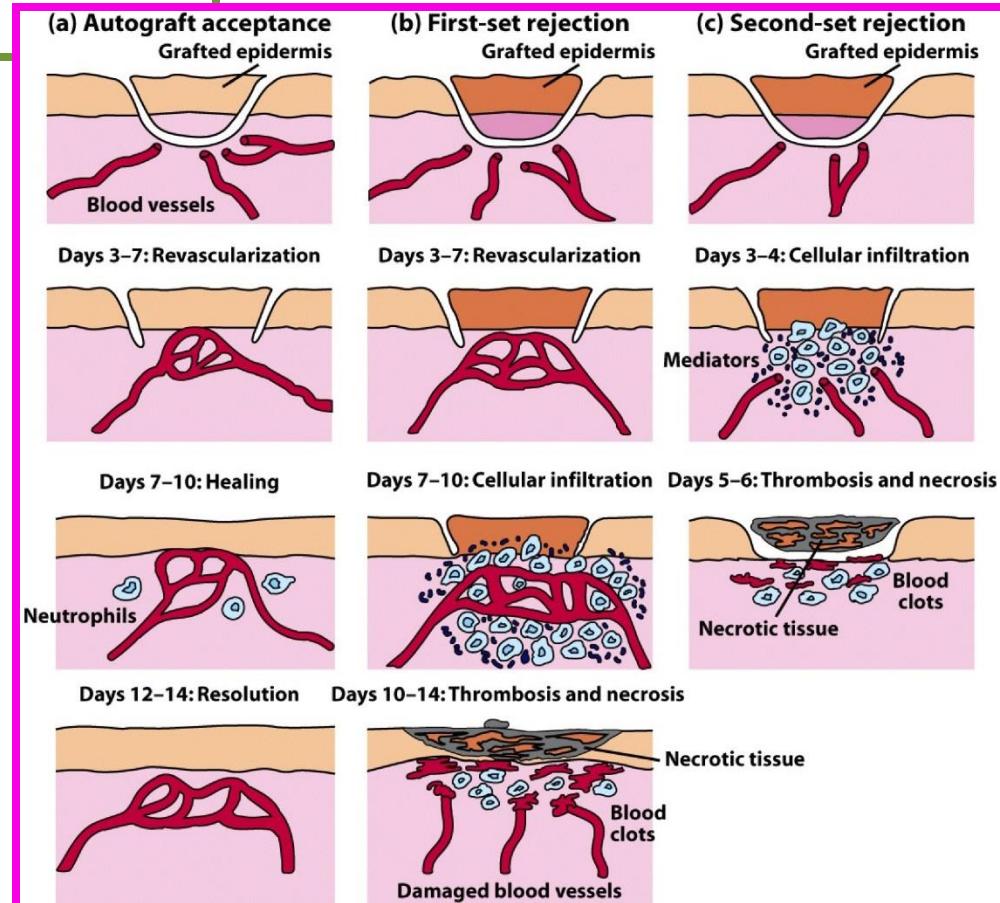
reazioni cellulo-mediate DTH

# Il rigetto acuto dipende dalla risposta T-mediata



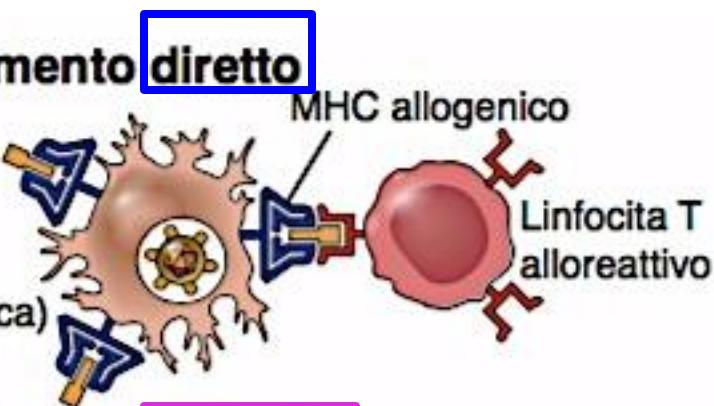
Rigetto accelerato:  
la risposta della memoria!

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 allogeniche non processate sulle APC del trapianto

## B Riconoscimento indiretto



MHC alogenico  
Cellula dendritica del ricevente  
MHC self  
Cellula tissutale allogenica

Cattura e processazione di molecole MHC allogeniche da parte delle APC del ricevente

Peptide derivato da molecole MHC allogeniche

Il linfocita T riconosce peptidi processati di molecole MHC allogeniche 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**

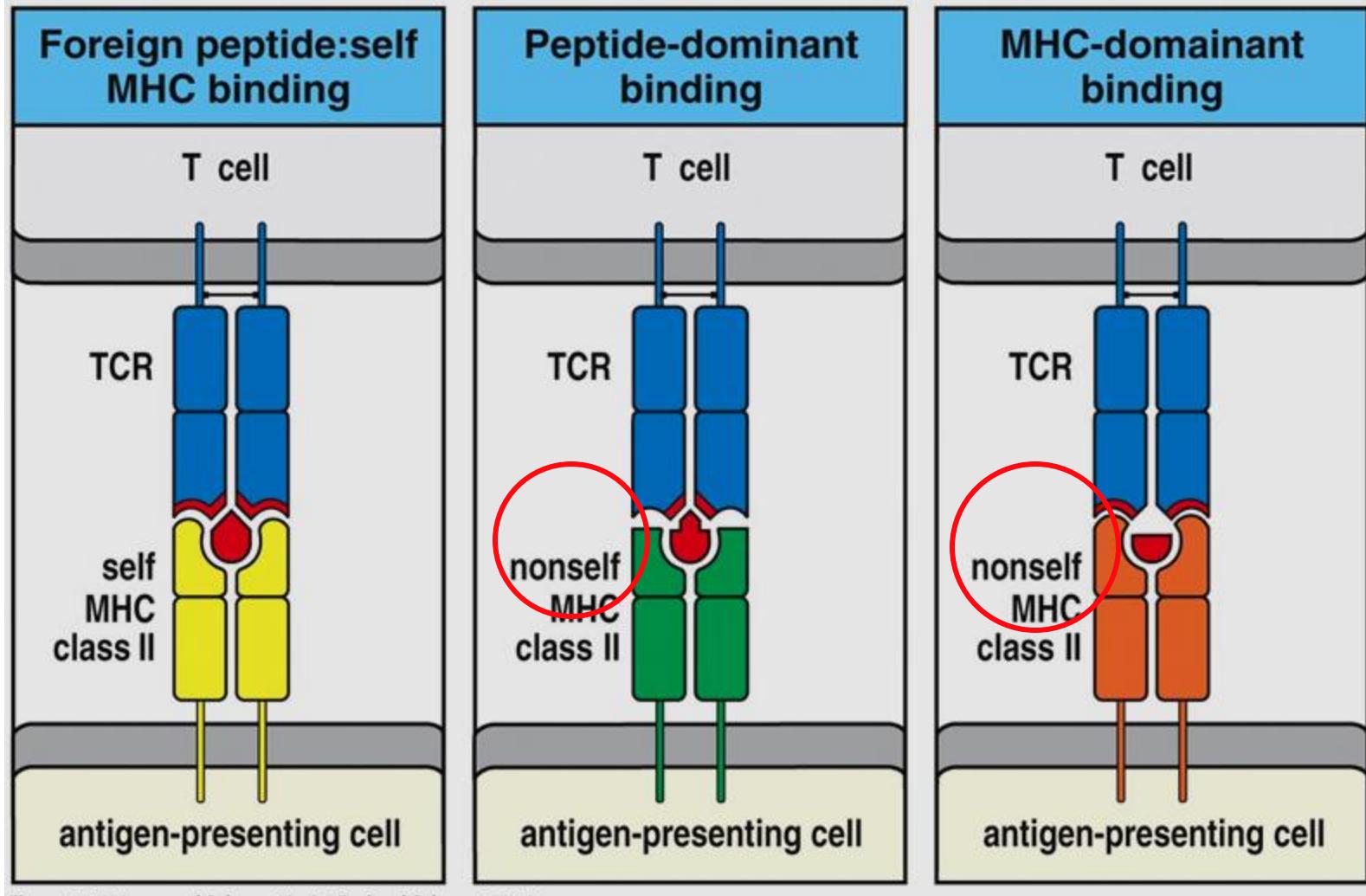
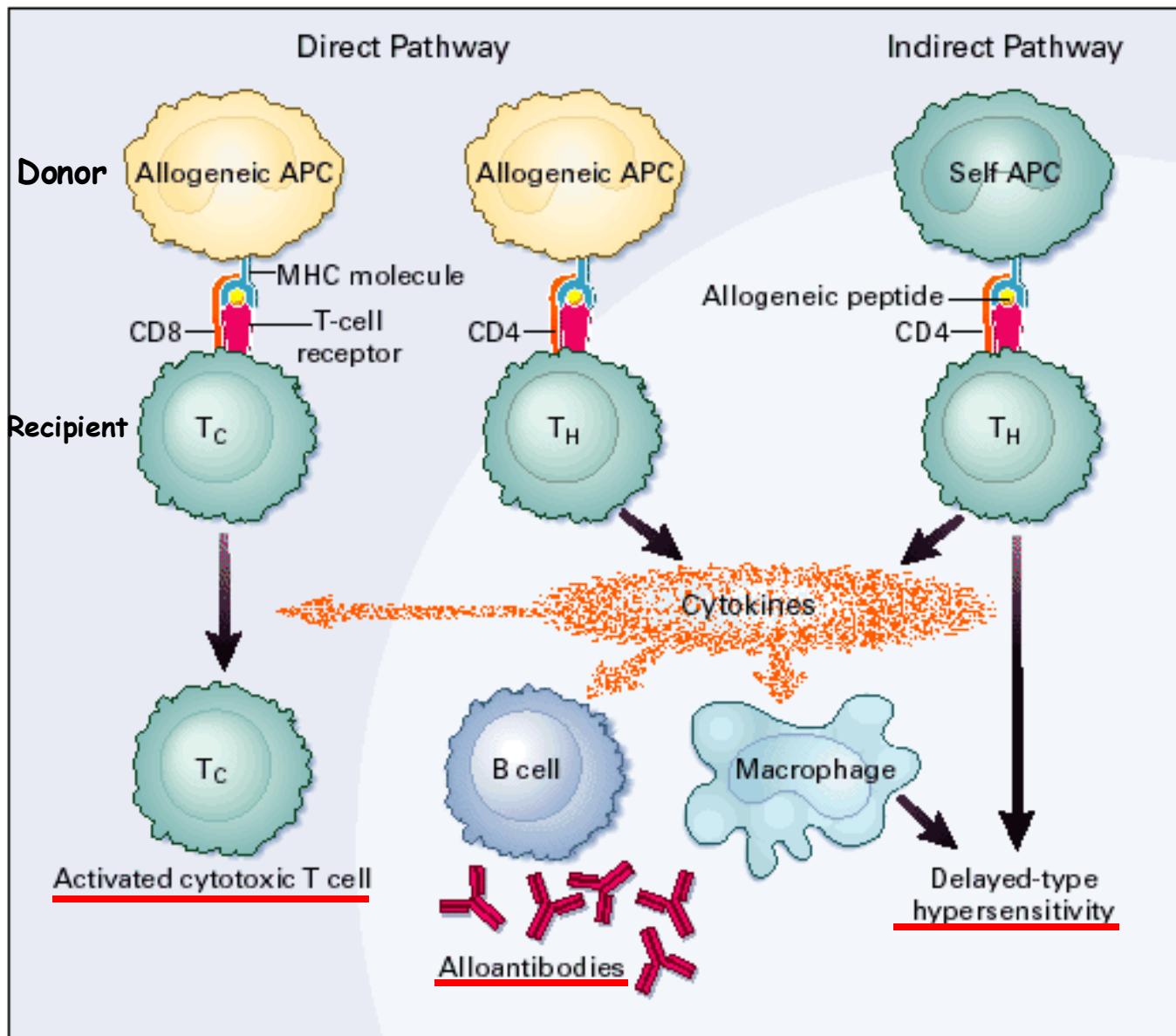


Figure 5-18 Immunobiology 6/e. (© Garland Science 2005)

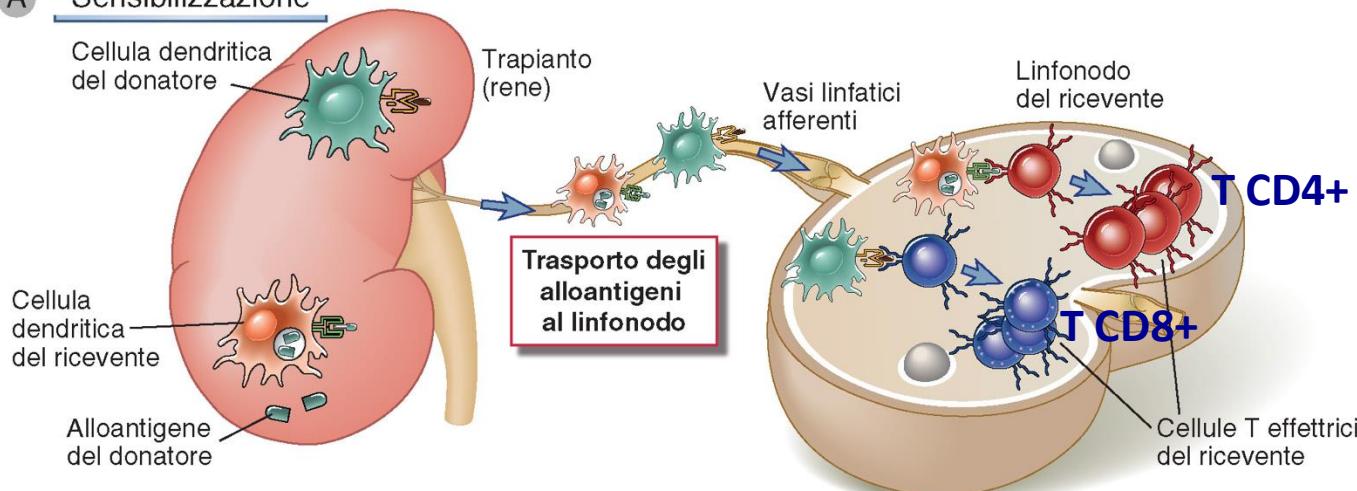
La frequenza di linfociti T alloreattivi è di circa il 1-10%

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

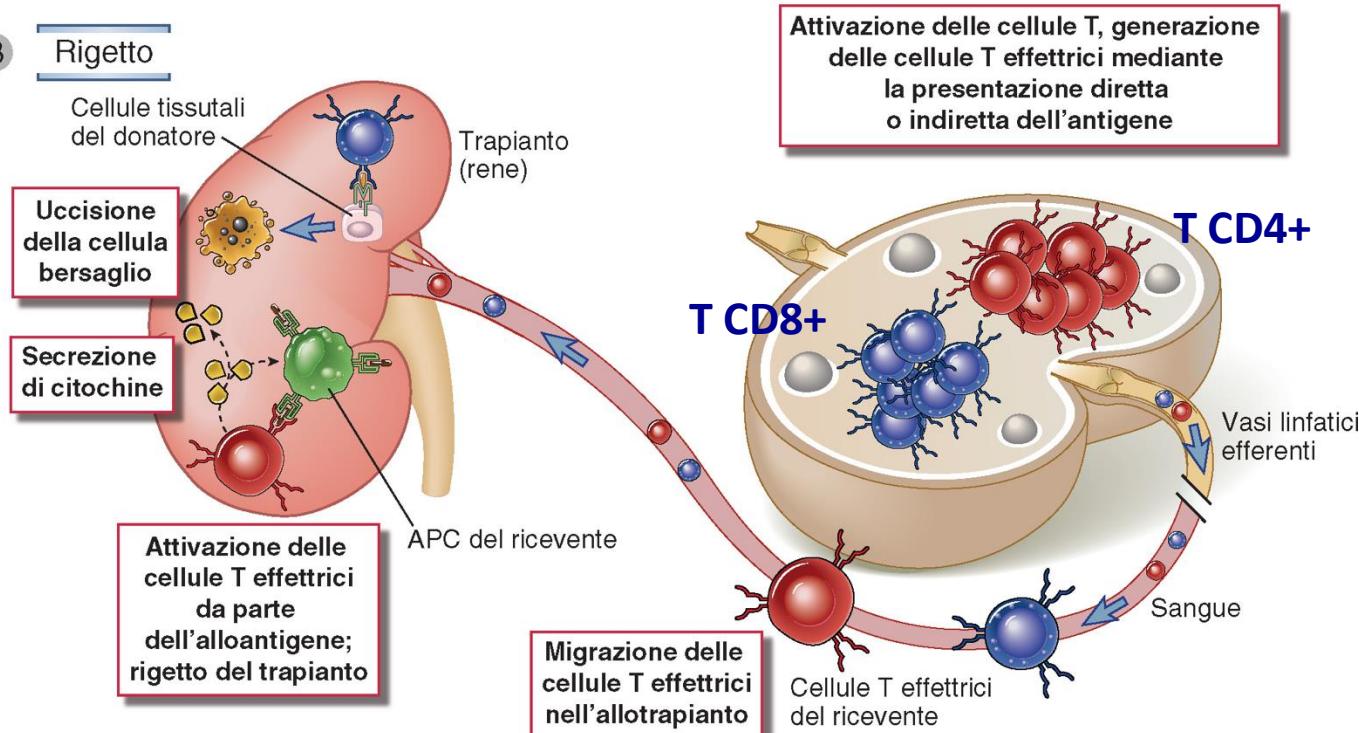


# Attivazione dei linfociti T nei linfonodi

## A Sensibilizzazione



## B Rigetto

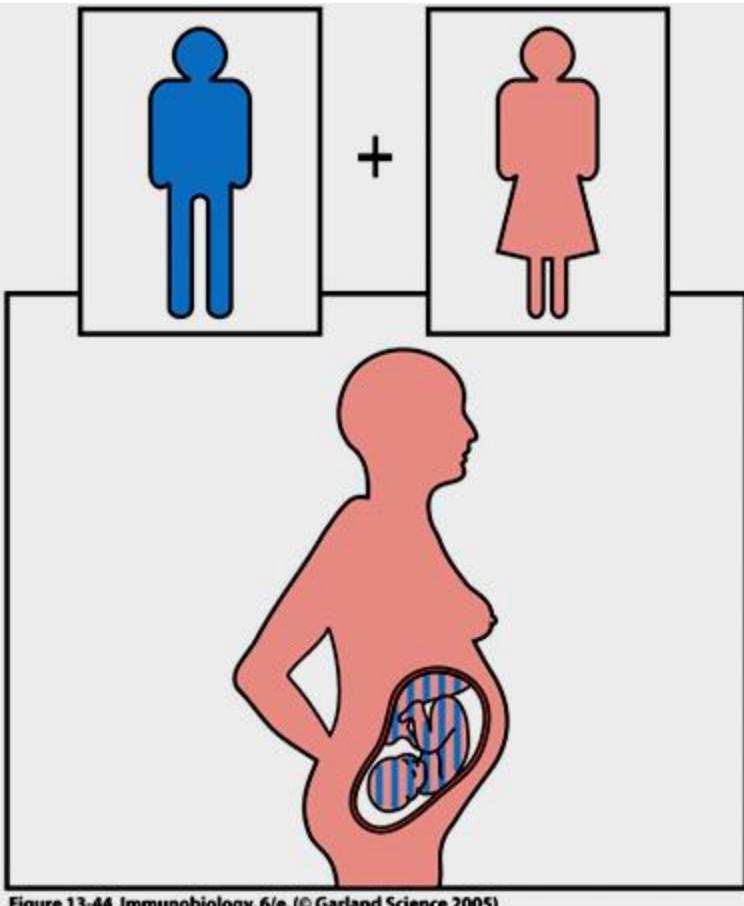


# Il rgetto dei trapianti dipende anche dal riconoscimento degli antigeni minori di istocompatibilità

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

donor	recipient	outcome
♂	♂	accepted
♂	♀	rejected
♀	♀	accepted
♀	♂	accepted

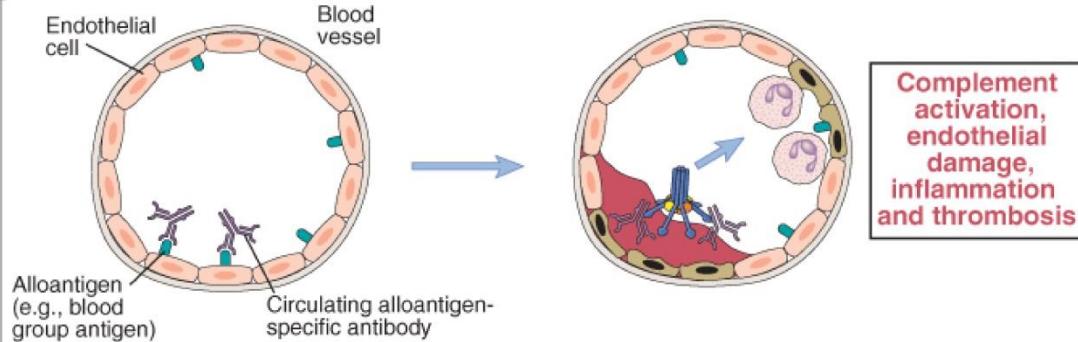
# Il feto è un allotrapianto !



- 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

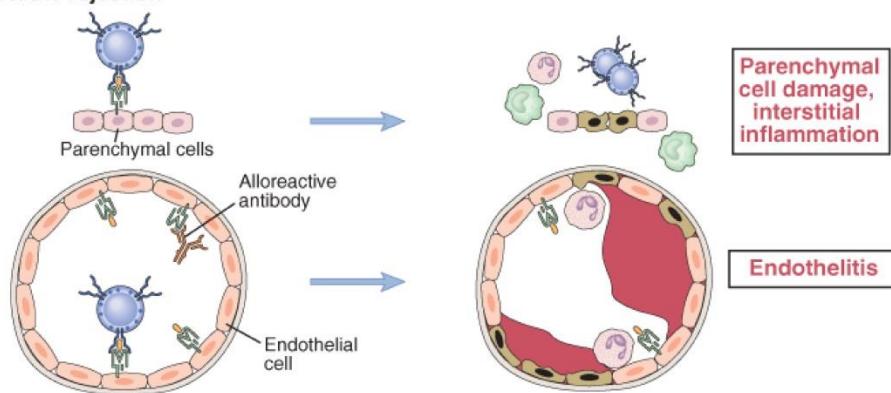
## A Hyperacute rejection



## Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento

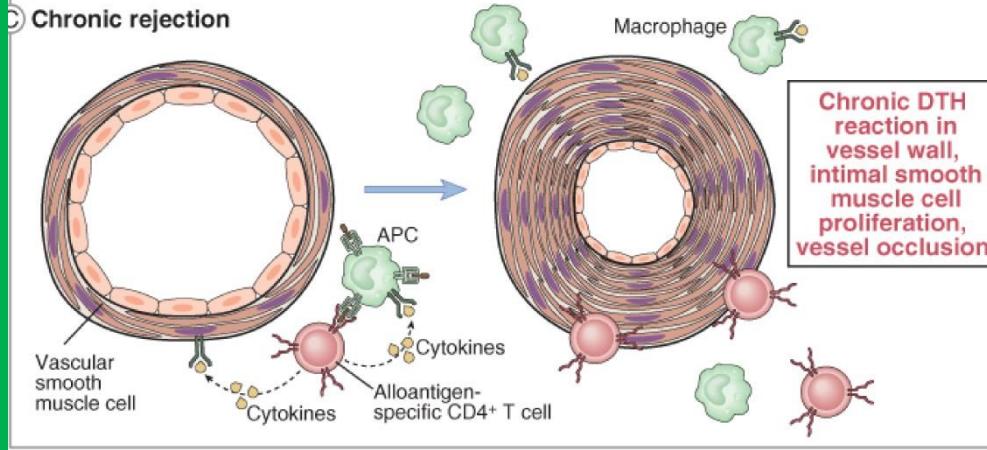
## B Acute rejection



## Rigetto acuto

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

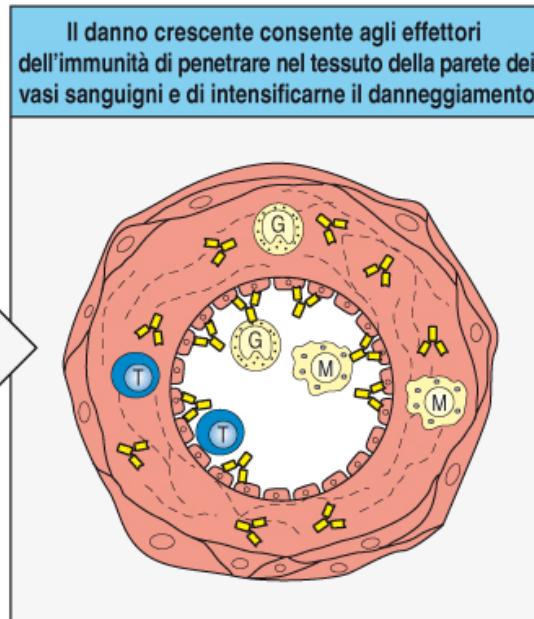
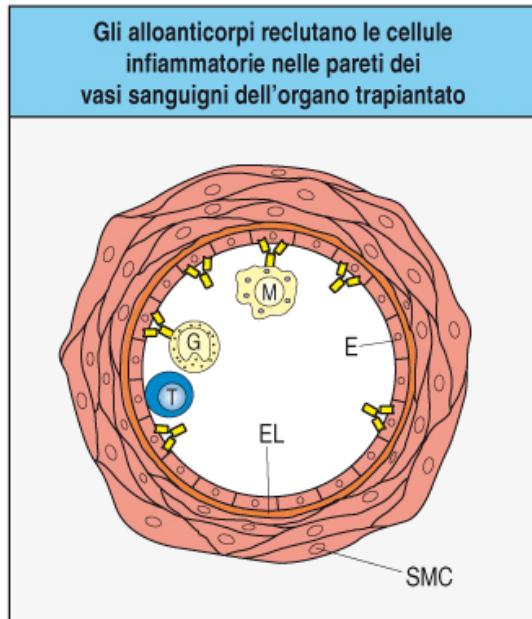
## C Chronic rejection



## 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 intima e fibrosi vascolare

**Polmoni:** bronchiolite obliterante



vasculopatia cronica dell'allotripianto

OCCLUSIONE ARTERIE - ISCHEMIA

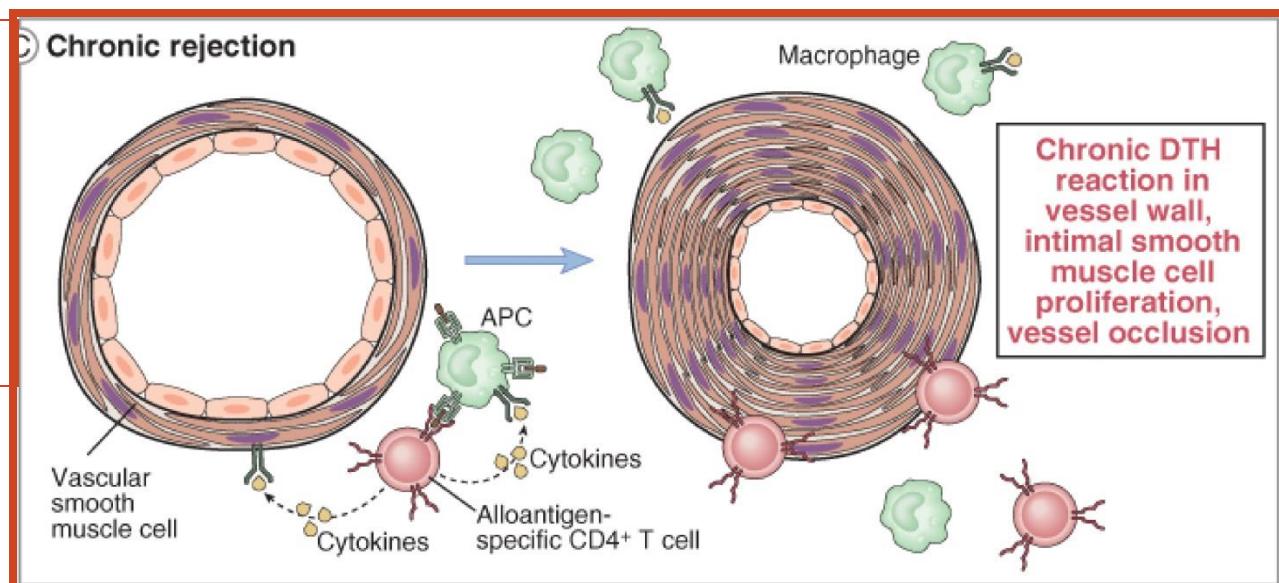
Fattori immunologici e non (denervazione, ischemia, iperlipidemia,  
ipertensione, terapia immunosoppressiva)

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

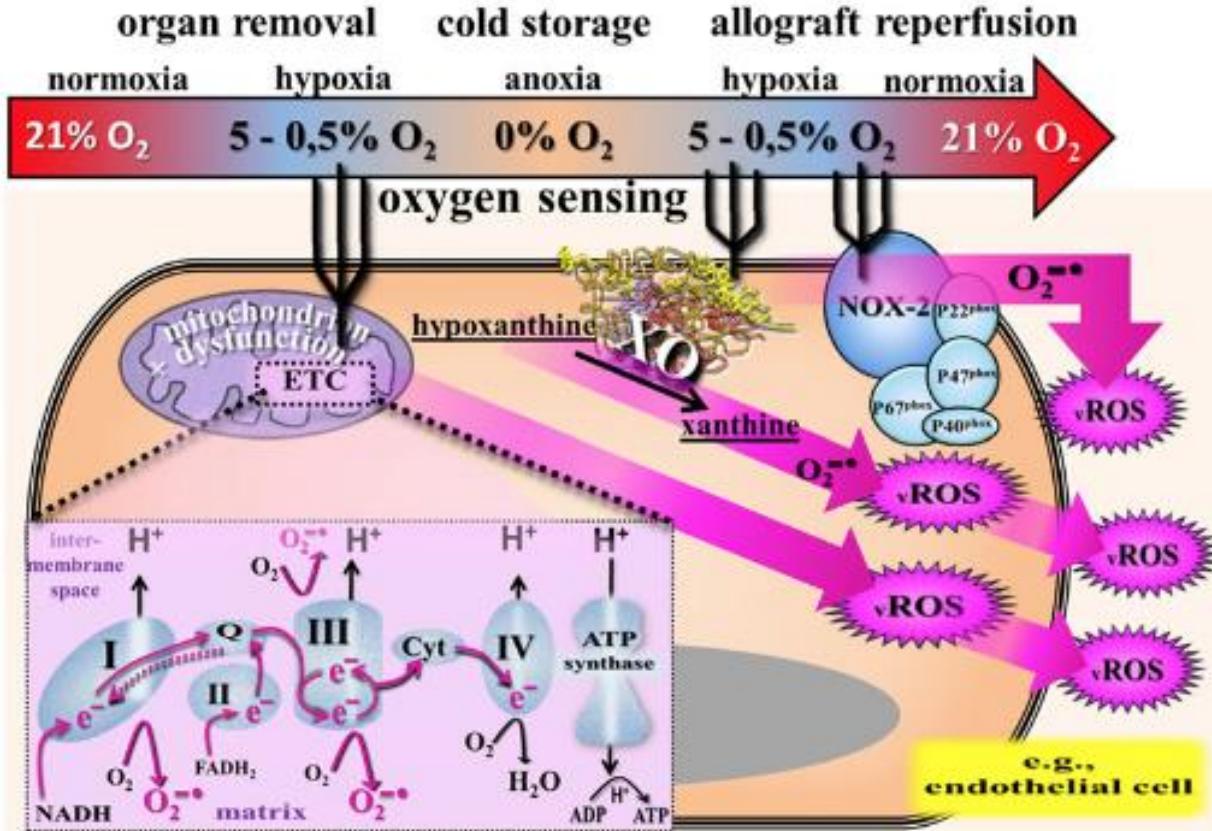
Extent of HLA Match	Years after Transplantation							
	1	2	4	6	8	10	12	14
percent								
Identical								
Graft survival (n=12)	83	83	83	83	83	75	68	50
Chronic rejection (n=10)	—	0	0	0	0	10	10	10
Compatible								
Graft survival (n=41)	71	68	59	51	46	38	37	37
Chronic rejection (n=29)	—	3	17	24	28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



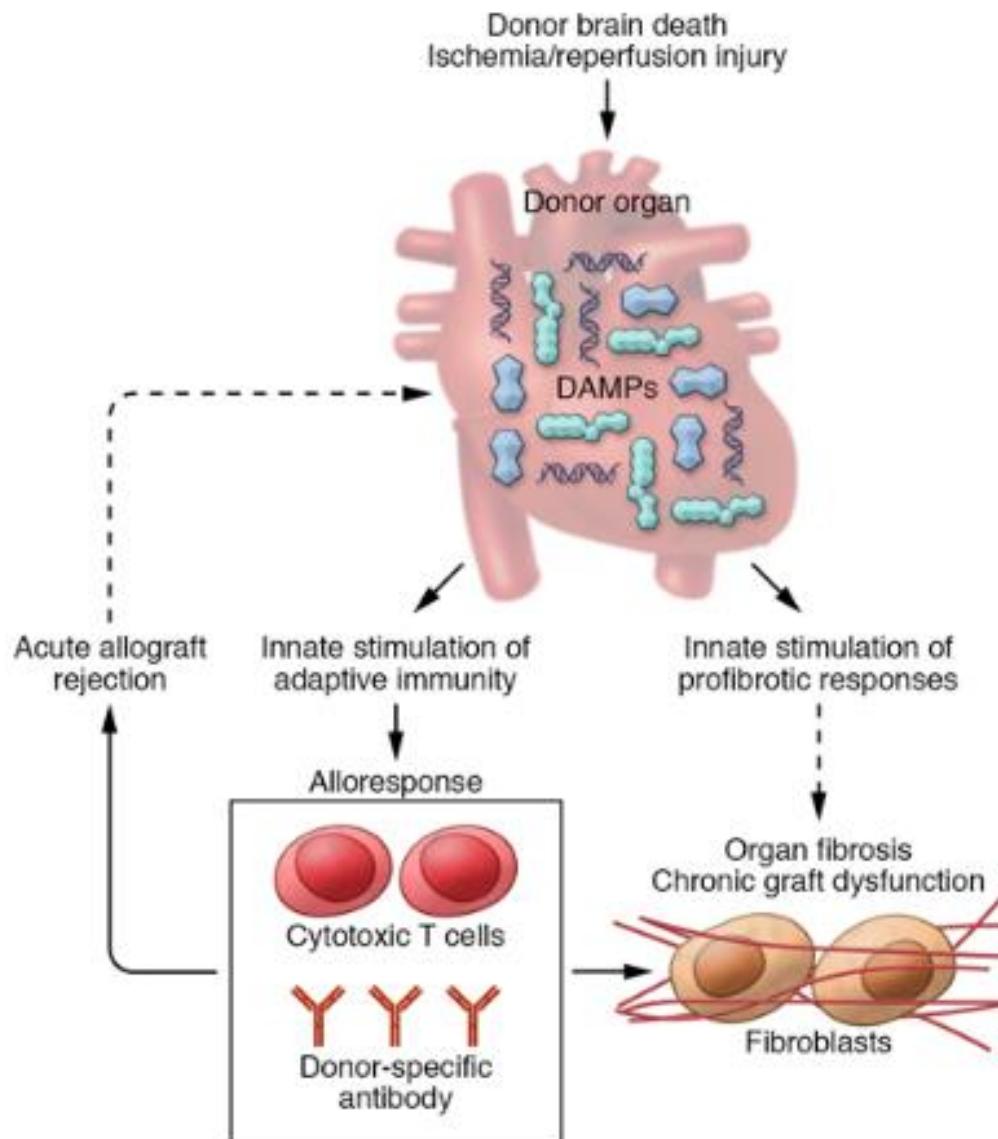
Chronic rejection is characterized by parenchimal fibrosis and vessel occlusion (smooth muscle cell proliferation)



# 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

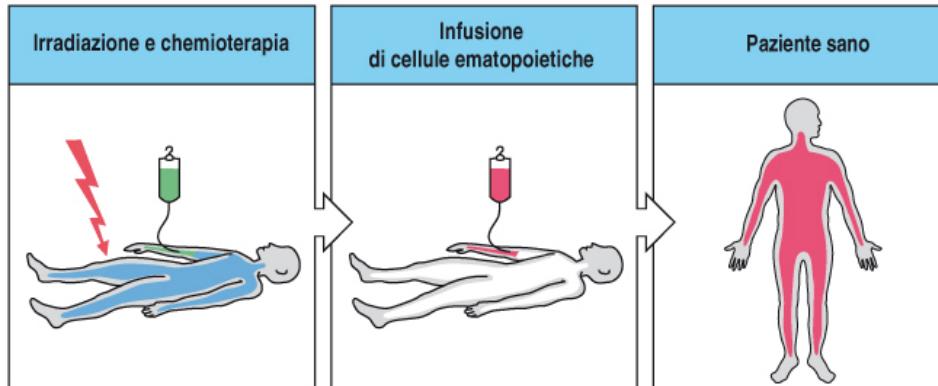
# Applicazioni del trapianto di midollo osseo

- ❖ 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

**COMPATIBILITÀ:** per tutti i loci MHC

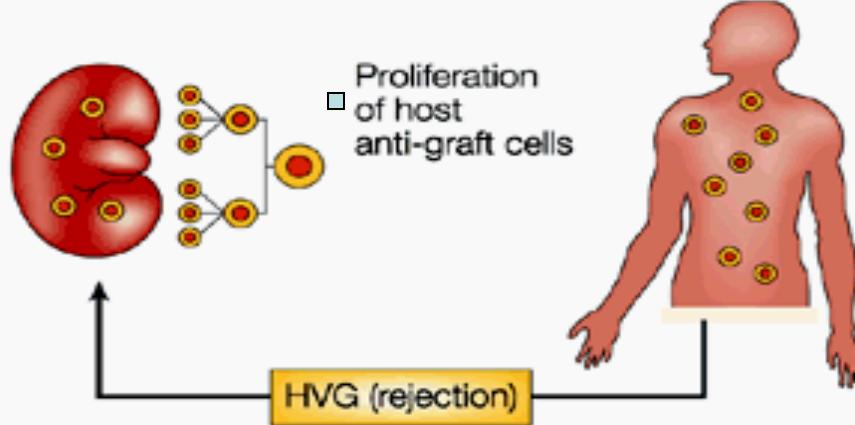
Malattie genetiche trattabili con trapianto di midollo osseo	
Malattia	Deficienza
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Leucociti e piastrine difettivi
Anemia di Fanconi	Incapacità del midollo osseo di produrre cellule ematiche
Sindrome di Kostmann	Bassa conta di neutrofili (neutropenia)
Osteopetrosi	Modellamento e rimodellamento osseo da parte degli osteoclasti difettivi
Atassia telangiectasia	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 defezienze 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



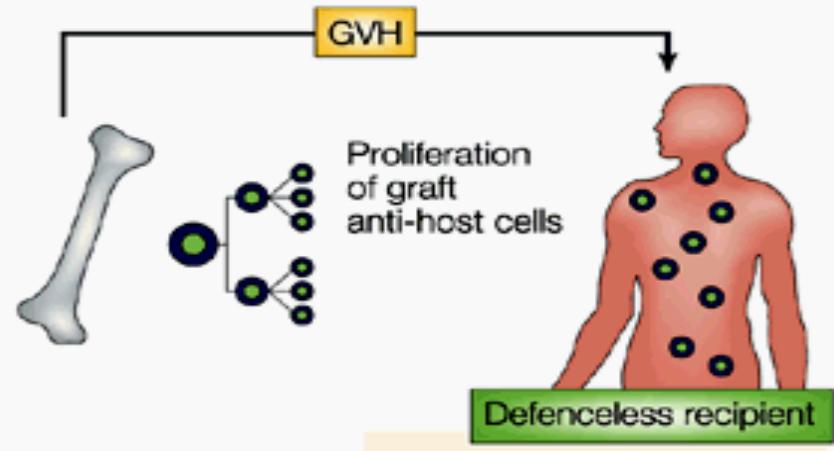
# TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO e reazione **GVH** (Graft Versus Host) del trapianto verso l' ospite

*Immagine allo specchio della reazione di rigetto!*

a Single response (organ)

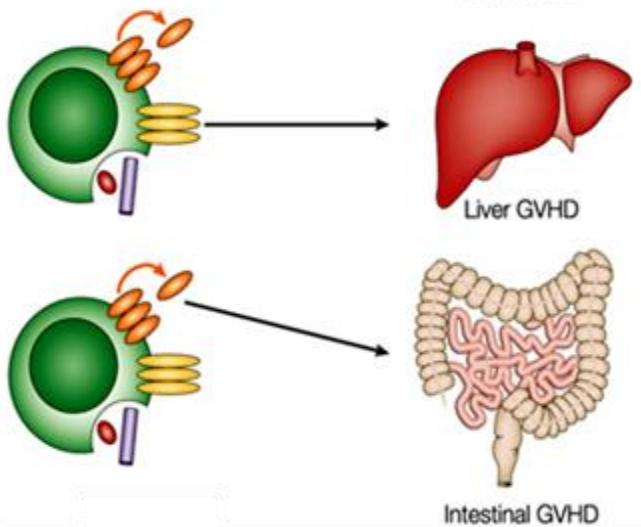
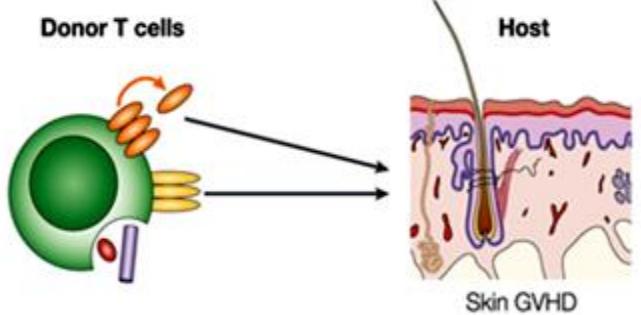


b Single response (bone marrow)



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

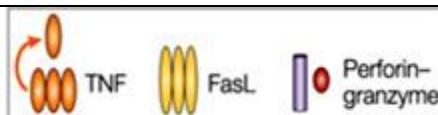
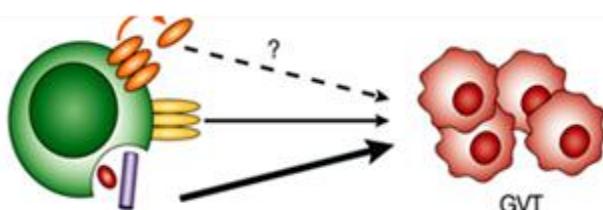
La reazione **GVH** è mediata da cellule citotossiche del **donatore**



# Malattia del trapianto contro l'ospite **GVHD**

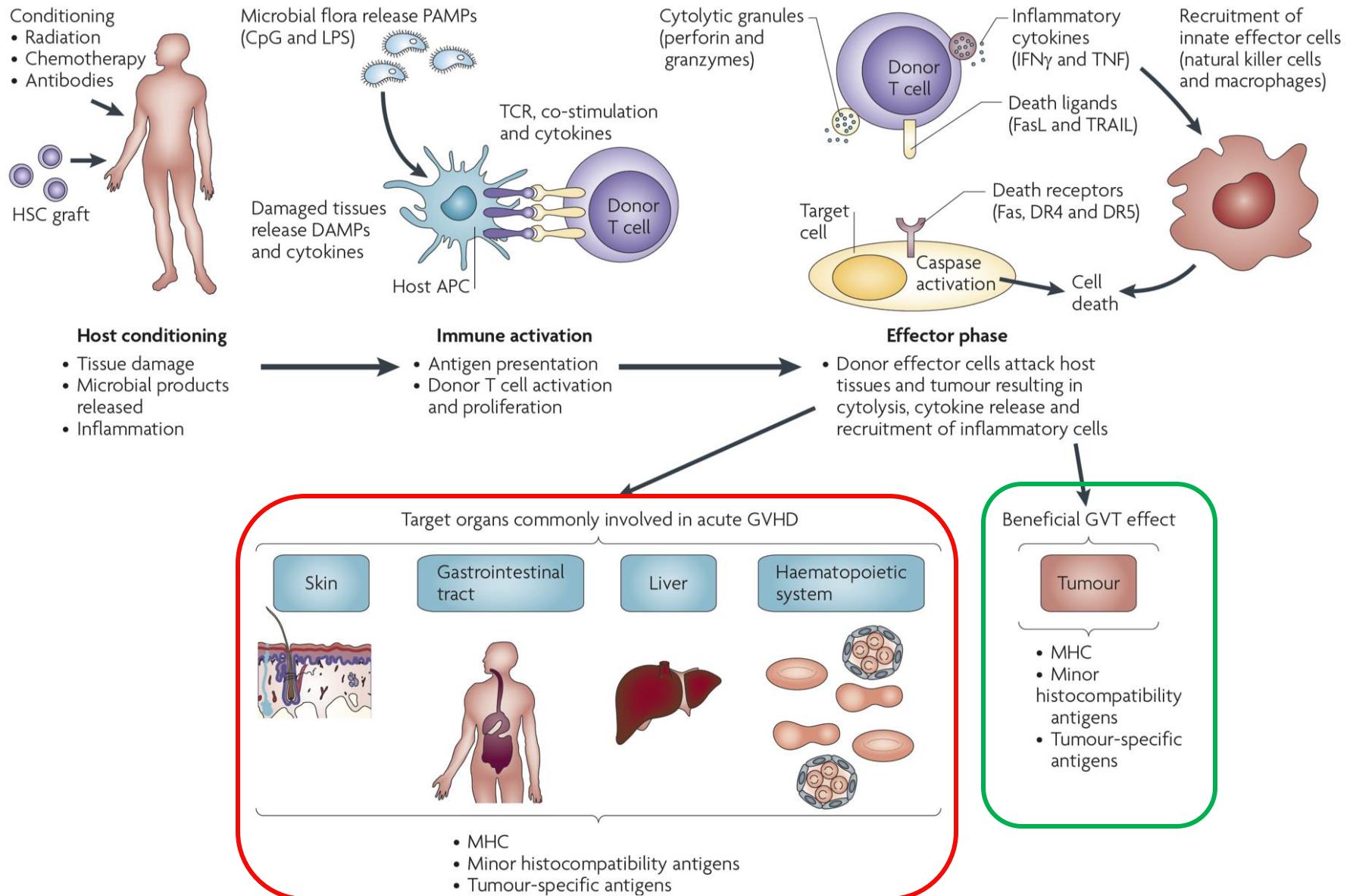
(diretta contro gli antigeni minori di istocompatibilità)

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



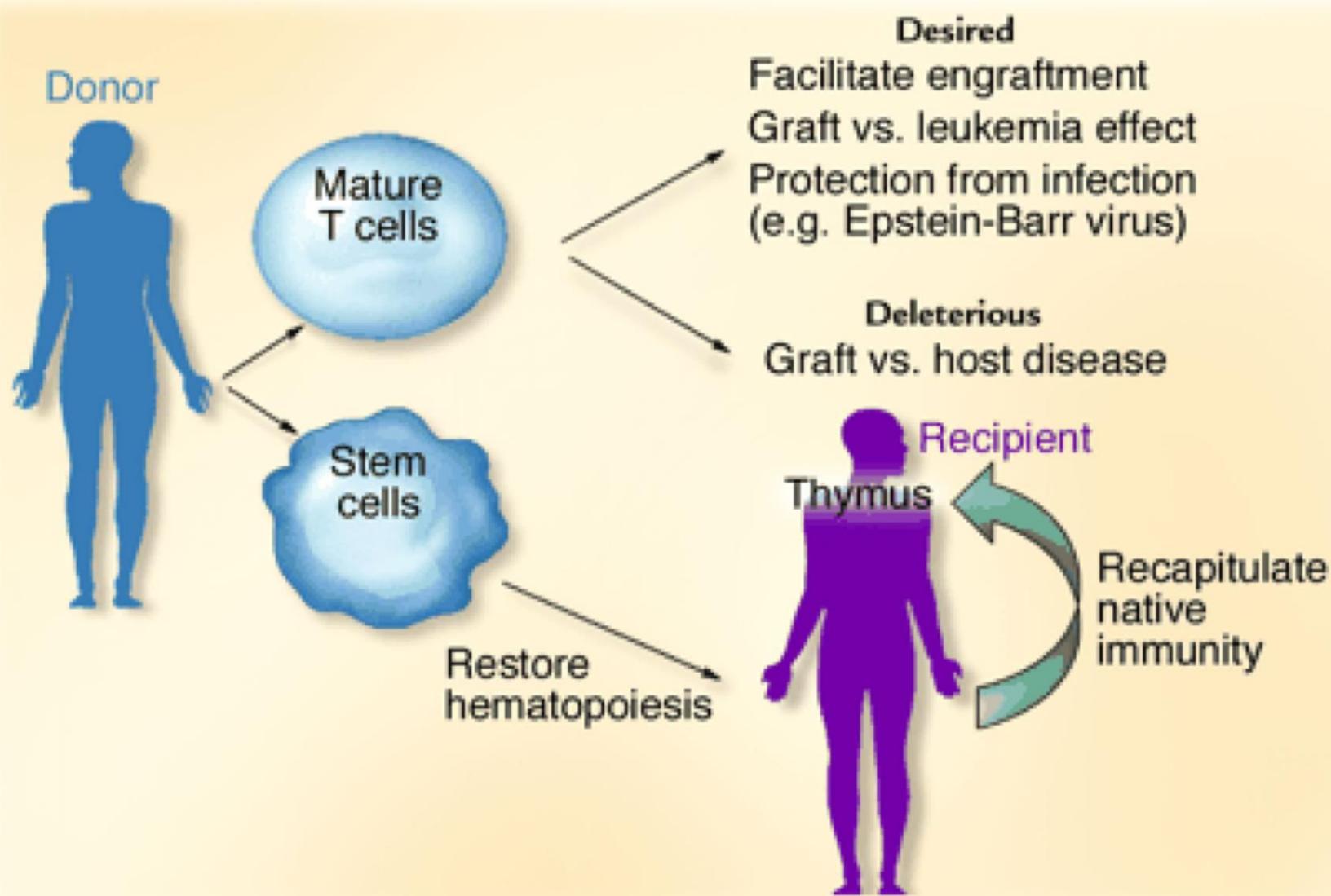
Nelle leucemie è utile la  
**Graft versus tumor/leukemia  
GVT / GVL**

# Pathophysiology of GVHD and GVT effects

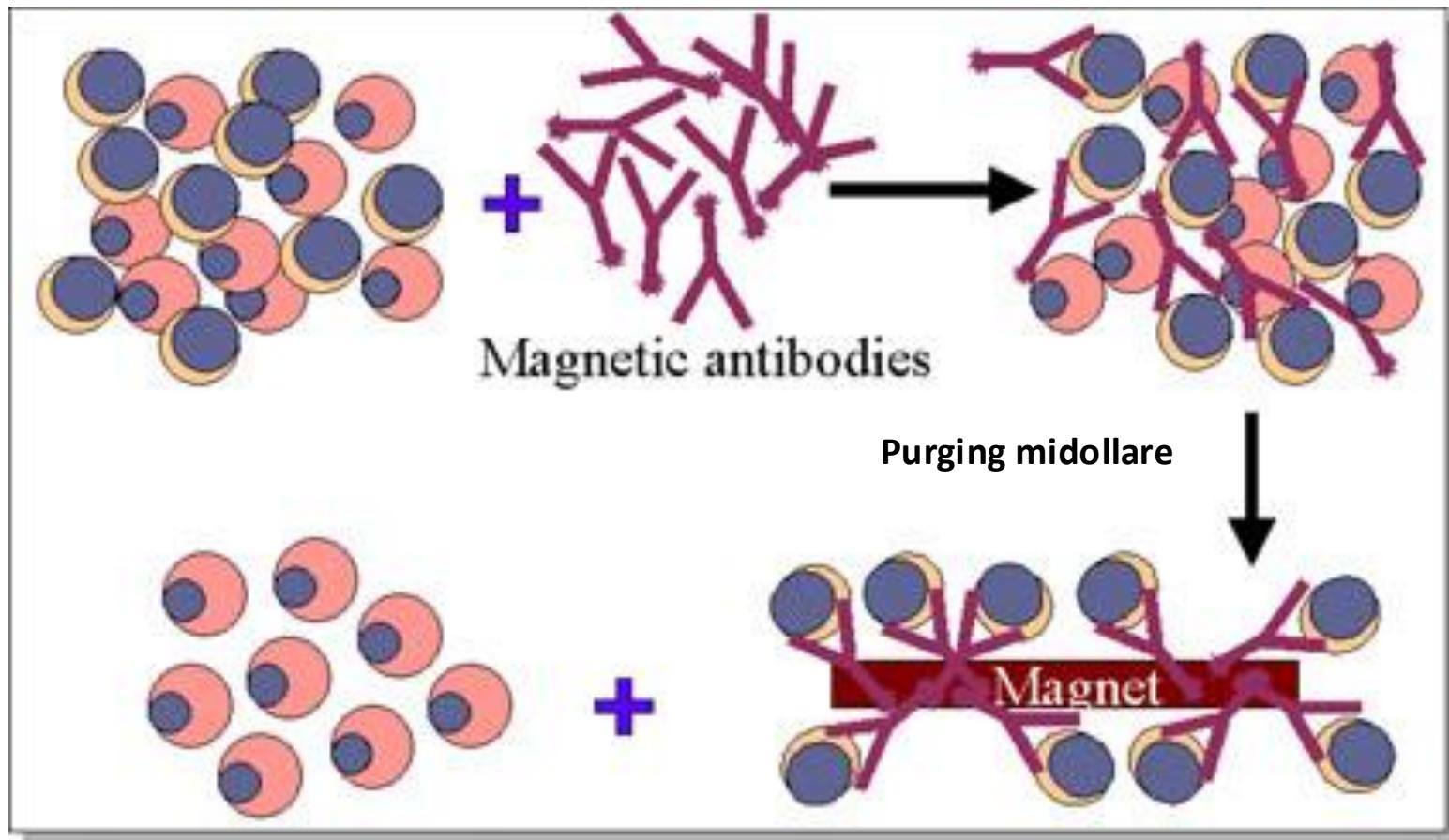


**GVL** (graft versus leukemia), **GVT** (graft versus tumour) and **GVHD** (graft versus host) are induced under the same conditions!

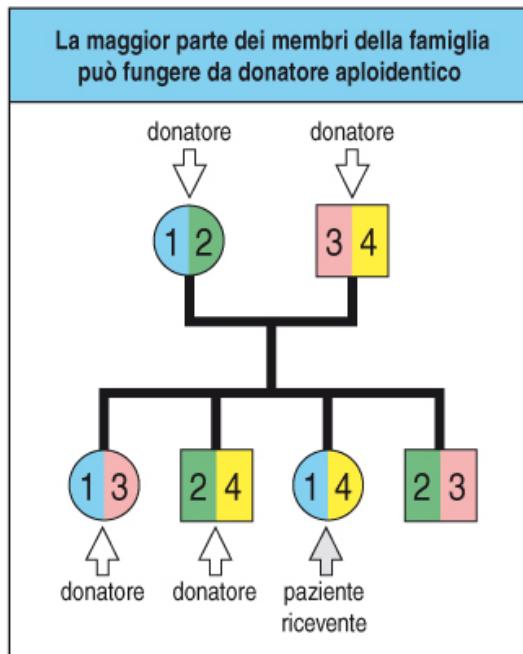
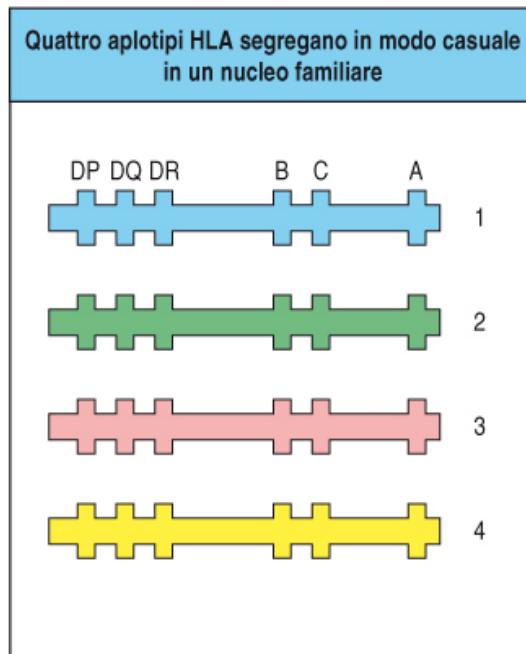
# Effetti positivi e negativi delle cellule T mature nell'inoculo midollare



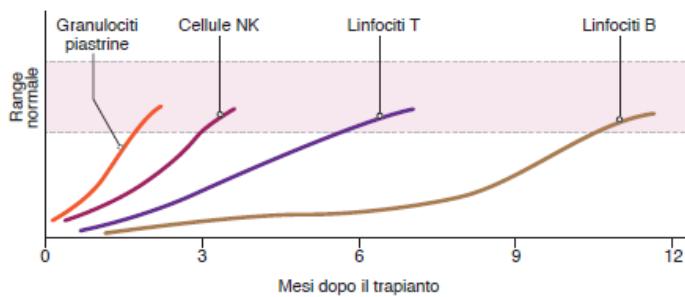
# La GvHD si previene con la deplezione dei linfociti T maturi ma..



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

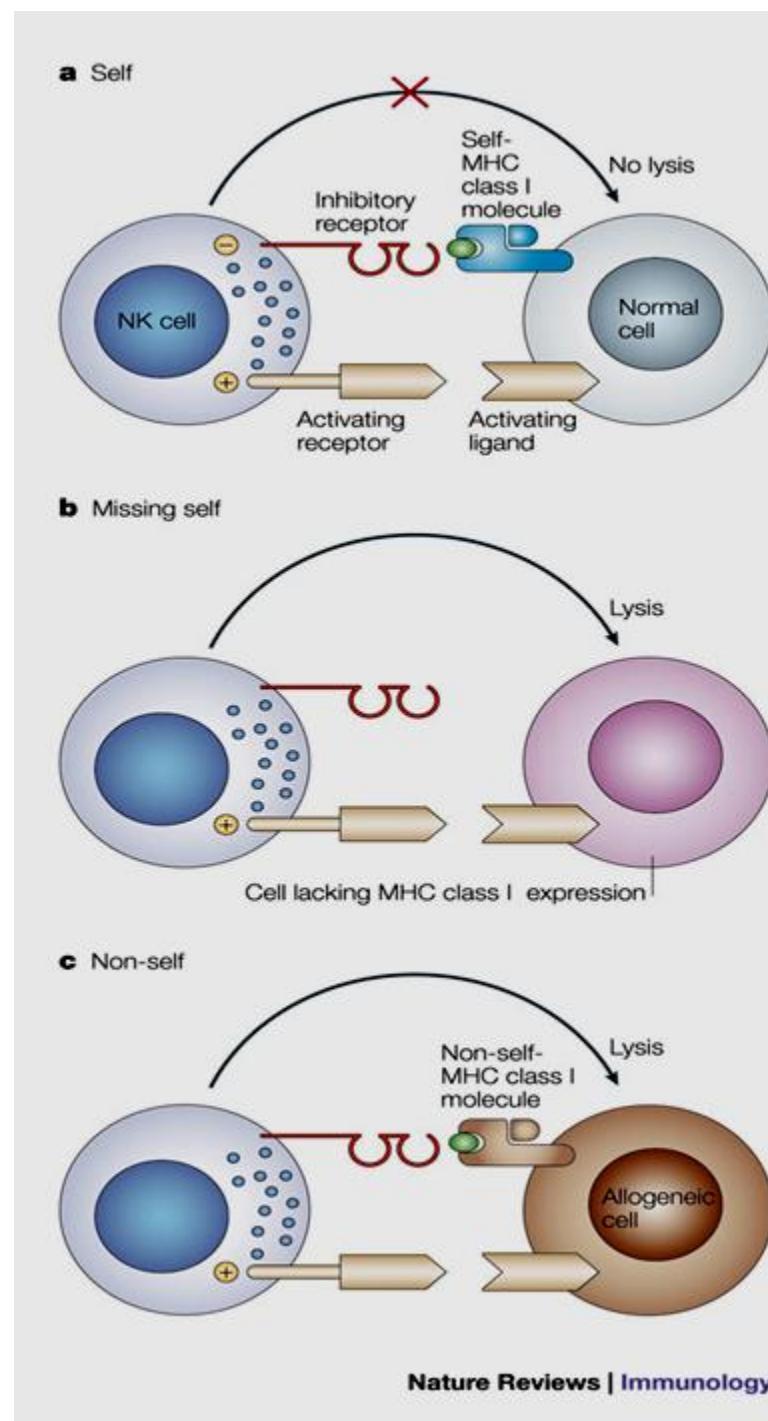


**Figura 15.32 Quasi tutti i pazienti che hanno bisogno di un trapianto di cellule staminali emopoietiche hanno un membro della famiglia HLA-aploidentico che può fungere da donatore.** Nei nuclei familiari nei quali i figli sono stati concepiti dagli stessi genitori ci sono quattro differenti aplotipi HLA (pannello a sinistra). Per ogni figlio, uno dei due genitori potrà fornire un trapianto HLA-aploidentico, così come mediamente il 50% dei fratelli, 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 !

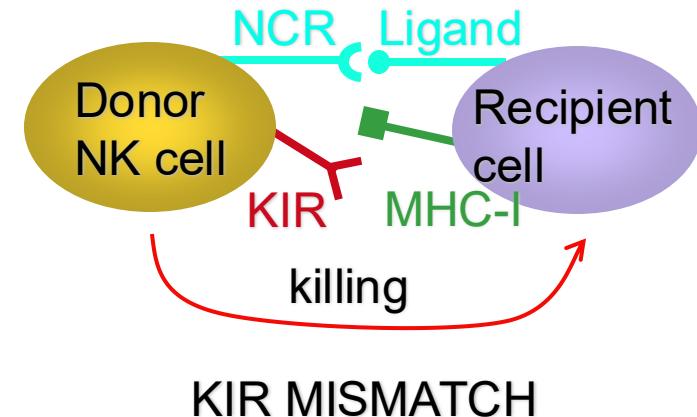
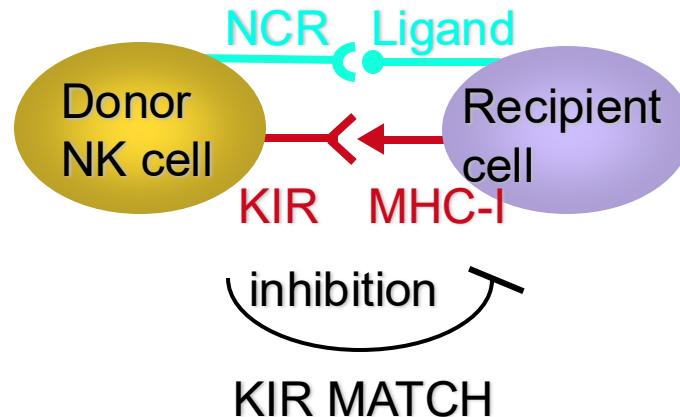
- Le cellule NK alloreattive possono prevenire la GVHD nel trapianto allogenico di midollo uccidendo le DC del ricevente.

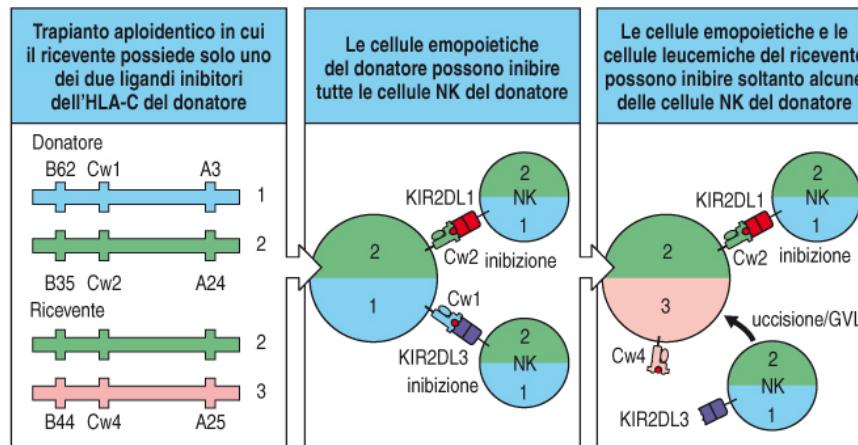
# KIR ligand incompatibility affects the outcome of haplotype-mismatched BM transplant in leukaemic patients

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
AML (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%
AML	75%	0%**

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

Ruggeri L, et al Science 2002

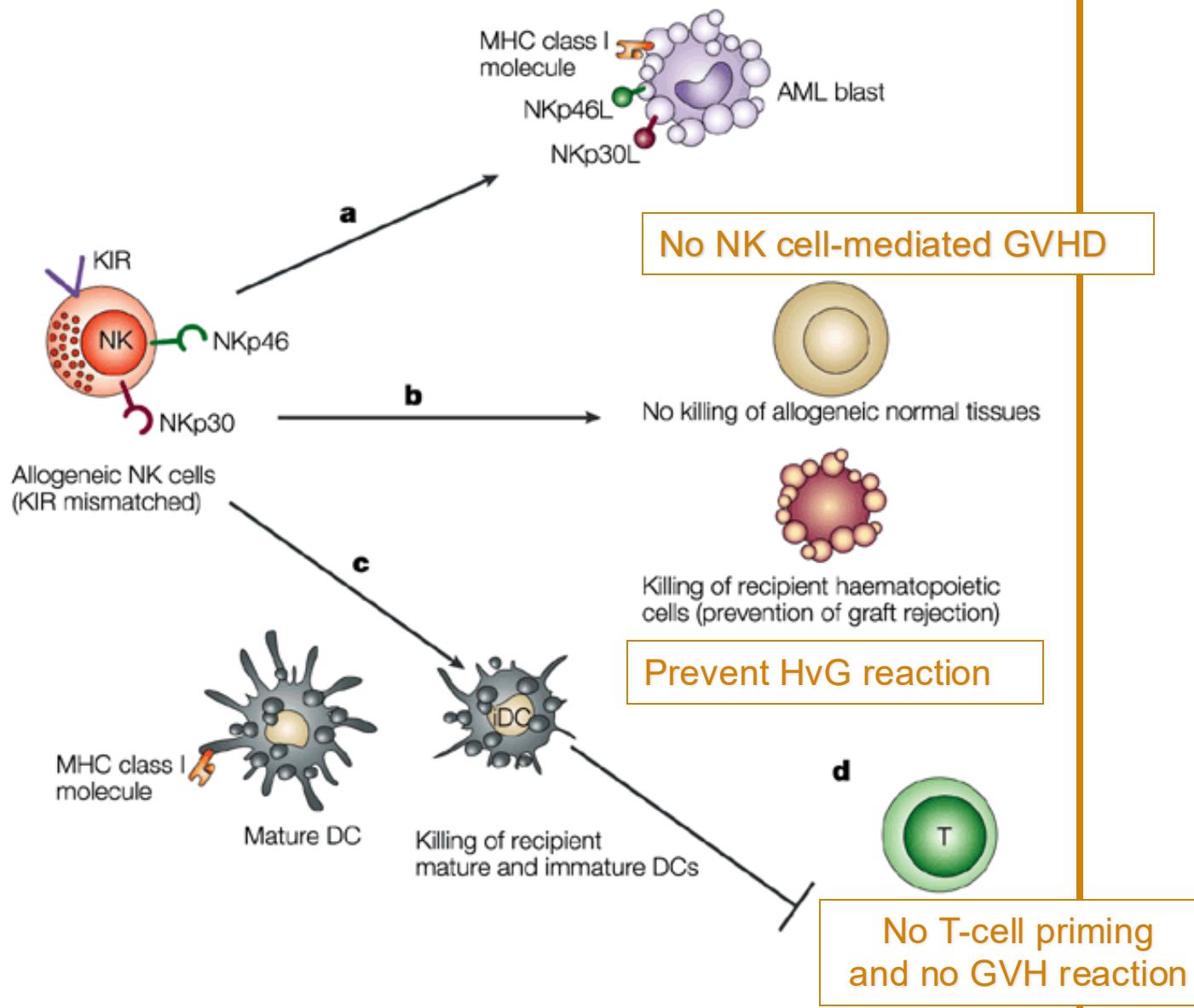




**Figura 15.33 Le cellule NK alloreattive possono produrre un effetto del trapianto contro la leucemia in pazienti che ricevono un trapianto di cellule staminali emopoietiche aplioidentico.** Nel pannello a sinistra sono illustrati i genotipi HLA di classe I del donatore e del ricevente, un paziente 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

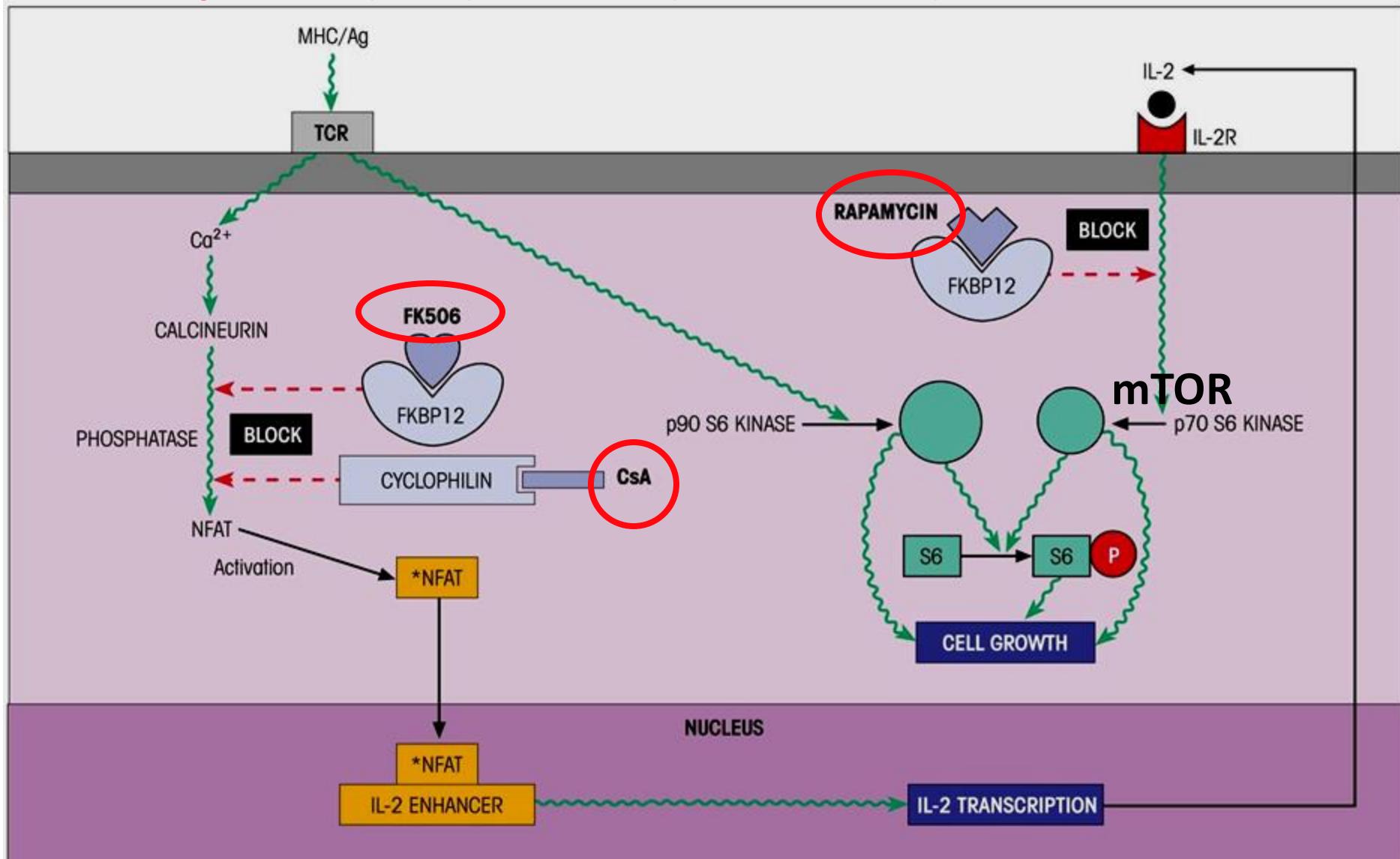
**-Convenzionali** : down-regolano le risposte aberranti e normali (non specifici)

**-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 RAPAMICINA



## Targets for the immunosuppressive drugs used in organ transplantation

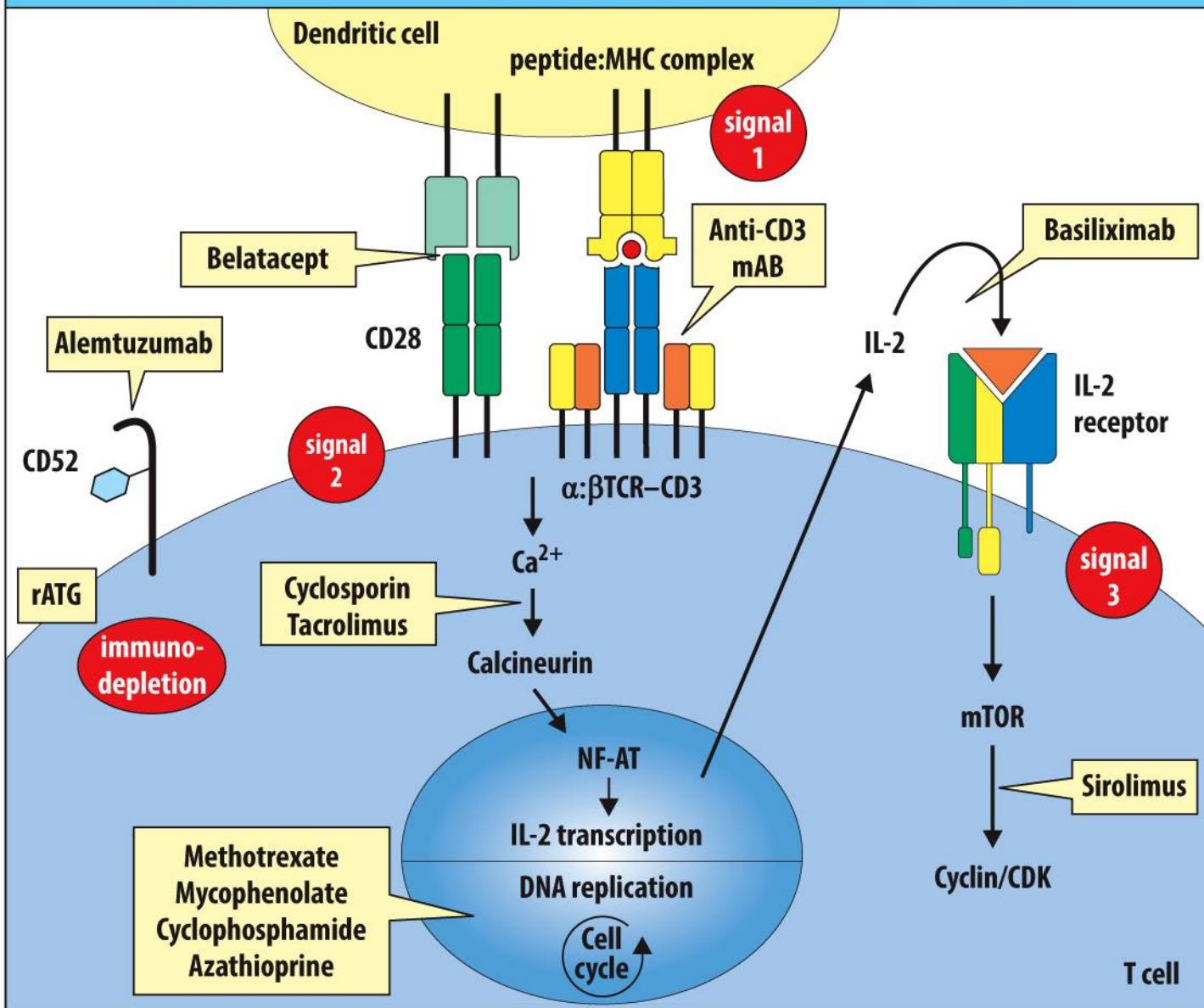
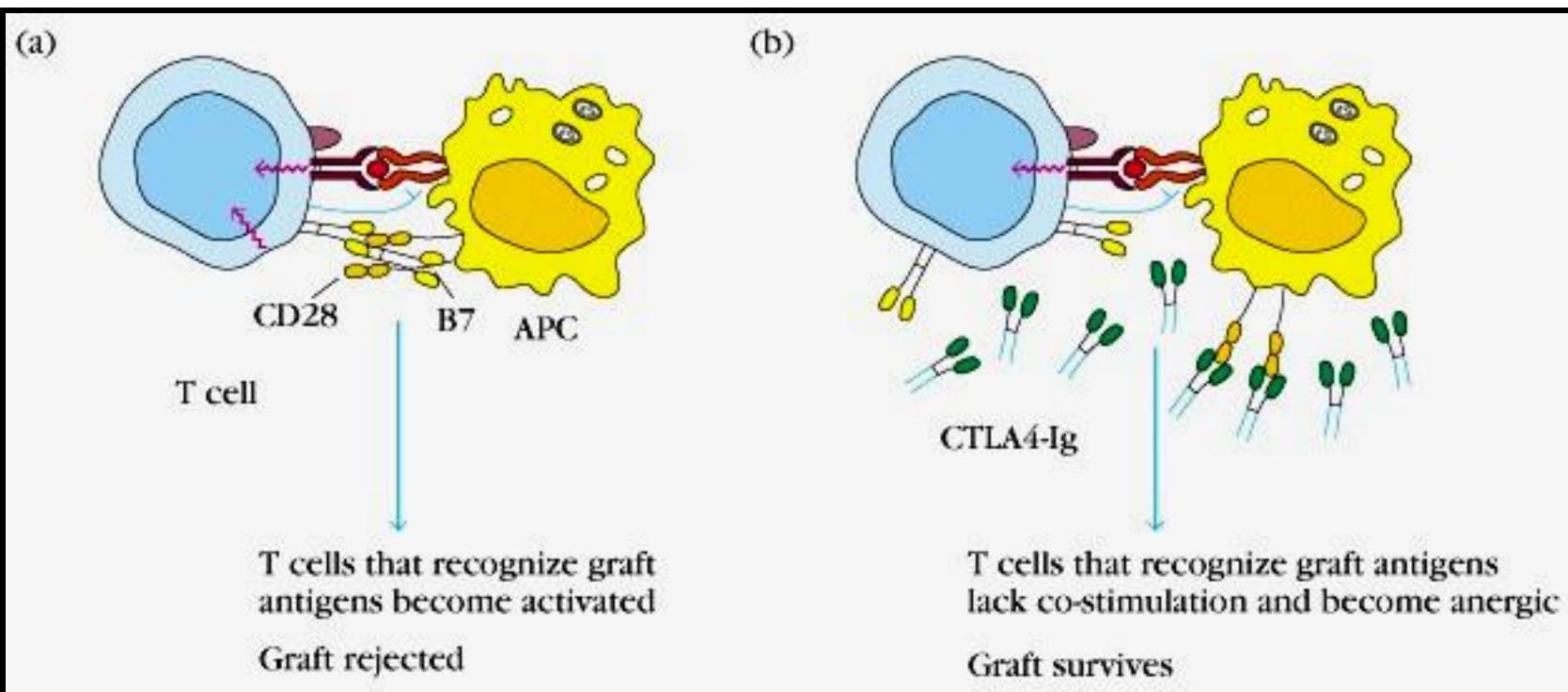


Figure 15.30 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# IMMUNOSOPPRESSIONE

## 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 ( $\text{I}\kappa\text{B}$ kinase)	15
Cyclosporine, tacrolimus	Blocks promoters of gene transcription, such as NFAT	Lymphoid cells (calcineurin)	31,33,91
Sirolimus, everolimus*	Prevents dissociation of $\text{I}\kappa\text{B}$ and cytokine-driven G <sub>i</sub> 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 (farmaci biologici)</b>			
OKT3	Induces selective modulation and inactivation of T cells	T cells (ε 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
LEA294*	Blocks co-stimulatory signals	APCs (CD80 and CD86)	24
			71

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

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

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