

LA DIFFERENZIAZIONE TIMICA DEI LINFOCITI T

I linfociti T abbandonano ancora indifferenziati (*pre-T*) il midollo osseo per raggiungere il timo

-maturazione

cellule stromali timiche

TCR
CD3
CD4 o CD8

doppio neg

doppio pos

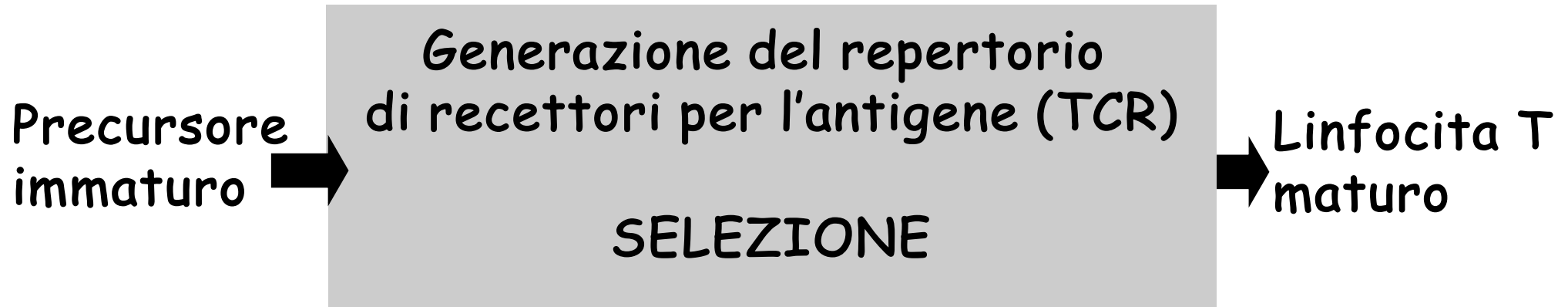
singole pos

-selezione

positiva: durante la fase doppio-positiva vengono generati moltissimi TCR grazie alla grande ricombinazione. Nella corteccia timica, a questi linfociti vengono presentati dei peptidi self legati alle molecole MHC di classe I o II: le cellule che legano le MHC self sopravvivono, mentre le altre vanno incontro ad apoptosi.

negativa: La selezione negativa avviene praticamente in tutti gli stadi della maturazione e riguarda il legame con i peptidi self. Per evitare la produzione di linfociti autoreattivi e pericolosi, tutte le cellule che legano con alta affinità il complesso MHC-peptide self viene destinato all'apoptosi. Questa caratteristica dei linfociti viene chiamata *tolleranza* e quella indotta negli organi linfoidi primari **tolleranza centrale**.

TIMO



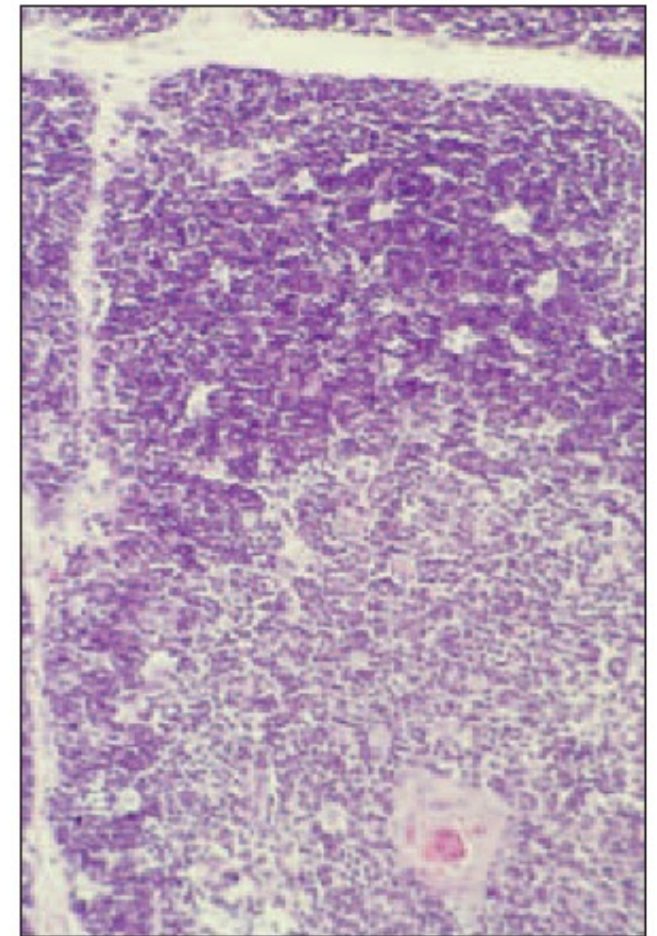
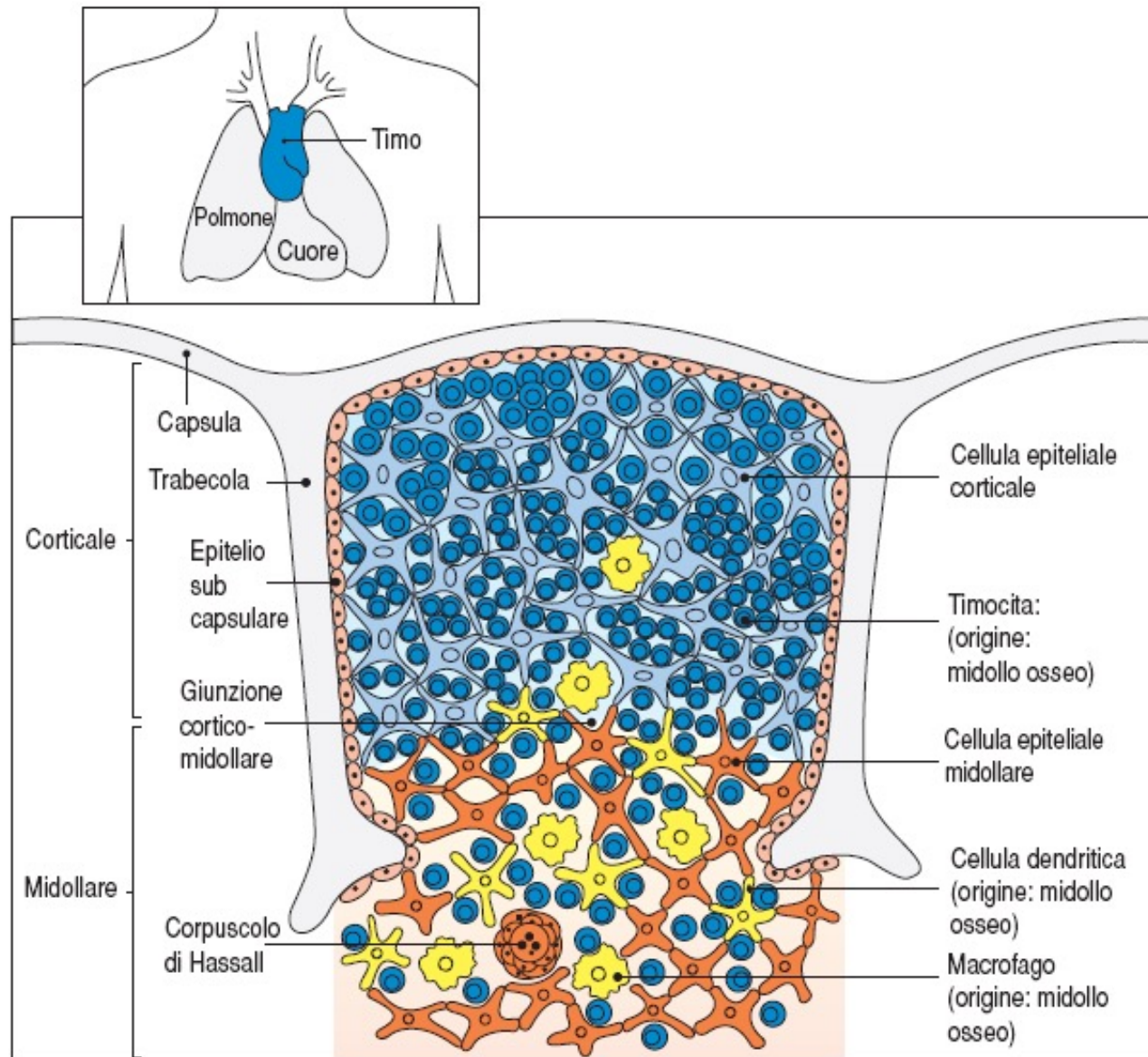
•RESTRIZIONE NEI CONFRONTI DI MHC SELF

Riconoscimento di antigeni solo quando associati a molecole MHC self

•TOLLERANZA VERSO ANTIGENI SELF

Incapacità di reagire contro antigeni self

L'organizzazione cellulare del timo



Ruolo del timo nello sviluppo dei linfociti T

- Il timo è necessario per lo sviluppo dei linfociti T
 - Il topo nudo: **manca del timo e di peli**

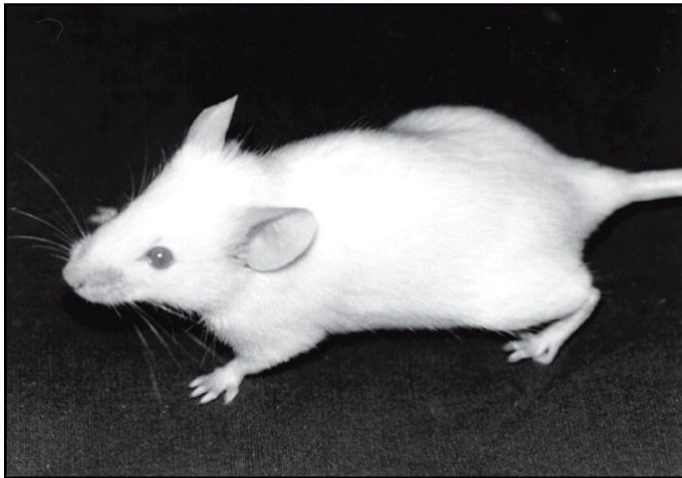


Figure 7-10 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Involuzione del timo



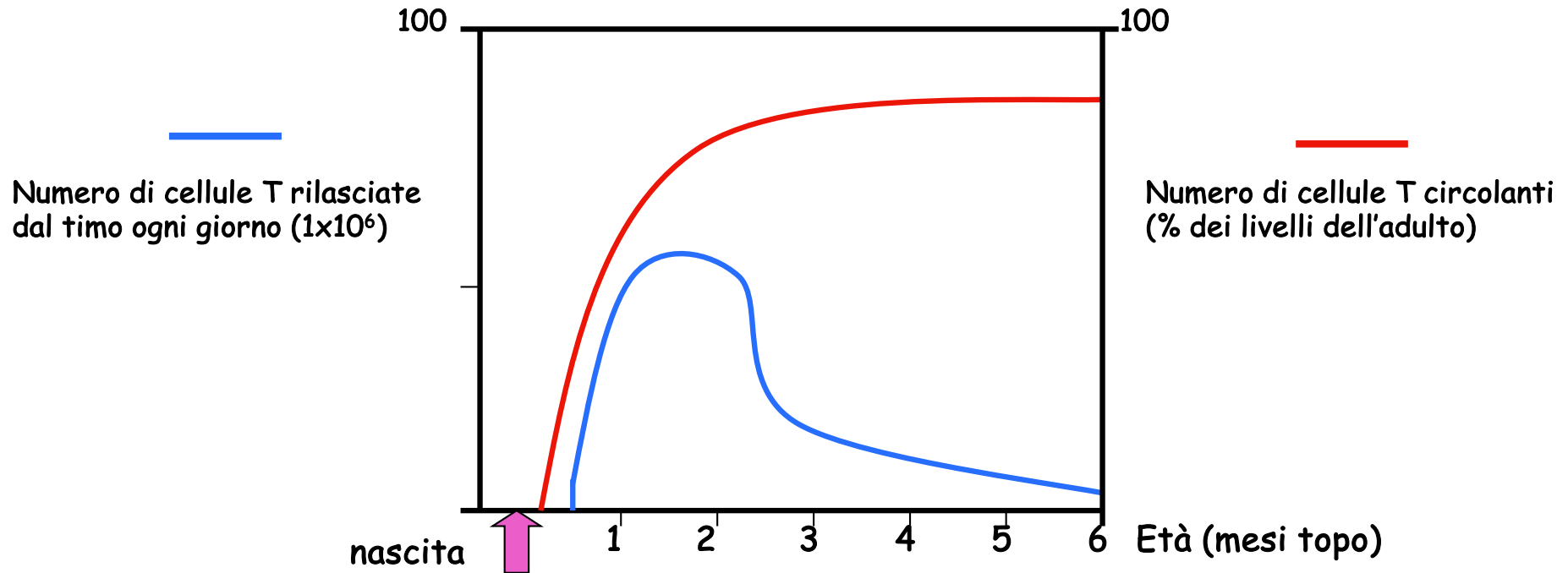
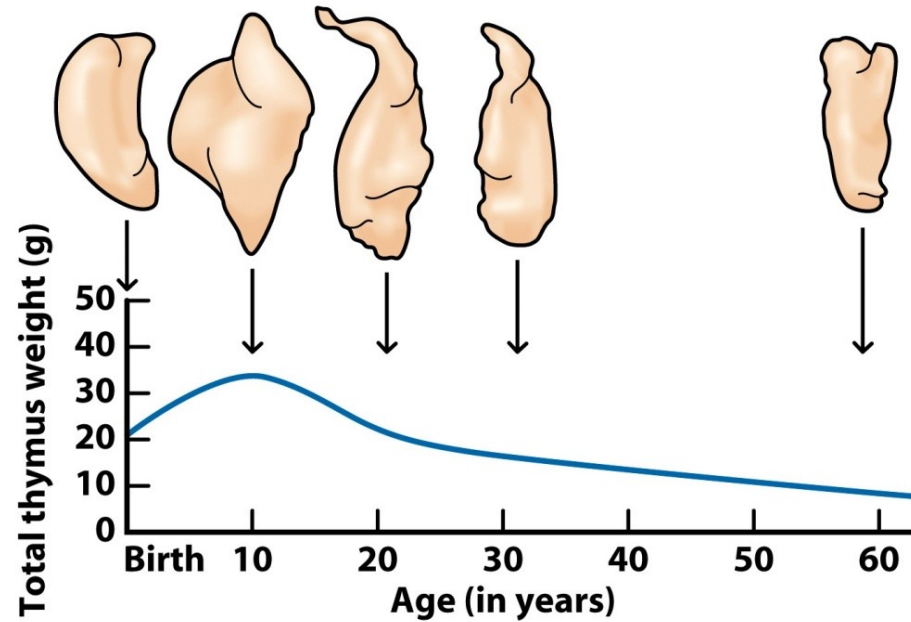
Timo del bambino



Timo dell'adulto

Involuzione è sinonimo di **ipoplasia**. La massa persa per involuzione è sostituita da tessuto adiposo o fibroso, in modo da mantenere costante il volume **riducendo solo la funzione**.

Il timo regredisce dopo la nascita



I timociti durante il processo di differenziamento

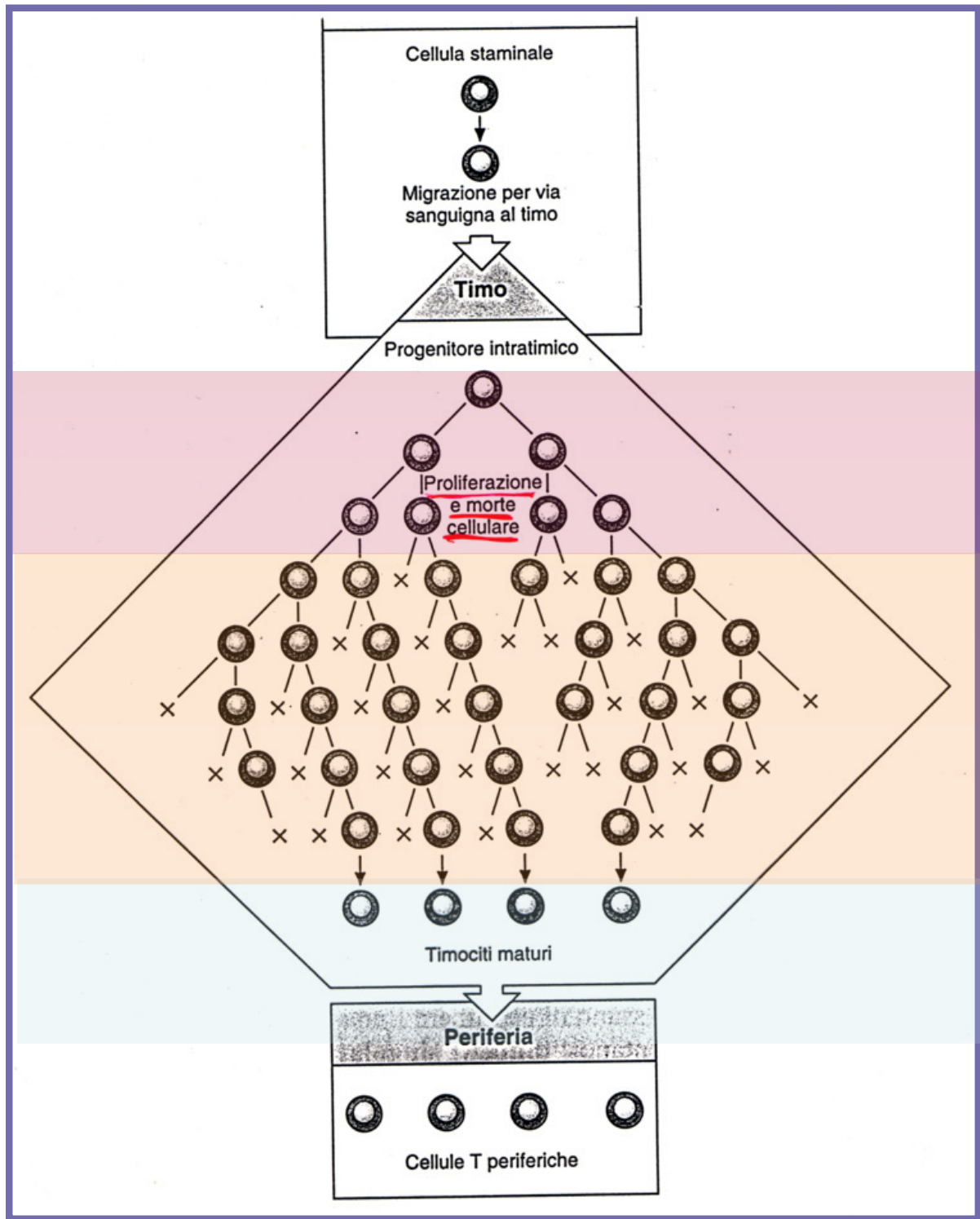
- Contattano le cellule stromali
- Migrano
- Cambiano fenotipo
- Esprimono un recettore per l'antigene
- **Subiscono un processo di selezione**

SELEZIONE TIMICA

La selezione timica ha come finalità:

1. Eliminare i timociti inutili (perché incapaci di riconoscere molecole MHC self) e i timociti potenzialmente pericolosi (perché capaci di riconoscere ad alta affinità complessi MHC self-peptide self e quindi di indurre reazioni autoimmuni)
2. Mantenere i timociti con specificità utili

COMPOSIZIONE (%) DEL TIMO



CD4-CD8- DN **5%**

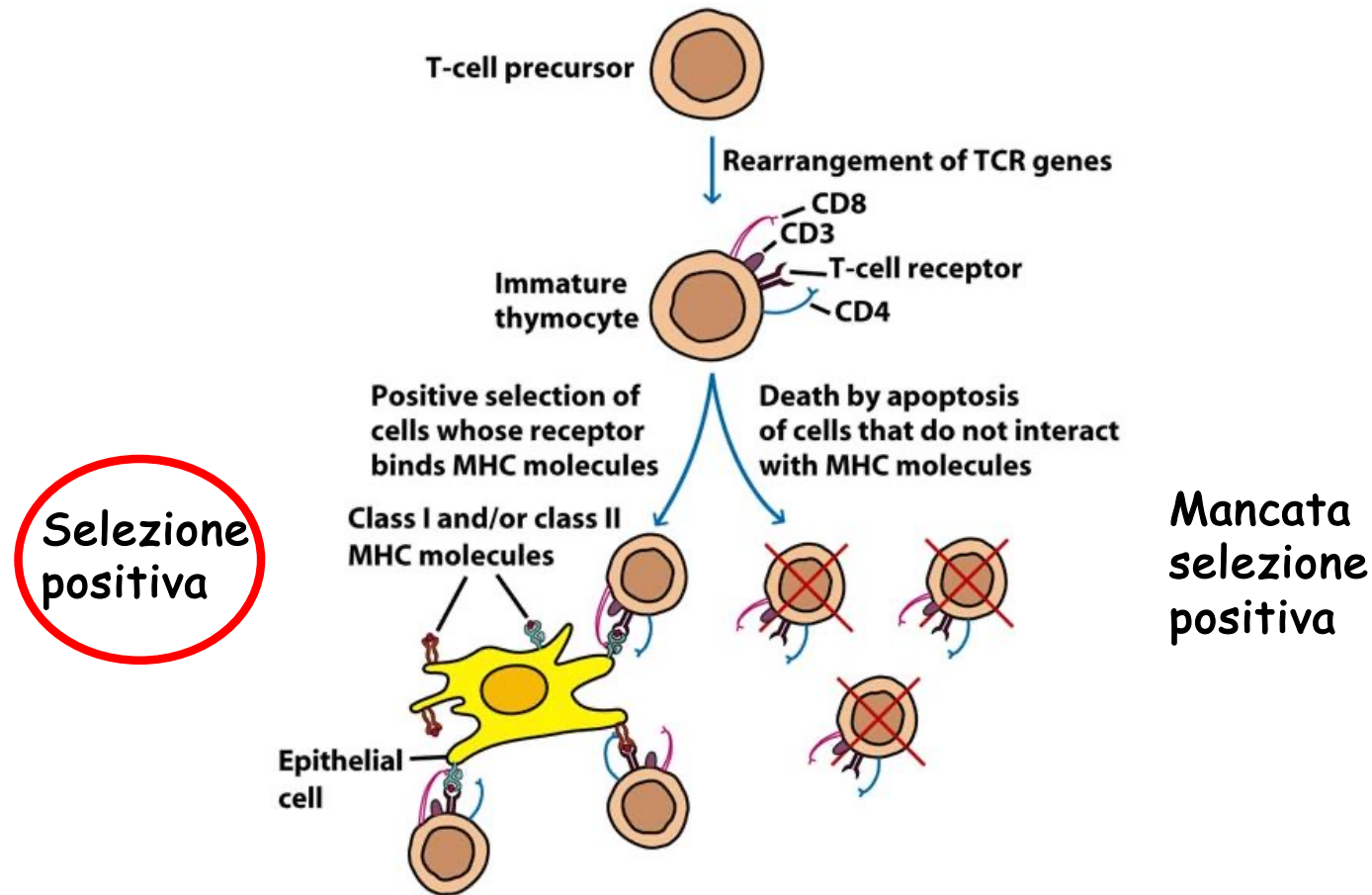
CD4+CD8+ DP **80%**

CD4+ or CD8+ SP **15%**

Young adult:
~ 5×10^7 thymocytes produced/day
~ 1.5×10^6 mature cells leave/day

- Selezione positiva

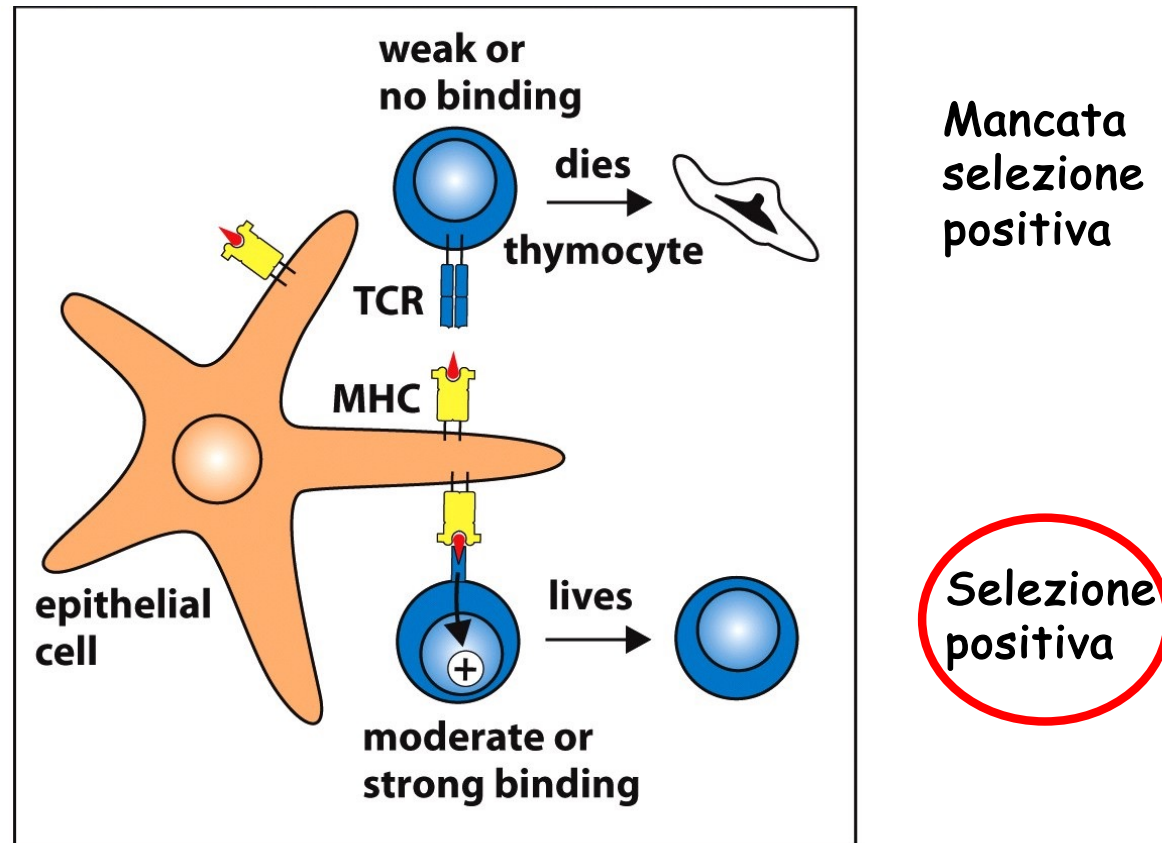
- Avviene a livello dei timociti doppi positivi ($CD4^+/CD8^+$)
- Maturano solo quei timociti il cui TCR è in grado di riconoscere molecole MHC self



I timociti sopravvissuti sono ristretti per molecole MHC self

- Selezione positiva

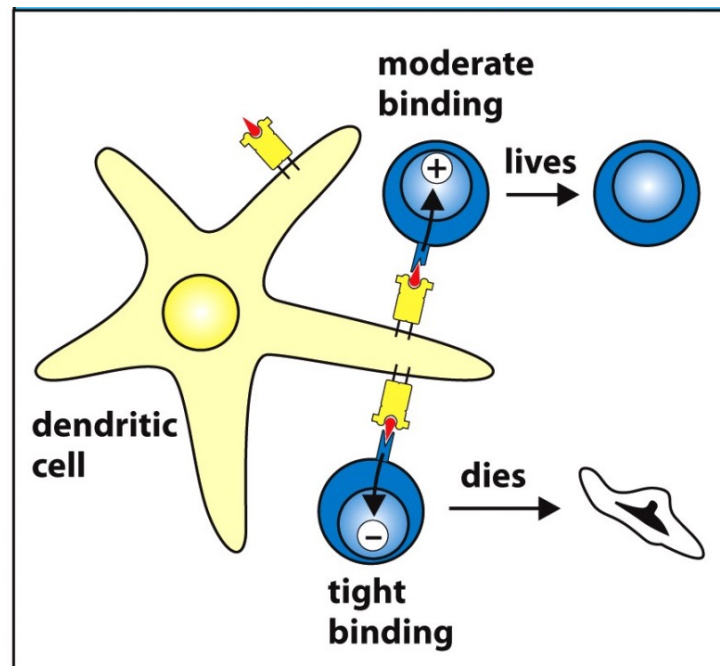
- Avviene a livello dei timociti doppi positivi ($CD4^+/CD8^+$)
- Maturano solo quei timociti il cui TCR è in grado di riconoscere molecole MHC self



I timociti sopravvissuti sono ristretti per molecole MHC self

- Selezione negativa

- Avviene a livello dei timociti doppi positivi ($CD4^+/CD8^+$)
- Rimuove quei timociti il cui TCR è in grado di riconoscere peptidi self complessati a molecole MHC self ad avidità elevata

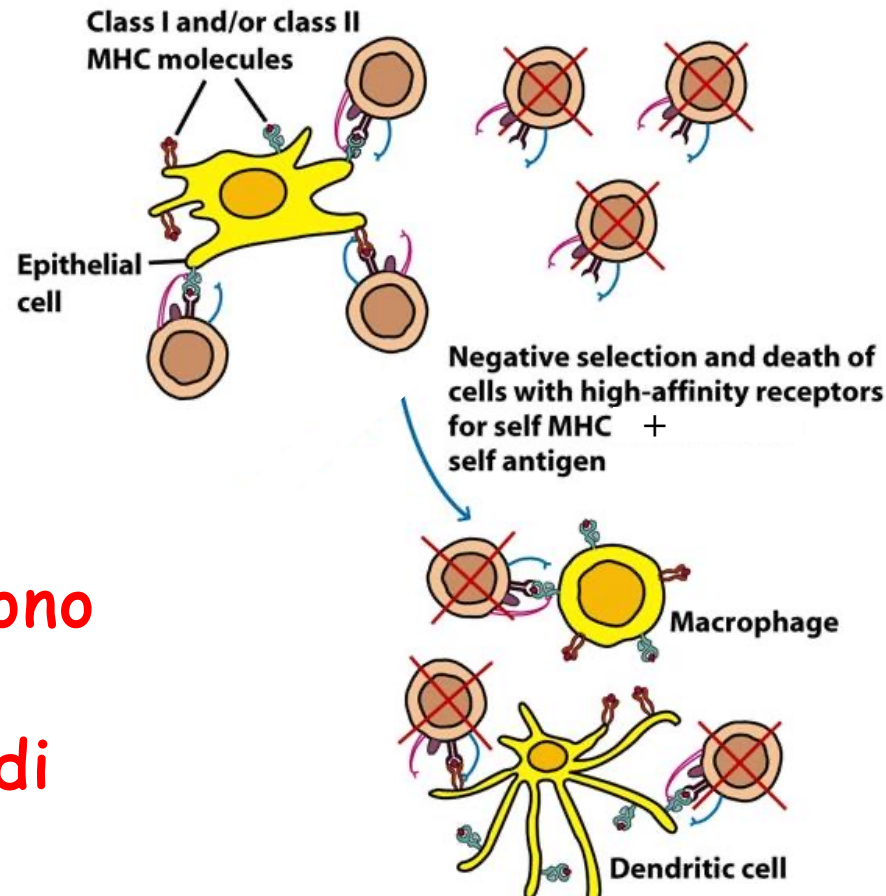


Selezione
negativa

**I timociti sopravvissuti sono tolleranti
nei confronti di antigeni self**

- Selezione negativa

- Avviene a livello dei timociti doppi positivi ($CD4^+/CD8^+$)
- Rimuove quei timociti il cui TCR è in grado di riconoscere peptidi self complessati a molecole MHC self ad affinità elevata



I timociti sopravvissuti sono tolleranti nei confronti di antigeni self

Selezione negativa

TCR: il recettore per l'antigene dei linfociti T

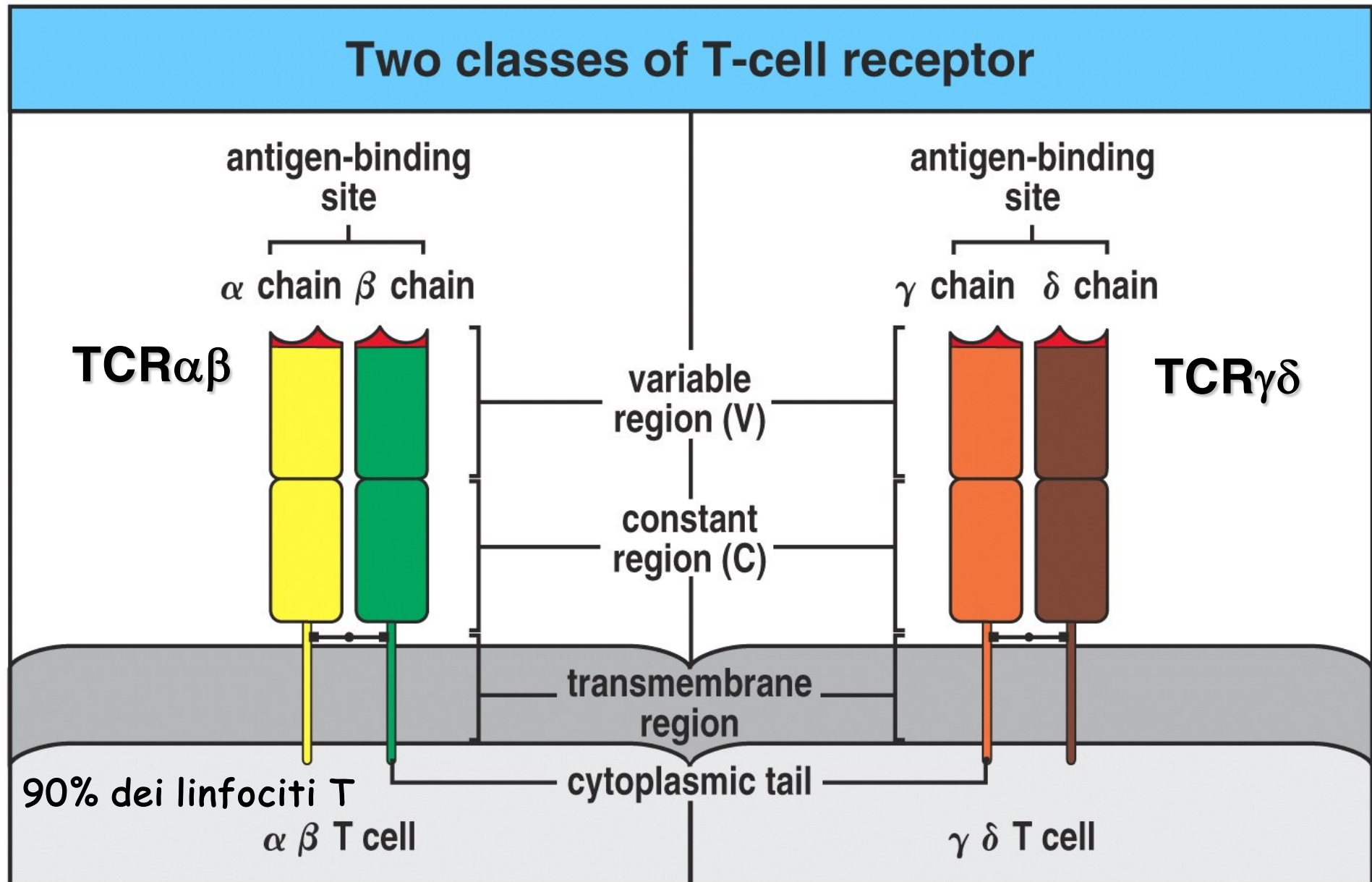


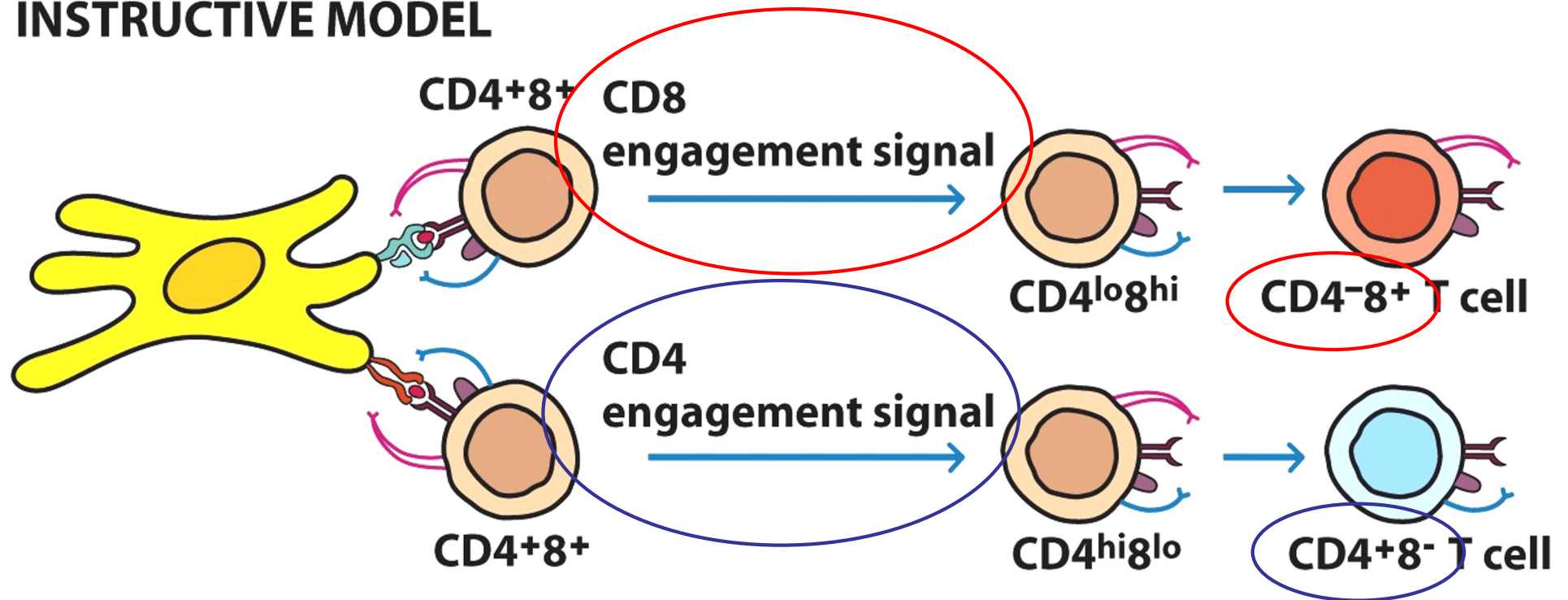
Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

CD4 o CD8?

Principale modello proposto per la scelta del corecettore

Modello istruttivo: le interazioni ripetute tra il TCR, il corecettore CD4 o CD8 e le molecole MHC I o II riuscirebbero a istruire la cellula a differenziare in una cellula singola positiva. Infatti il segnale derivato dall'interazione farebbe gradualmente spegnere la sintesi del corecettore non coinvolto nell'interazione

INSTRUCTIVE MODEL



IL TRAPIANTO

Il TRAPIANTO è l'unica forma di trattamento per molte patologie d'organo 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

Il trapianto d'organo o di tessuto in molti casi rimane l'unica opzione terapeutica!

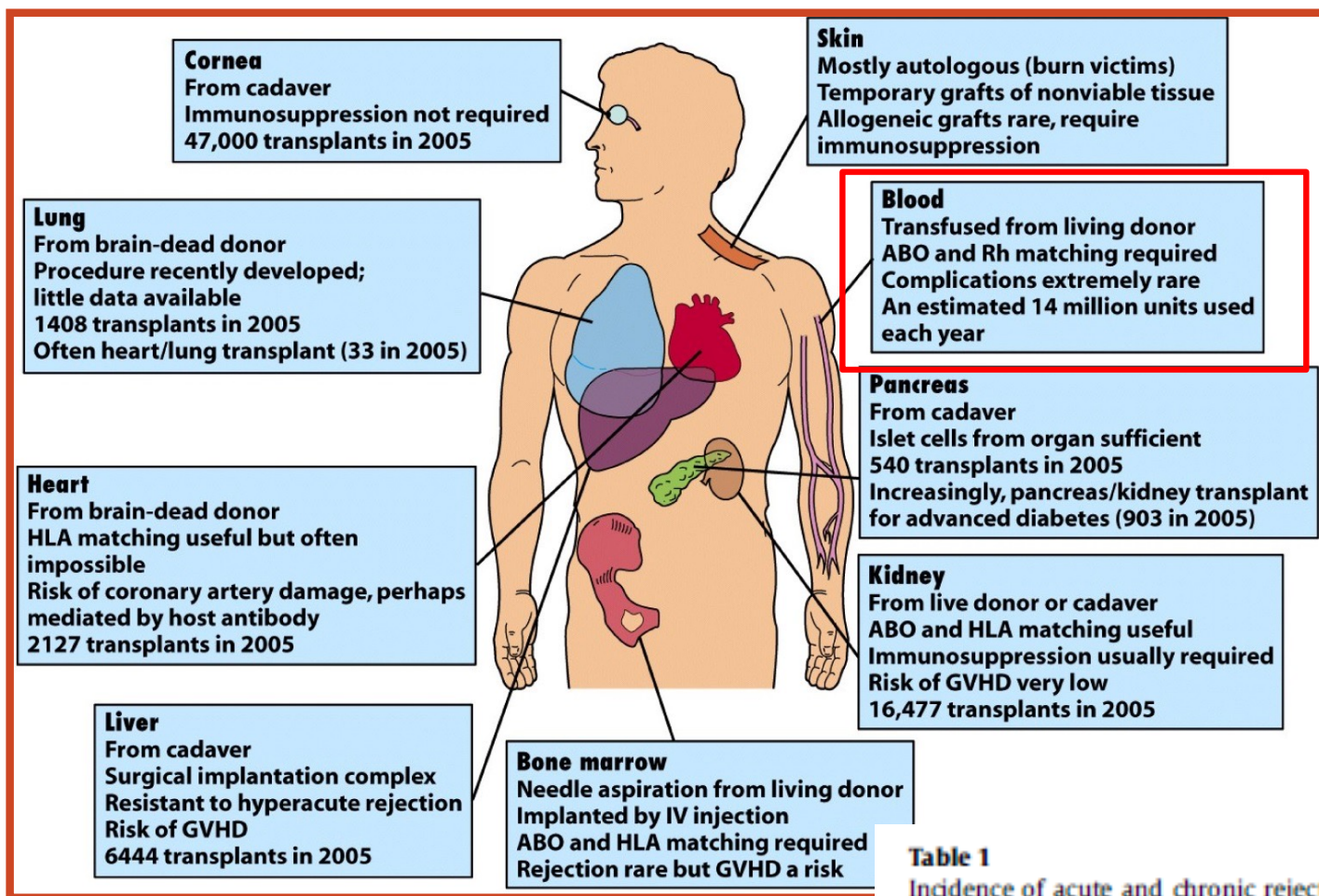


Table 1

Incidence of acute and chronic rejection in various solid organ transplants; (#) one year incidence, (*) five year incidence.

Organ	Acute rejection [#] (%)	Refs.	Chronic rejection [*] (%)
Lung	30-60	[79,80]	40-70
Heart	10-25	[83,84]	25-60
Kidney	10-20	[87,88,40]	40-50
Liver	7-22	[90]	4-12

IL RIGETTO
DEL TRAPIANTO E' DOVUTO A DIFFERENZE ANTIGENICHE
FRA DONATORE E RICEVENTE

Le più importanti sono a carico dei geni dell' HLA

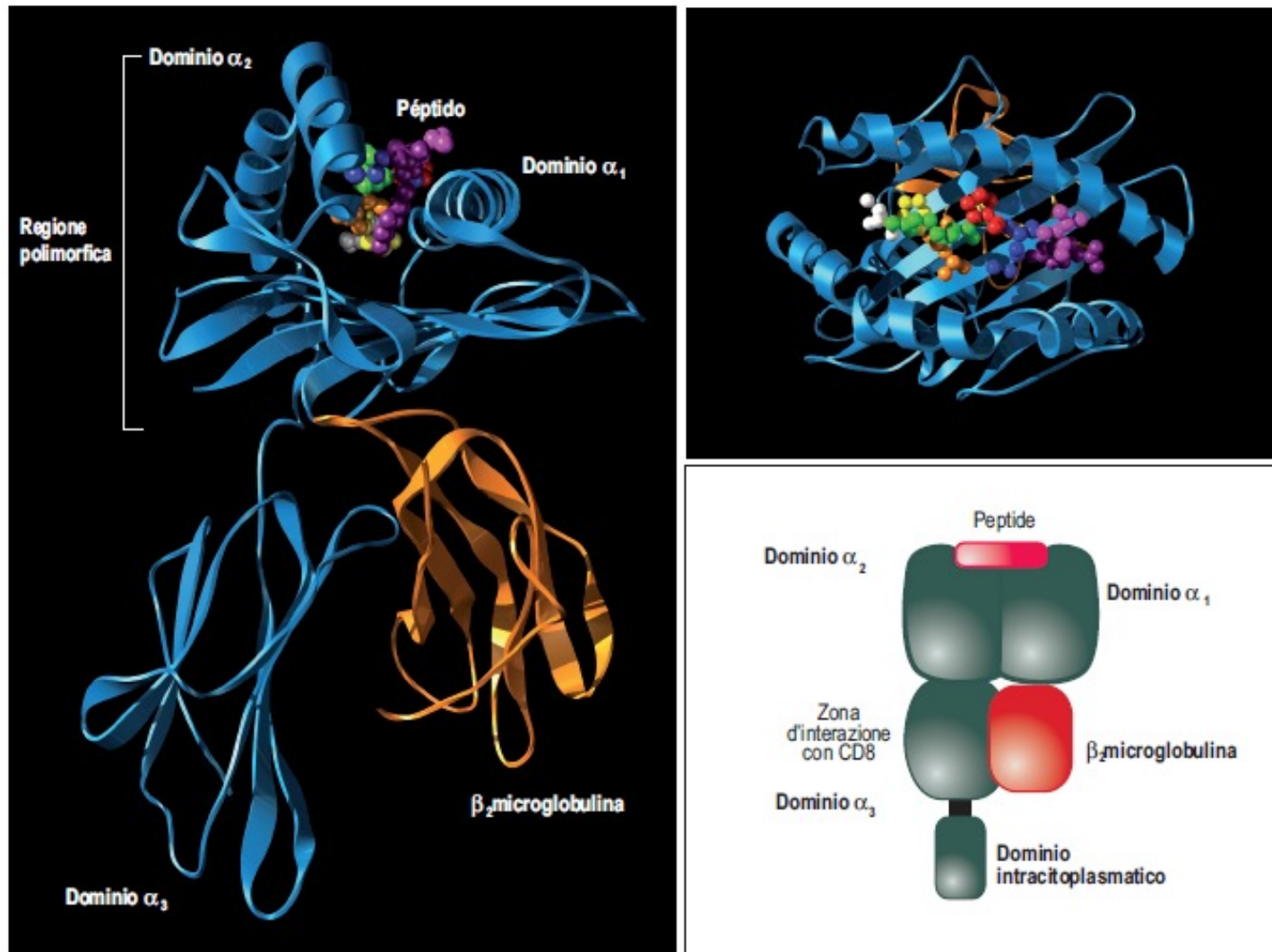


Figura 8-1. Struttura delle molecole d'istocompatibilità di classe I. A. Le molecole di classe I sono formate da una catena α transmembrana unita in maniera non covalente nella sua porzione extracellulare ad una piccola proteina chiamata β_2 -microglobulina. B. I domini α_1 e α_2 formano una regione capace di legare peptidi, la tasca, che interagisce con $\text{TCR}\alpha\beta$. C. Il dominio α_3 interagisce con il corecettore CD8.

J.R.REGUEIRO GONZÁLEZ - C.LÓPEZ LARREA
S.GONZÁLEZ RODRÍGUEZ - E.MARTÍNEZ NAVES

IMMUNOLOGIA



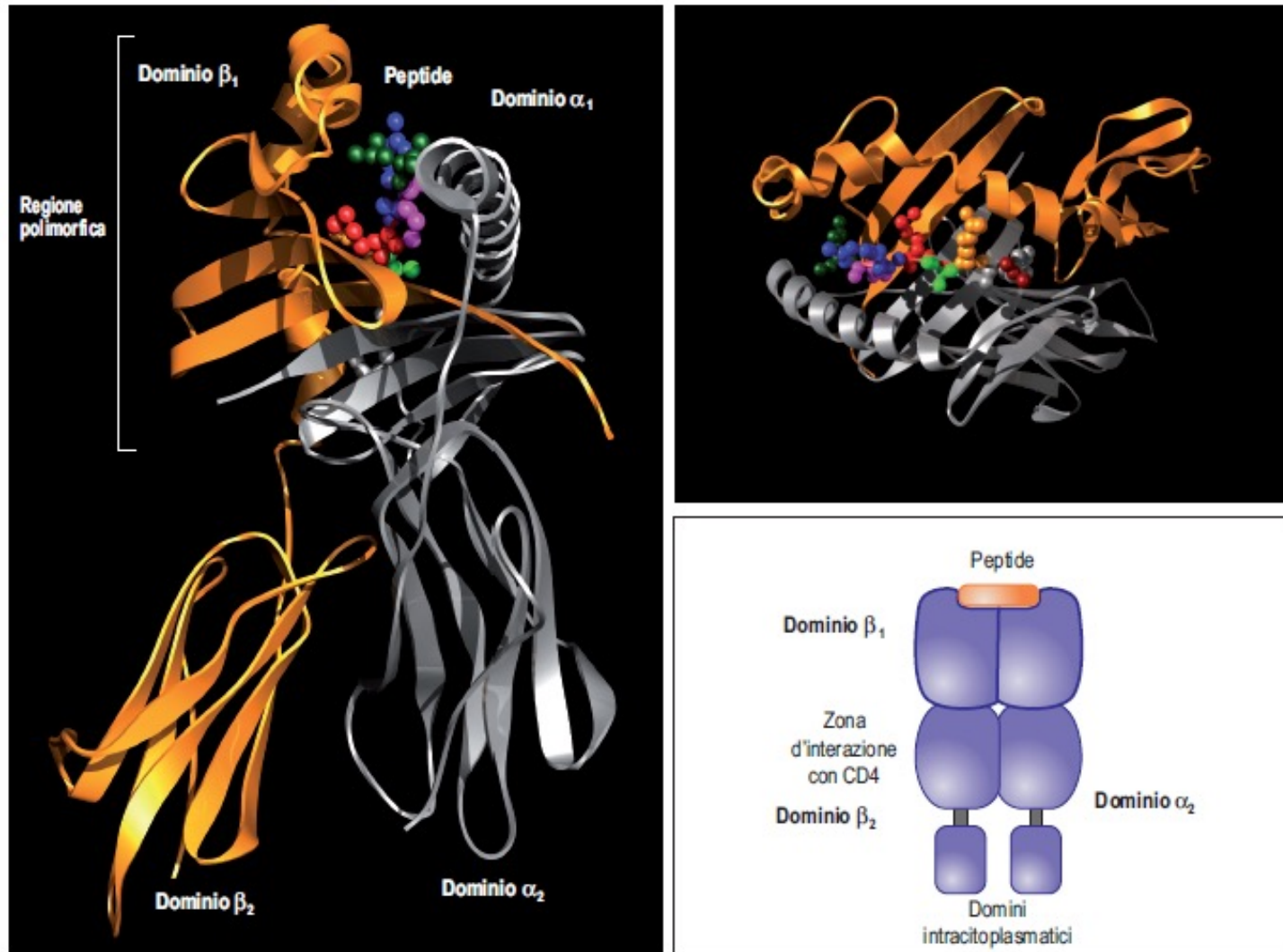


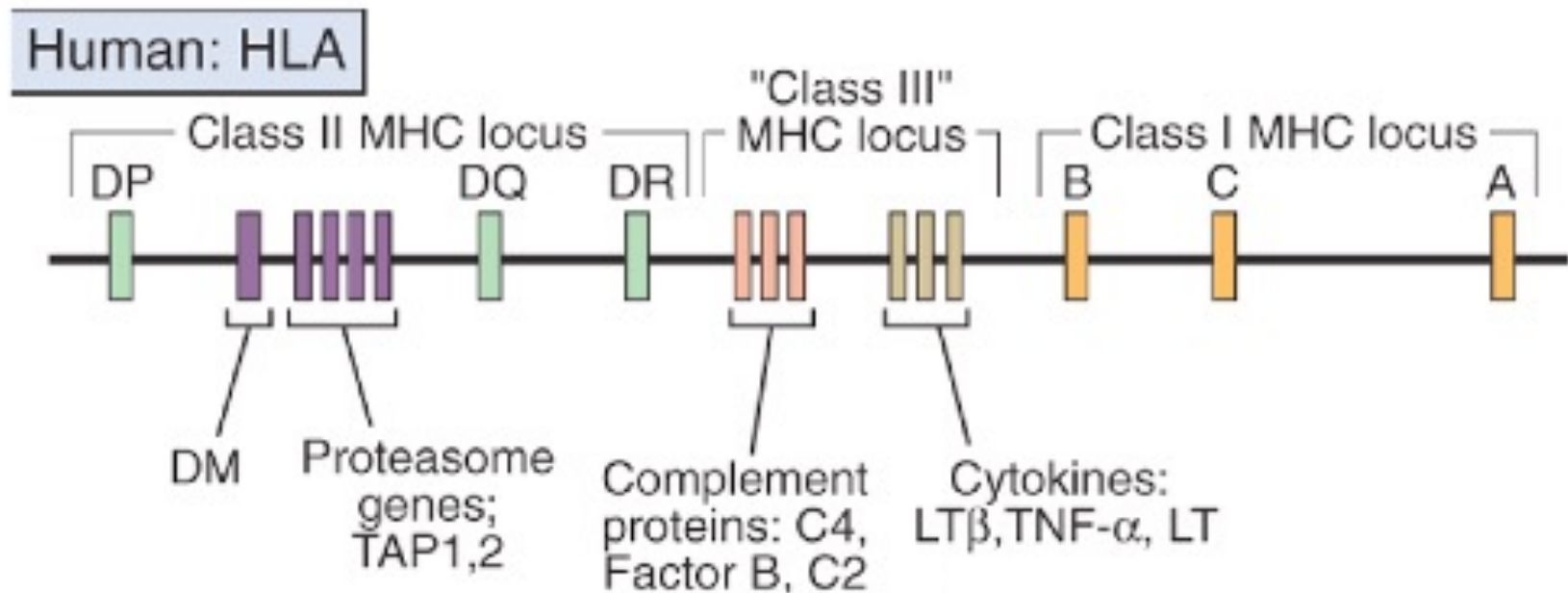
Figura 8-2. Struttura delle molecole d'istocompatibilità classe II. **A.** Le molecole di classe II sono formate da due catene transmembrana molto simili chiamate catene α e β . **B.** I domini α_1 e β_1 formano una regione che lega peptidi, chiamata tasca, che interagisce con $\text{TCR}\alpha\beta$. **C.** Il dominio β_2 interagisce con il corecettore CD4.

J.R.REGUEIRO GONZÁLEZ - C.LÓPEZ LARREA
S.GONZÁLEZ RODRÍGUEZ - E.MARTÍNEZ NAVES

IMMUNOLOGIA



IL COMPLESSO MHC DELL'UOMO



Locus: posizione occupata da un determinato gene o da uno dei suoi alleli in ciascuno dei due cromosomi omologhi

locus:

è la regione cromosomica in cui è presente un gene

allele:

è la singola copia di una coppia di geni che occupa lo stesso locus nei due cromosomi omologhi

gli alleli di un gene sono simili ma non identici! differenziano per alcune variazioni nelle sequenze nucleotidiche con la conseguenza che le proteine da essi codificate sono leggermente diverse

aplotipo:

è l'insieme di alleli, presenti in un solo cromosoma omologo, che viene trasmesso in blocco alla prole

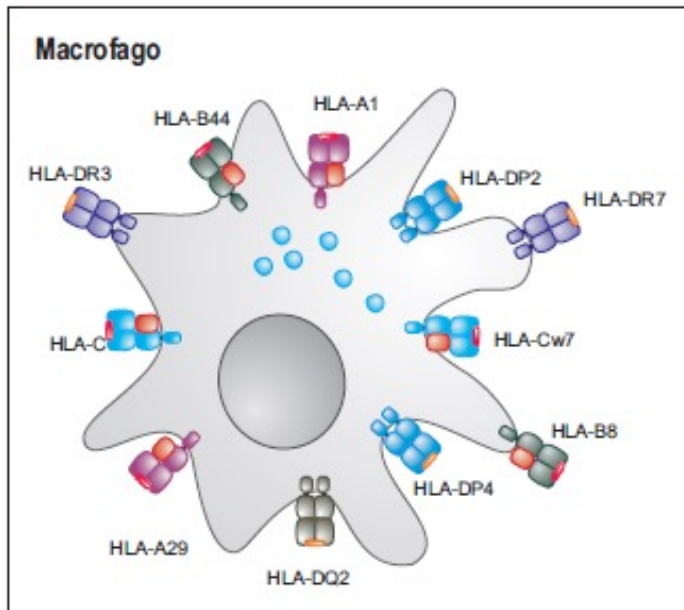
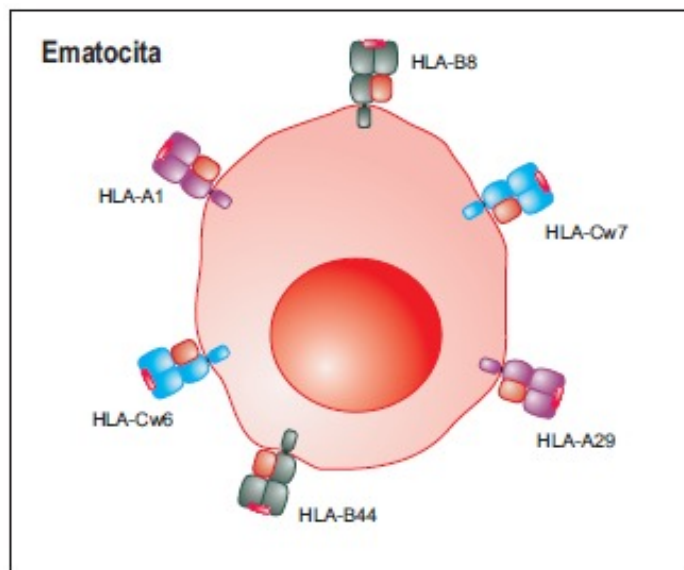


Figura 8-3. La medesima cellula può esprimere simultaneamente tre tipi di molecole d'istocompatibilità di classe I (HLA-A, -B, -C) e di classe II (HLA-DR, -DQ, -DP). Per ogni tipo esistono fino a due varianti (classe I) o più (classe II) in ogni cellula, codificate dagli alleli paterno e materno. In questo esempio, un epatocita espone sei diverse molecole di classe I (due per ogni tipo). Un macrofago dello stesso individuo esprime, inoltre, sei molecole di classe II (due HLA-DR, due HLA-DQ e due HLA-DP). Esiste probabilmente un numero maggiore di molecole di classe II, a causa dell'associazione fra catena α paterna e catena β materna, o viceversa.

Tabella 8-1. Polimorfismo delle molecole d'istocompatibilità

<i>Locus</i>	<i>N° di alleli</i>
HLA-A	573
HLA-B	942
HLA-C	307
HLA-DRA1	2
HLA-DRB1	497
HLA-DQA1	25
HLA-DQB1	69
HLA-DPA1	16
HLA-DPB1	116

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

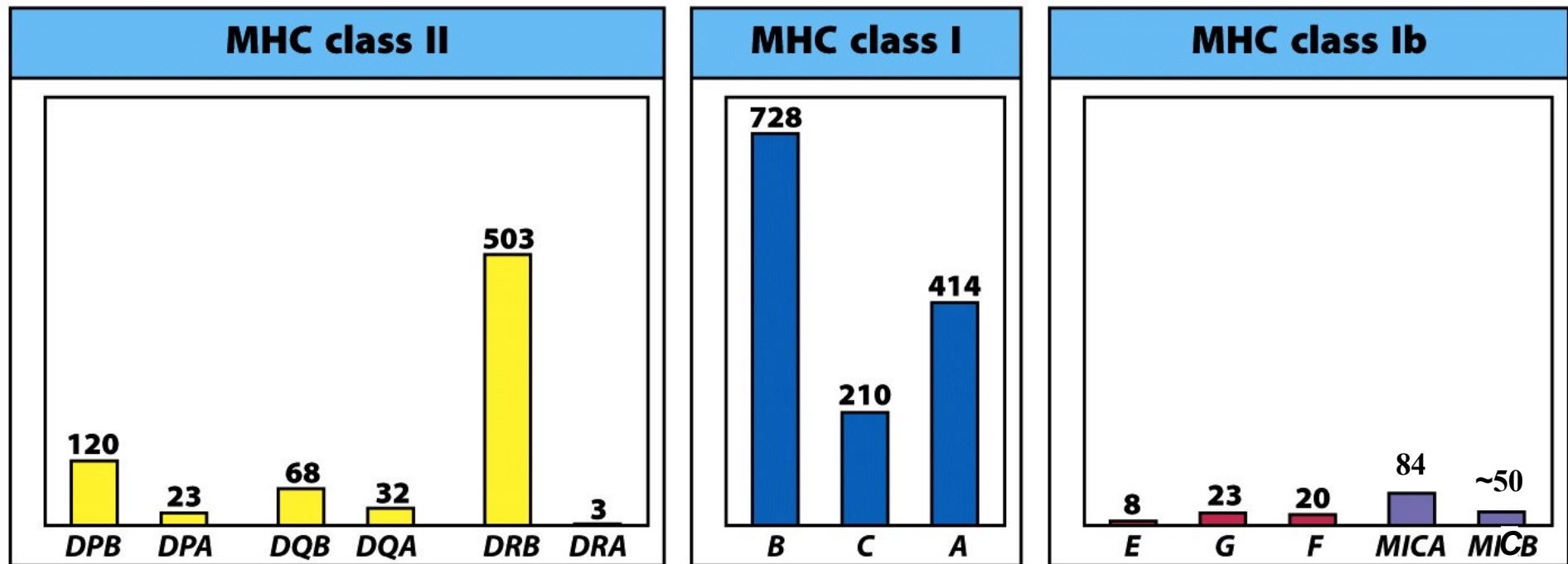
IC MICA, MICB

geni presenti sul cromosoma 6

ID la famiglia del CD1

geni presenti sul cromosoma 1

IL POLIMORFISMO ALLELICO DEI GENI MHC

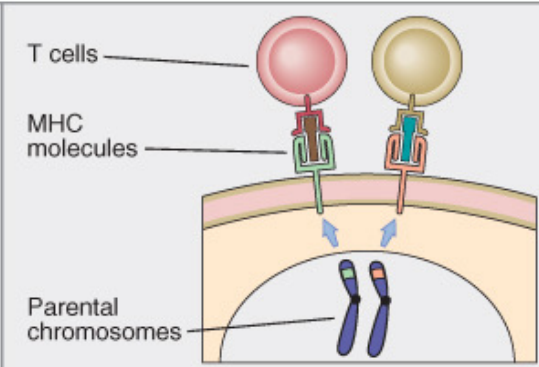
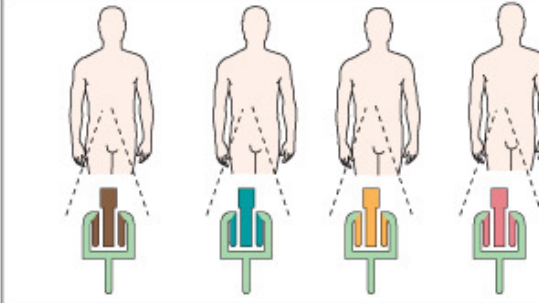
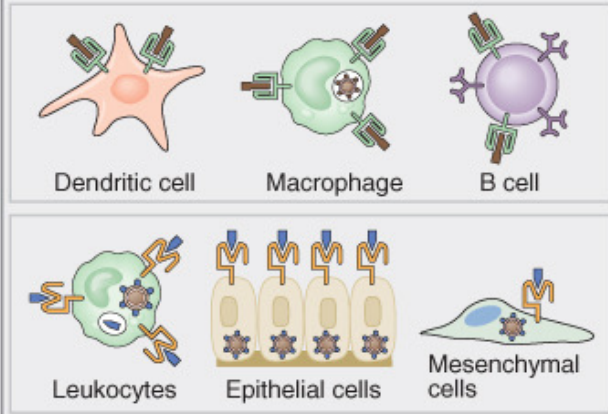


CARATTERISTICHE DEI GENI E DELLE MOLECOLE MHC

Espressione codominante

Polimorfismo allelico

Distribuzione tissutale diversa delle molecole di classe I e II

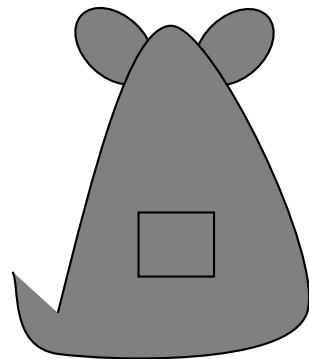
Feature	Significance	
<p>Co-dominant expression: Both parental alleles of each MHC gene are expressed</p>	<p>Increases number of different MHC molecules that can present peptides to T cells</p>	 <p>T cells</p> <p>MHC molecules</p> <p>Parental chromosomes</p>
<p>Polymorphic genes: Many different alleles 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+ helper T lymphocytes interact with dendritic cells, macrophages, B lymphocytes</p> <p>CD8+ 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>

Il concetto di istocompatibilità

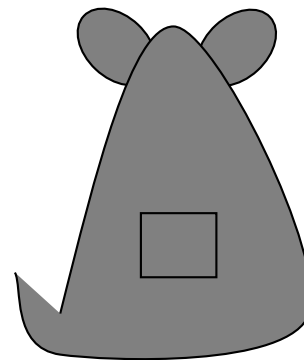
Gorer 1930-1950

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

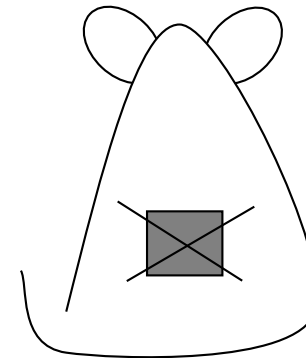
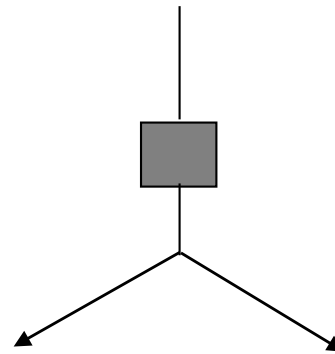
Snell (premio Nobel 1980)



ricevente singenico

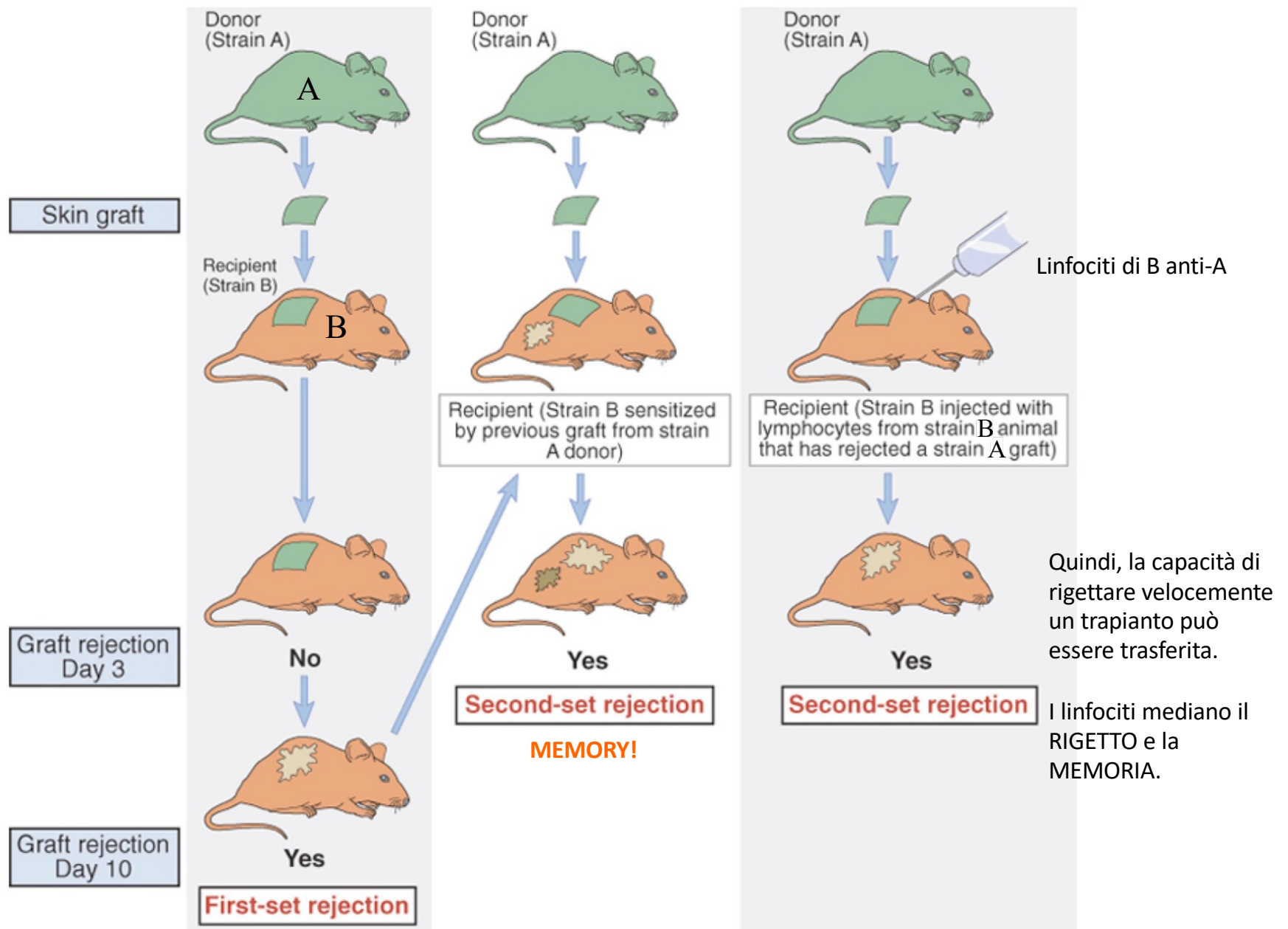


donatore



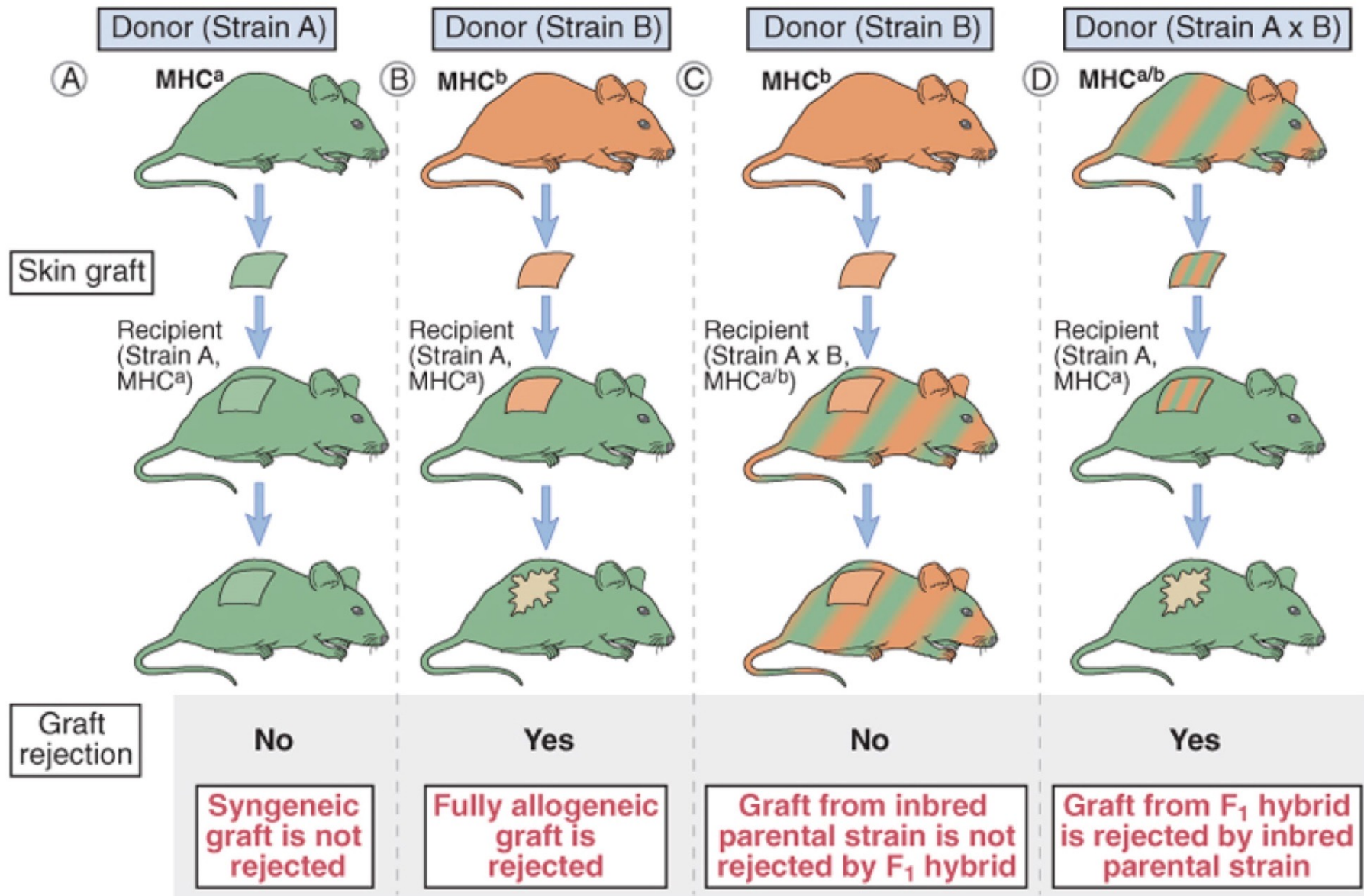
ricevente allogenico

Rigetto primario e secondario di un allotrapianto

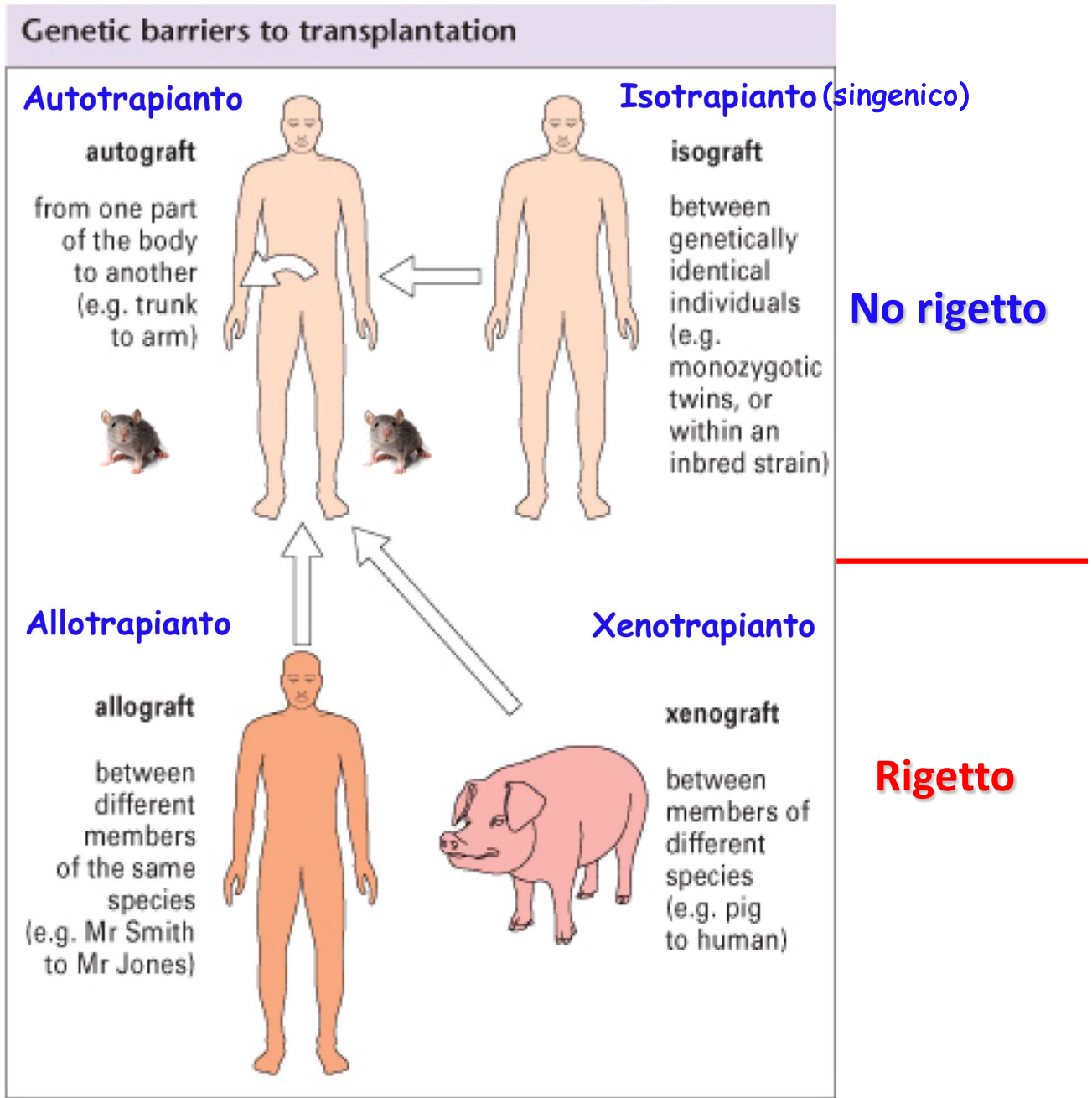


Genetica del rigetto del trapianto

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



La compatibilità genetica tra donatore e ricevente determina la presenza o meno di rigetto

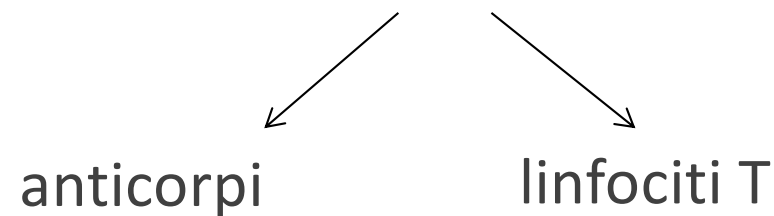


type of rejection	time frame	immune mechanism
hyperacute	(minutes -hours)	pre-existing anti-donor Abs
acute	(days-weeks)	T cell-mediated responses
chronic	(months -years)	unclear

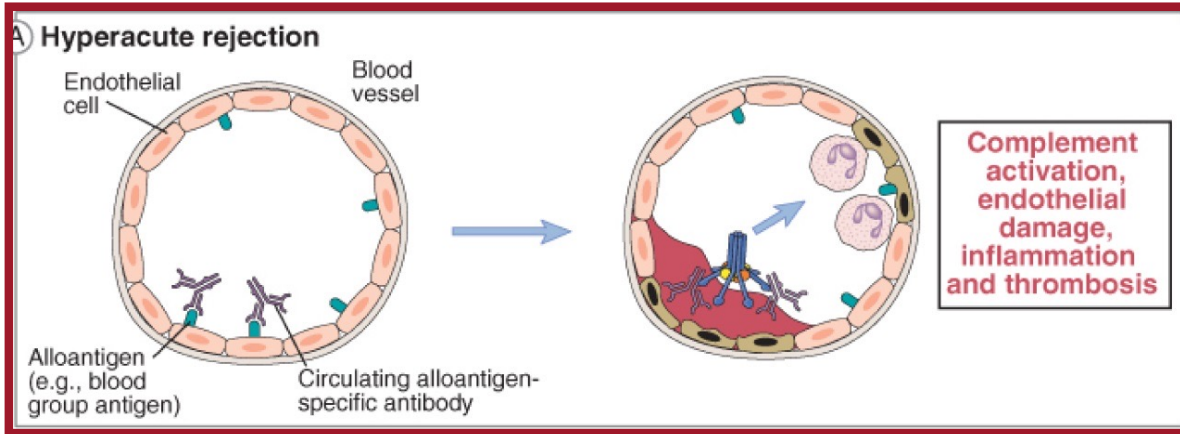
LA REAZIONE DI RIGETTO DEL TRAPIANTO E' LA PRINCIPALE COMPLICANZA DELLA PRATICA TRAPIANTOLOGICA

Se il ricevente di un allotrapianto ha il sistema immunitario perfettamente funzionante, il trapianto andrà incontro quasi inevitabilmente a qualche forma di rigetto.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA E' QUELLA PRINCIPALMENTE
RESPONSABILE DEL RIGETTO DEL TRAPIANTO

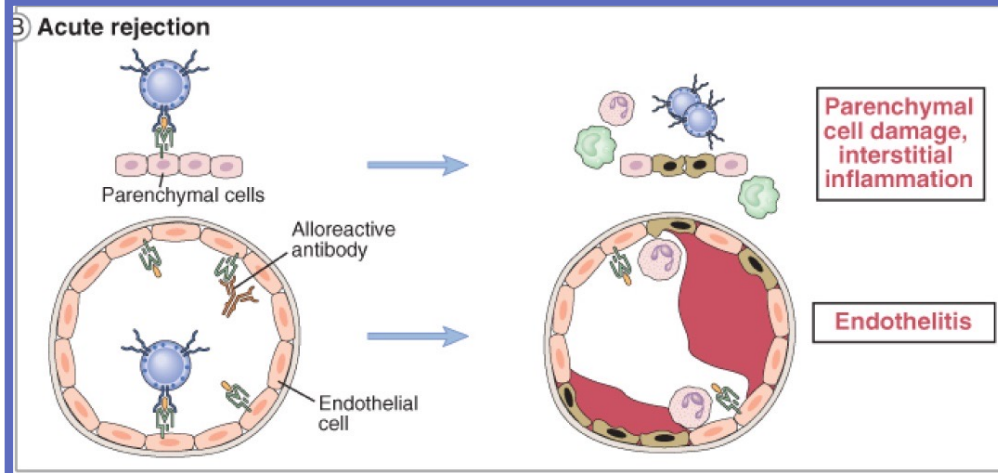


Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto



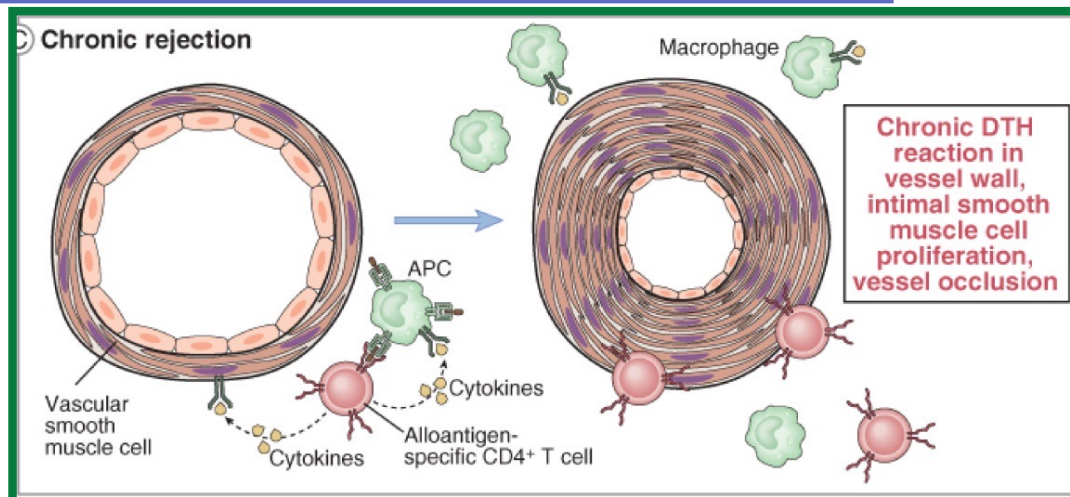
Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento



Rigetto acuto

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



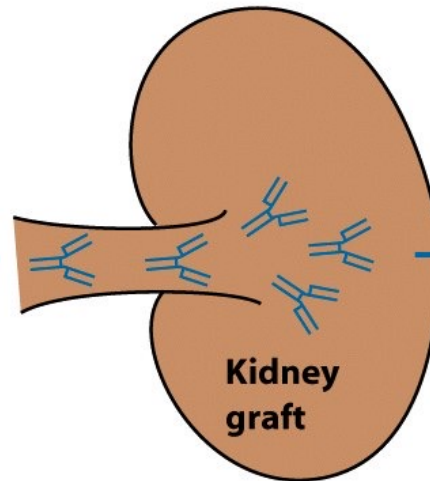
Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate DTH

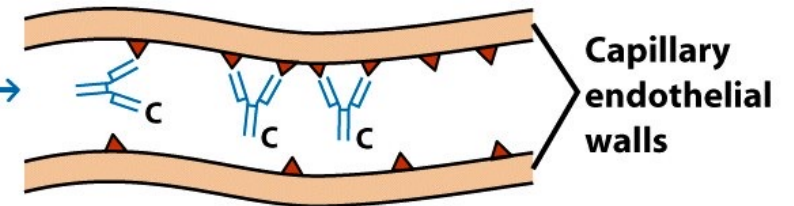
Rigetto iperacuto: rigetto vascolare

①

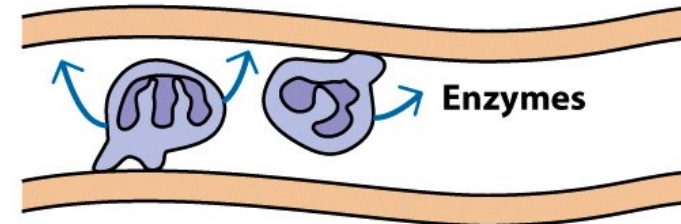
Preexisting host antibodies are carried to kidney graft



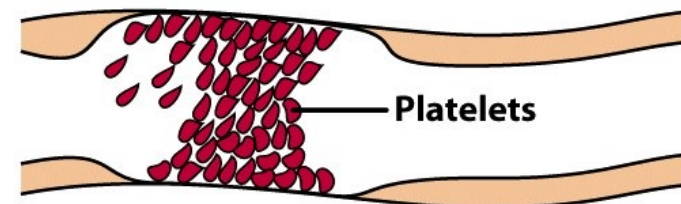
② Antibodies bind to antigens of renal capillaries and activate complement (C⁻)



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

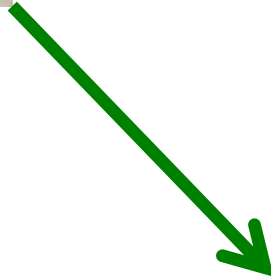
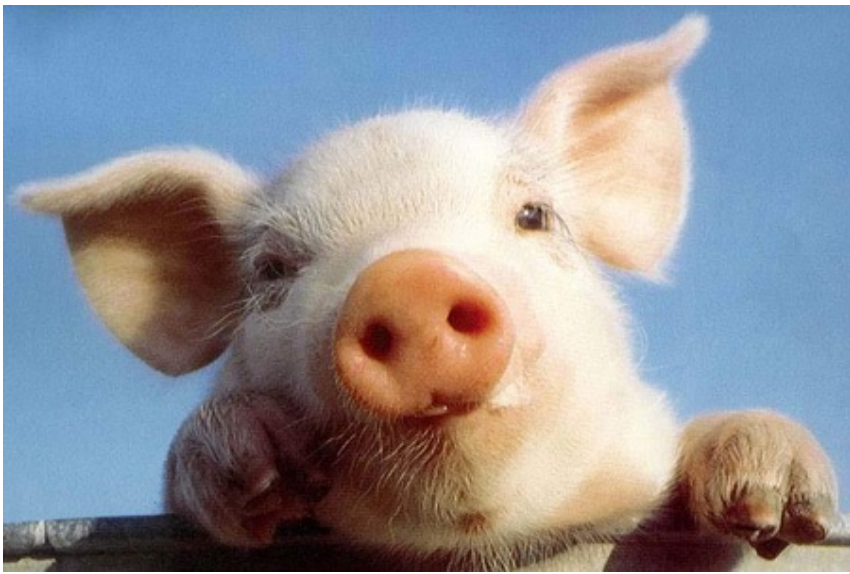


Anticorpi preformati:

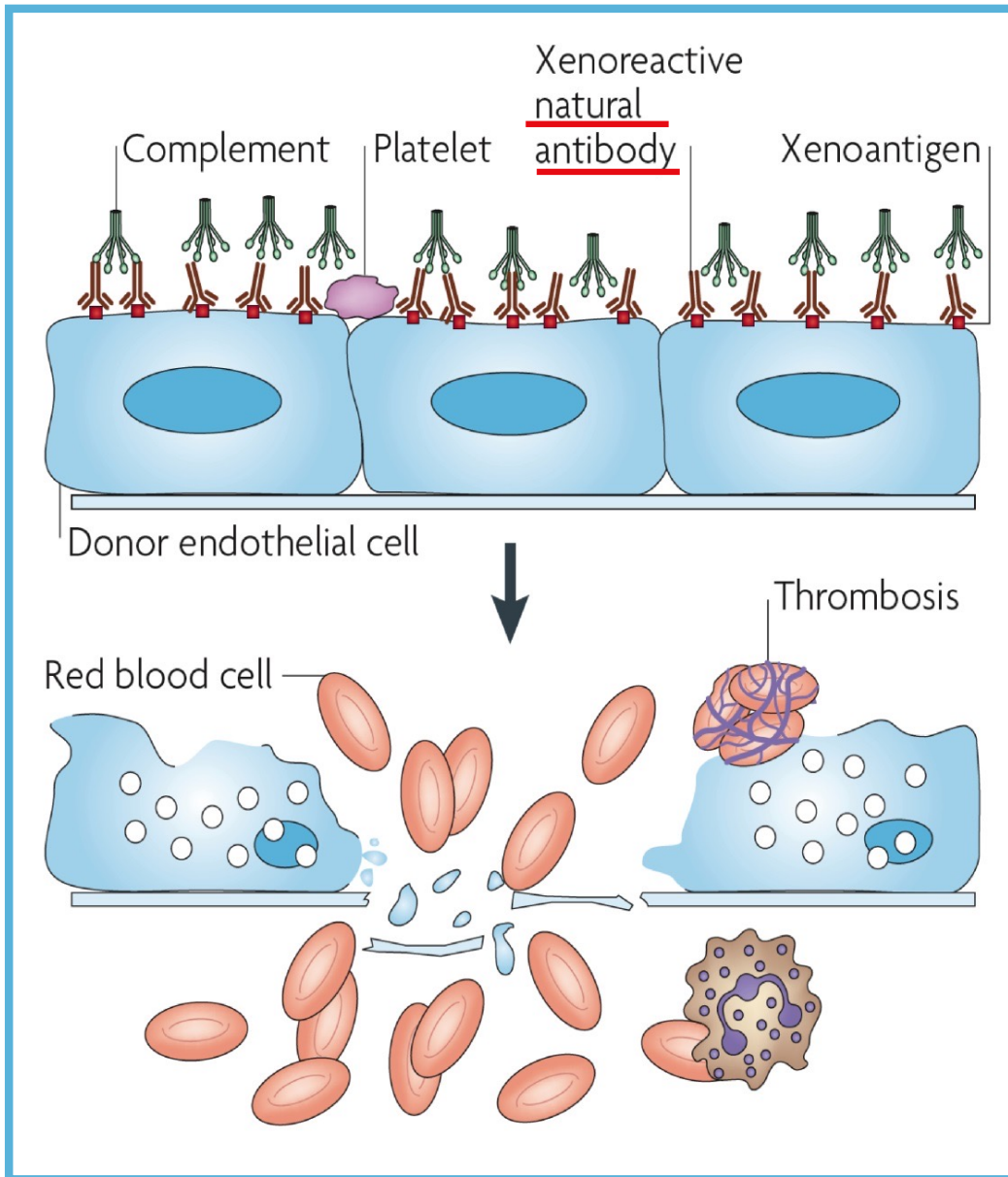
- anticorpi naturali (spec. IgM)
(determinanti ABO specie-specifici)
- anticorpi da pregressa allo-immunizzazione
(spec. IgG: trasfusioni, gravidanze, trapianti)
- **anticorpi xenoreattivi**
(es. determinanti carboidratici specie-specifici)



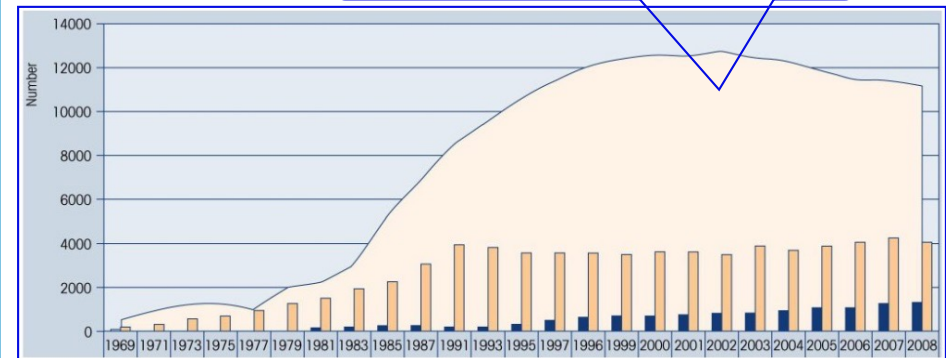
XENOTRAPIANTO



Rigetto iperacuto di xenotrapianti



Lista di pazienti in attesa per trapianto di rene



deceased donor

living donor

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

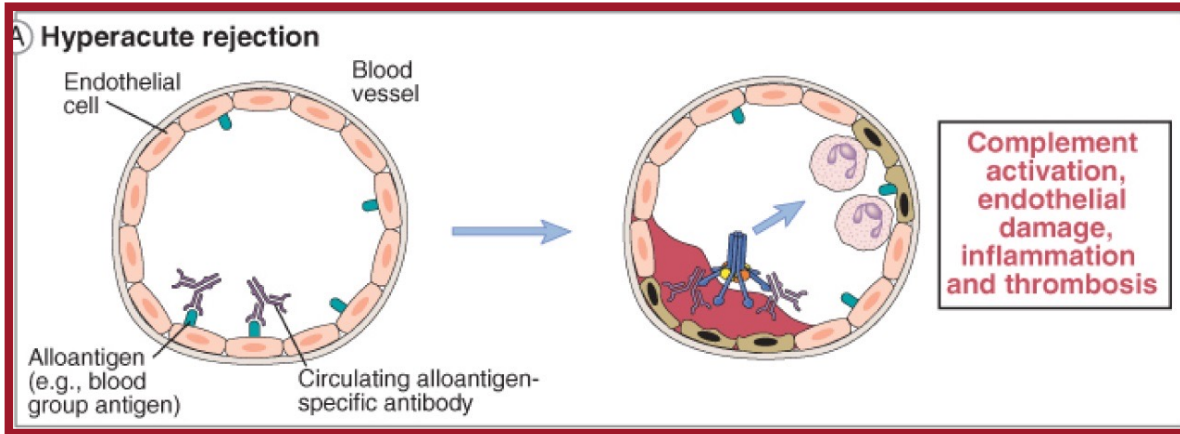
sCR1: soluble complement receptor type I

“animali umanizzati”

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

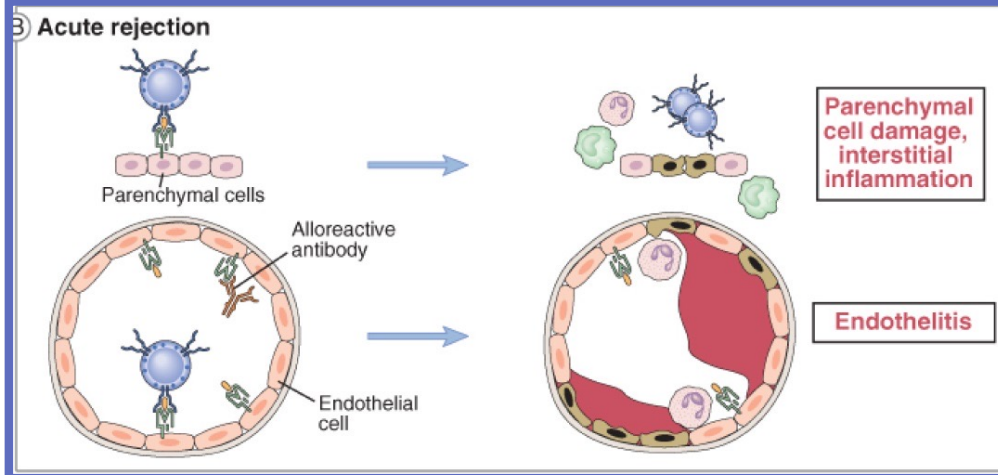
➤ Induzione della tolleranza dei linfociti B (immunosoppressione)

Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto



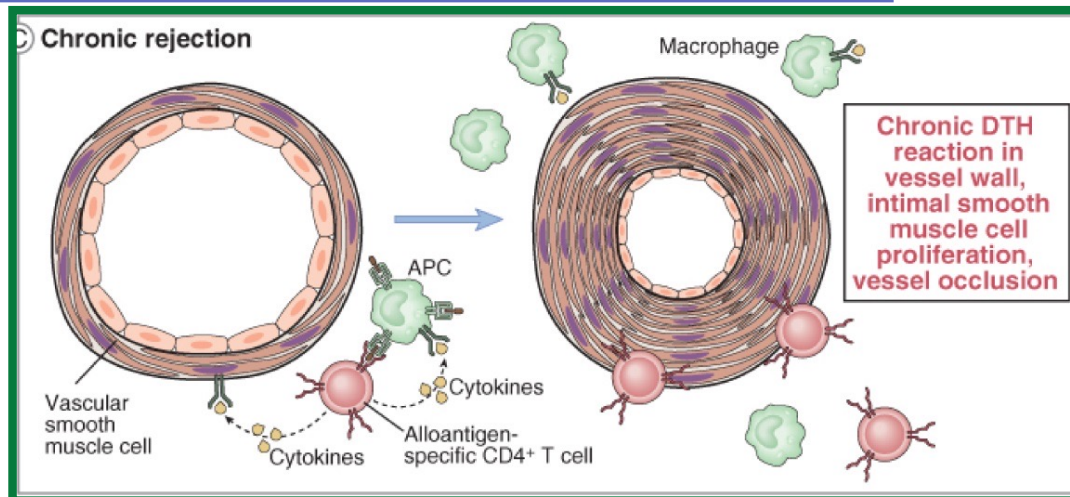
Rigetto iperacuto

- minuti-ore
- anticorpi preformati e complemento



Rigetto acuto ←

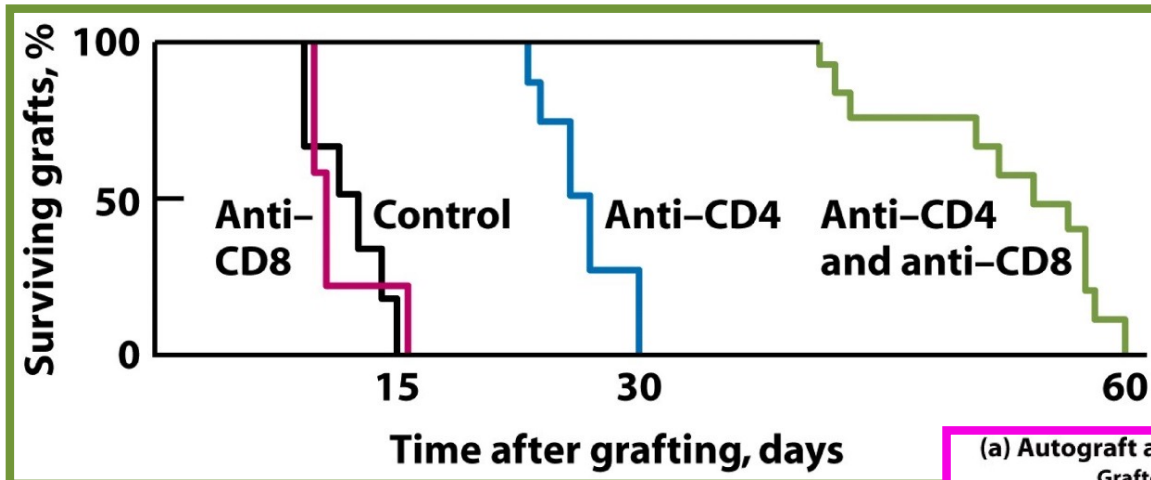
- giorni-settimane
- alloattivazione dei linfociti B e T (spec. CD8+) (risposta umorale e cellulo-mediata)



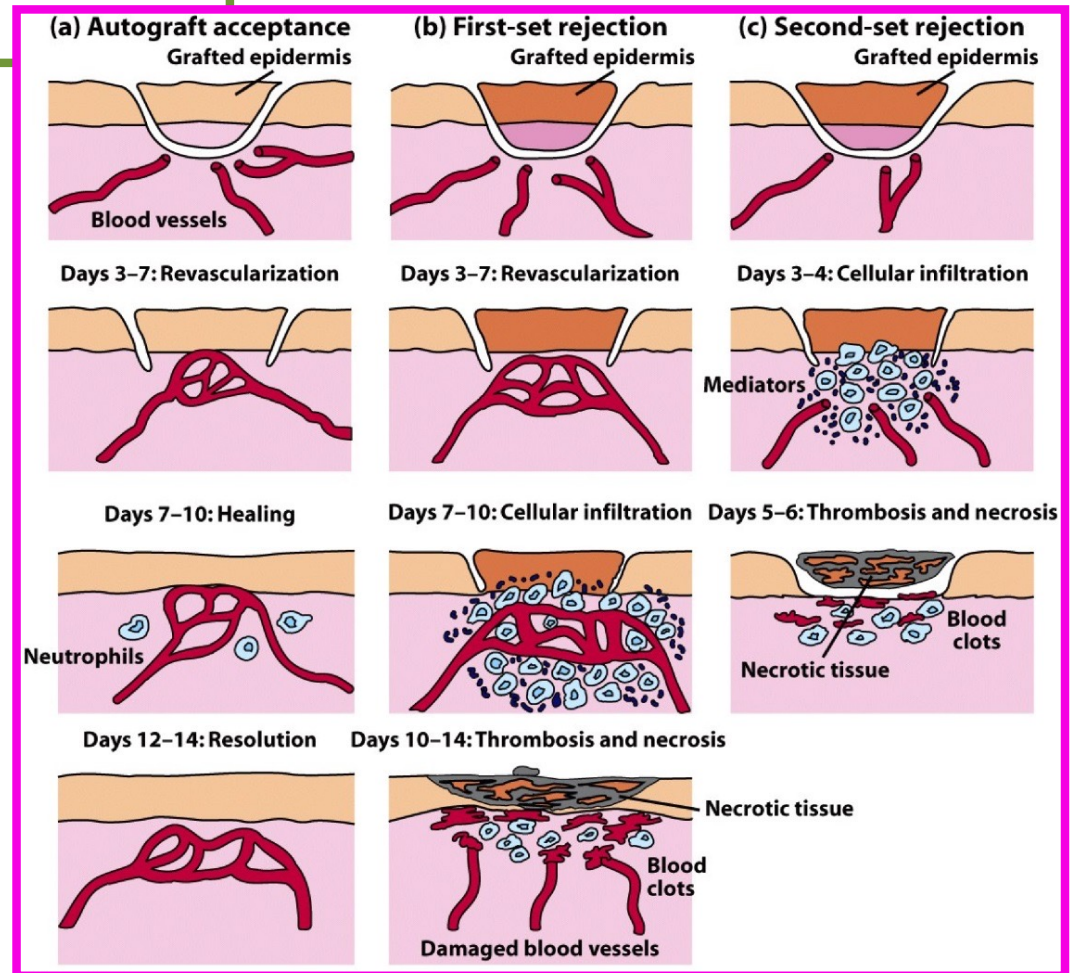
Rigetto cronico

- mesi-anni
- reazioni cellulo-mediate DTH

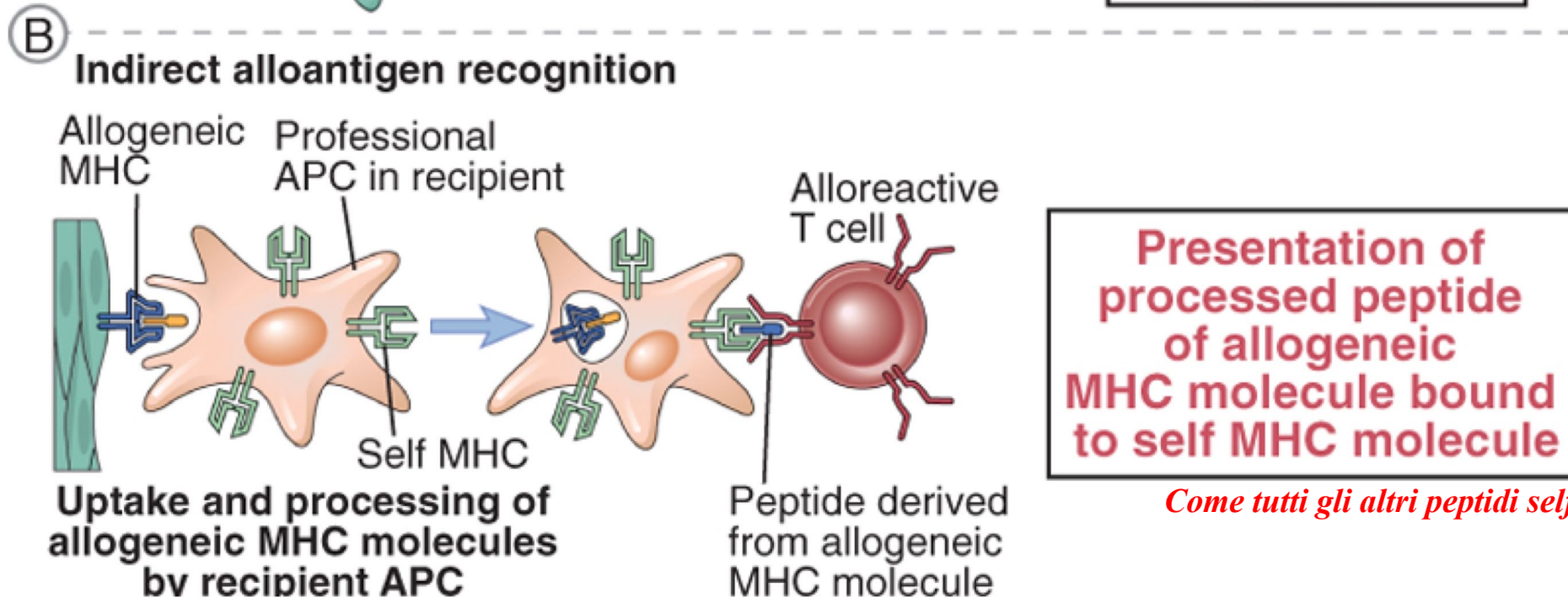
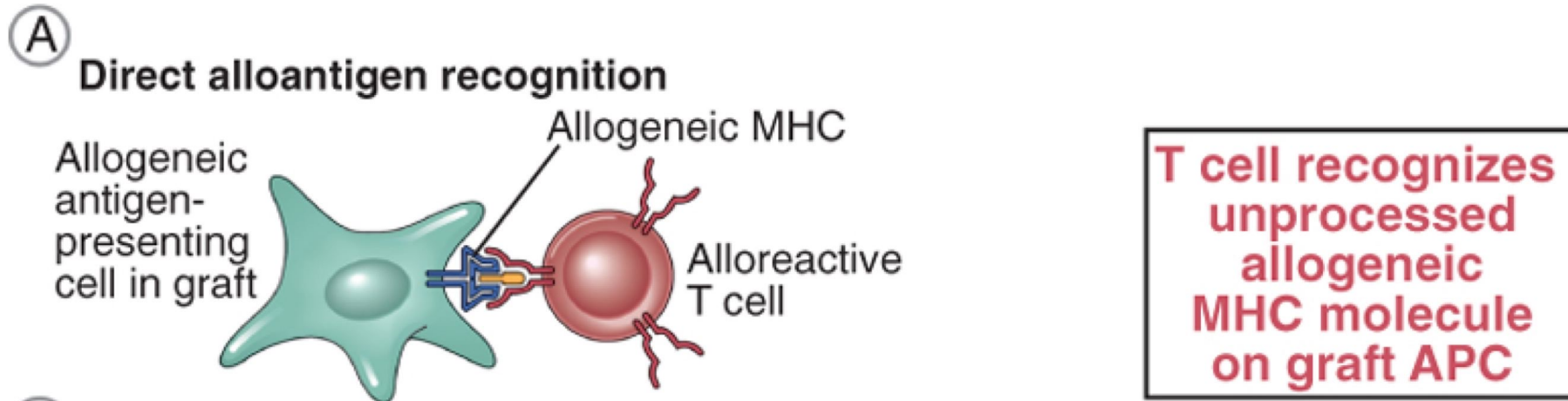
Il rigetto acuto dipende dalla risposta T-mediata



Rigetto accelerato:
la risposta della memoria!

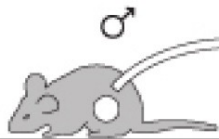

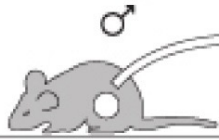

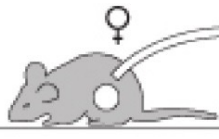





RICONOSCIMENTO DIRETTO ED INDIRETTO DI UN ALLOANTIGENE DA PARTE DEI LINFOCITI T

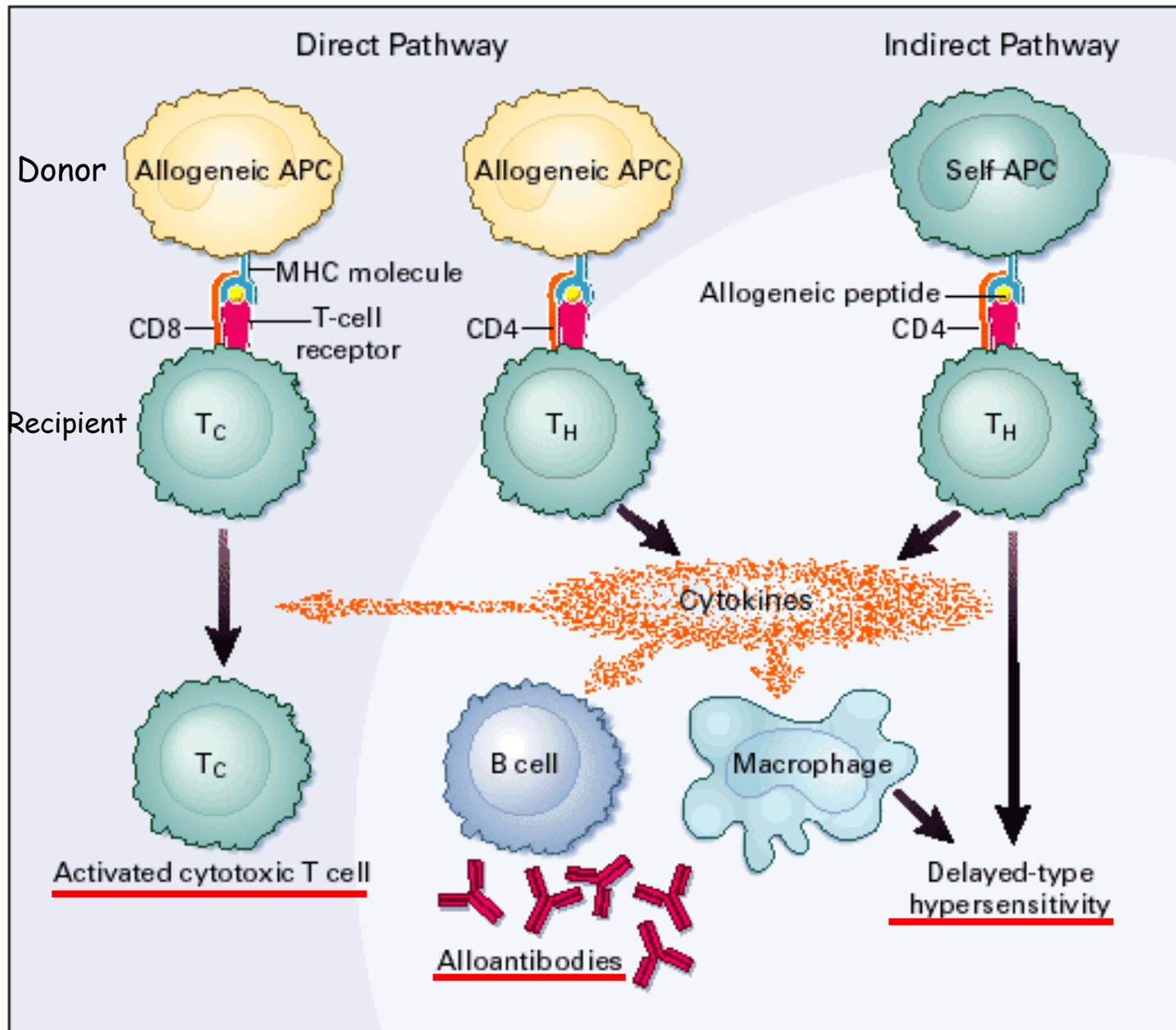


Il rigetto dei trapianti dipende anche dal riconoscimento degli antigeni minori di istocompatibilità

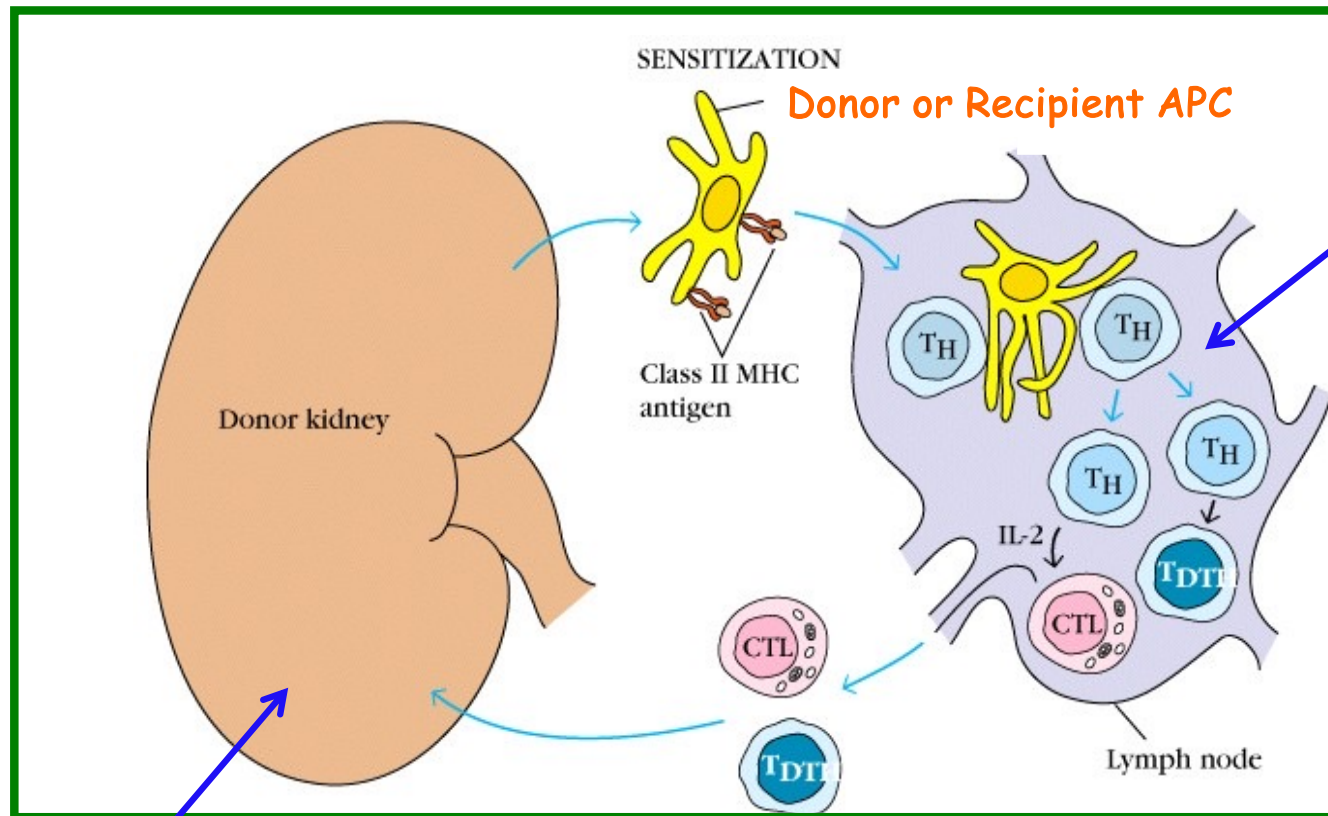
i.e: H-Y antigen, on Y chromosome, expressed in male and not in female mice

donor	recipient	outcome
		accepted
		rejected
		accepted
		accepted

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

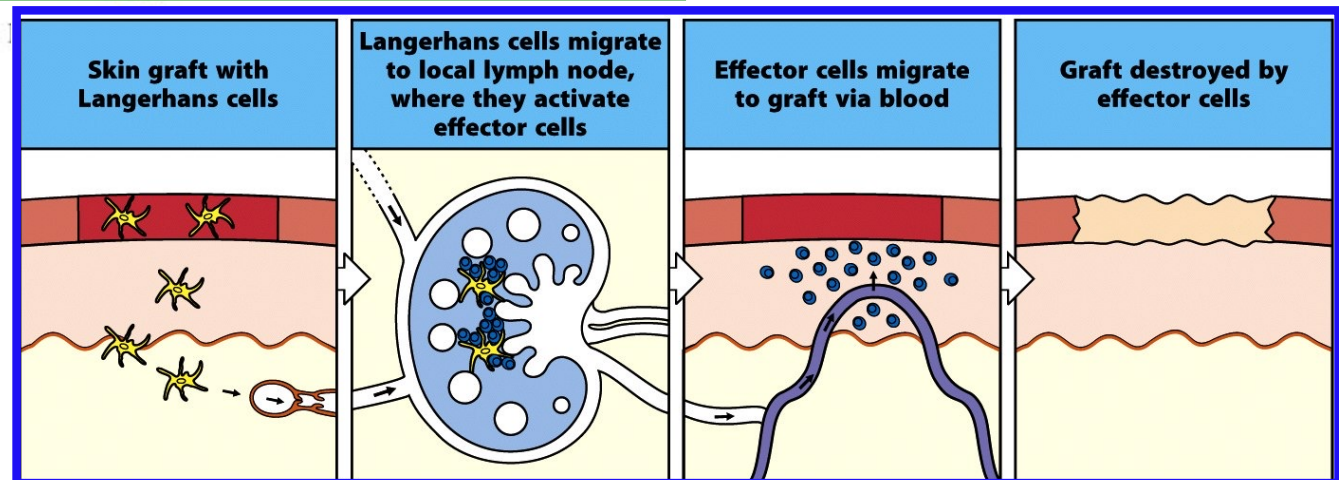


Nei linfonodi loco-regionali avviene la “sensibilizzazione” dei linfociti T del ricevente



Attivazione e proliferazione dei linfociti T mediante presentazione diretta e indiretta

Migrazione delle cellule T effettrici nell'allotrapianto e loro attivazione da parte dell'alloantigene: RIGETTO!

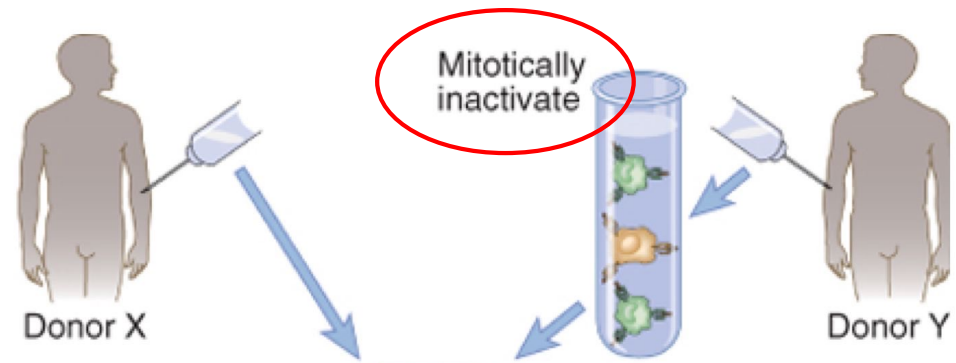


Esiste un test predittivo di rigetto di un trapianto da parte dei linfociti T?

La coltura mista leucocitaria

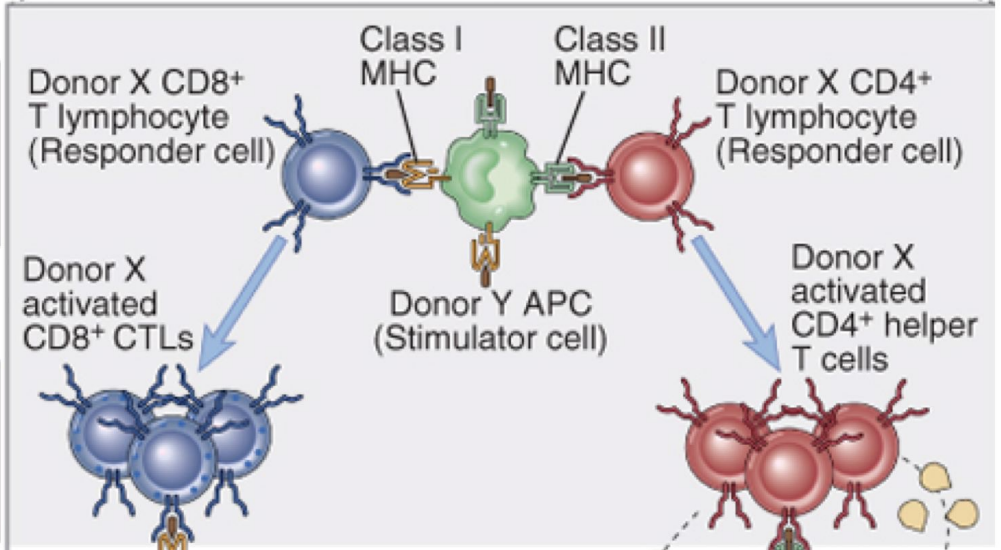
MLR

Mix blood mononuclear cells from two donors in tissue culture

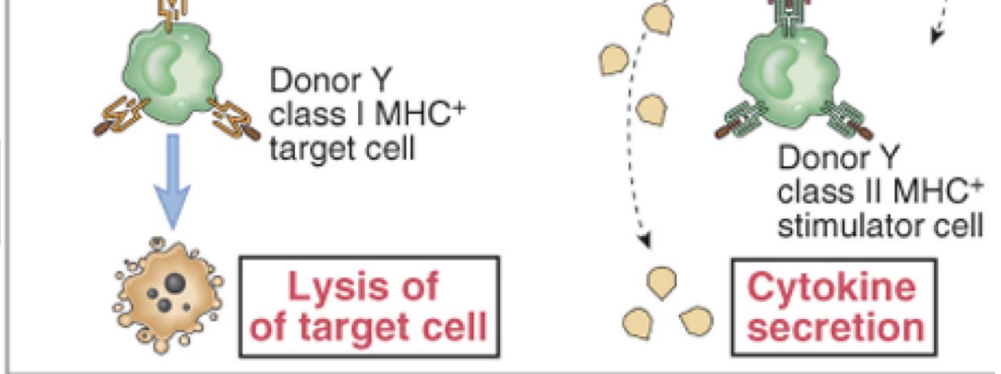


Primary MLR

Responder T cell recognition of allogeneic MHC molecules



Clonal expansion and functional differentiation of responder T cells



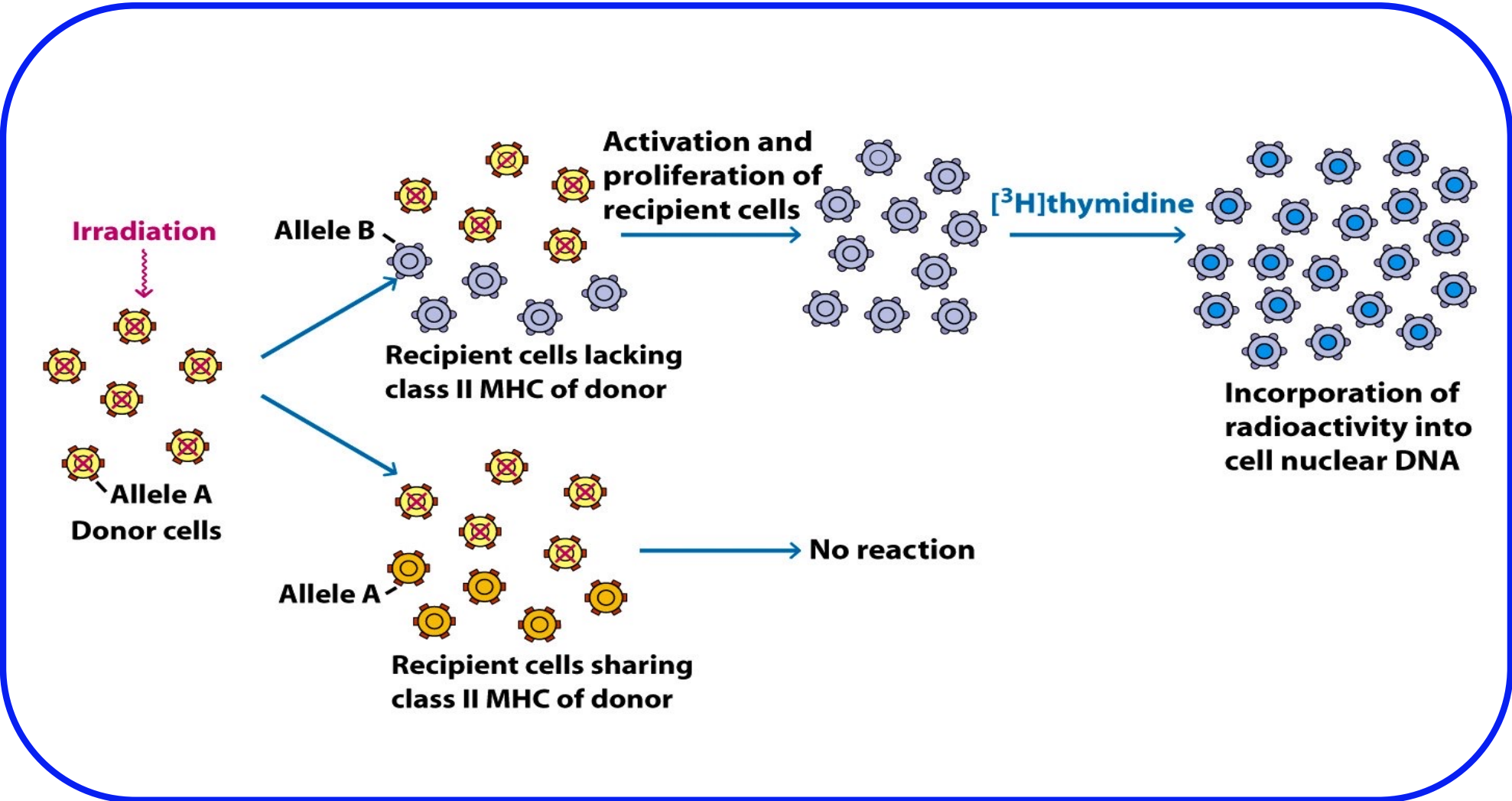
4-7 days

Effector functions of T cells

Lysis of target cell

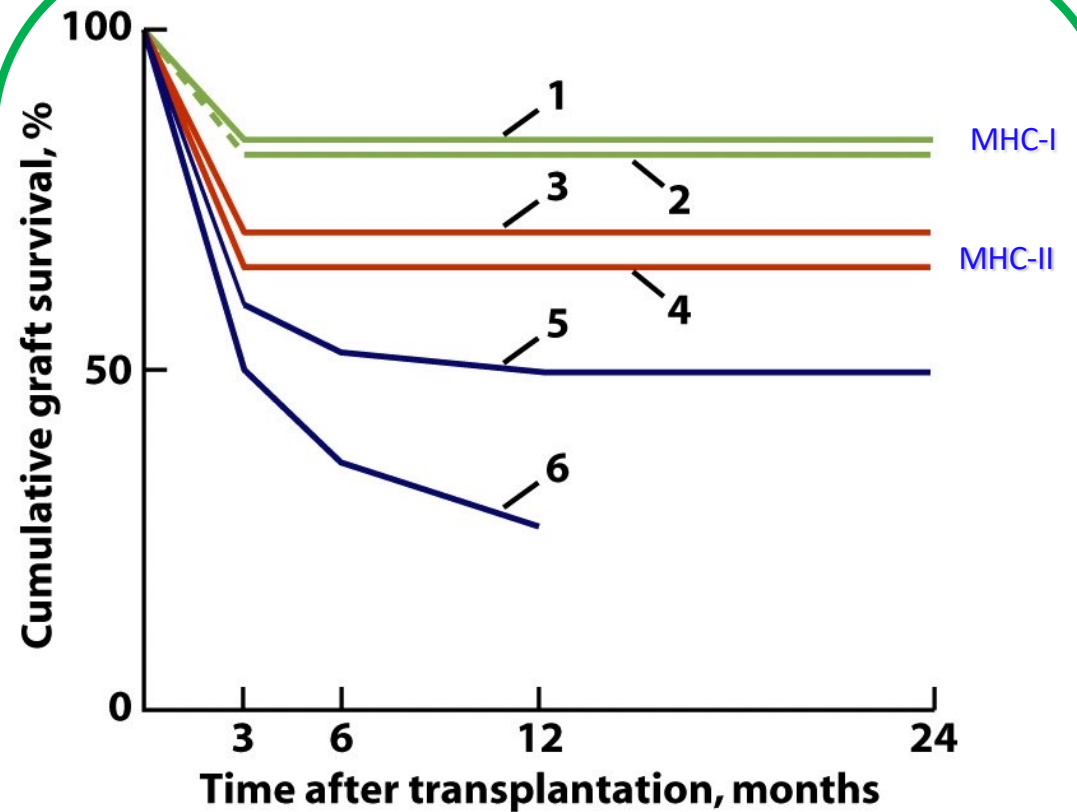
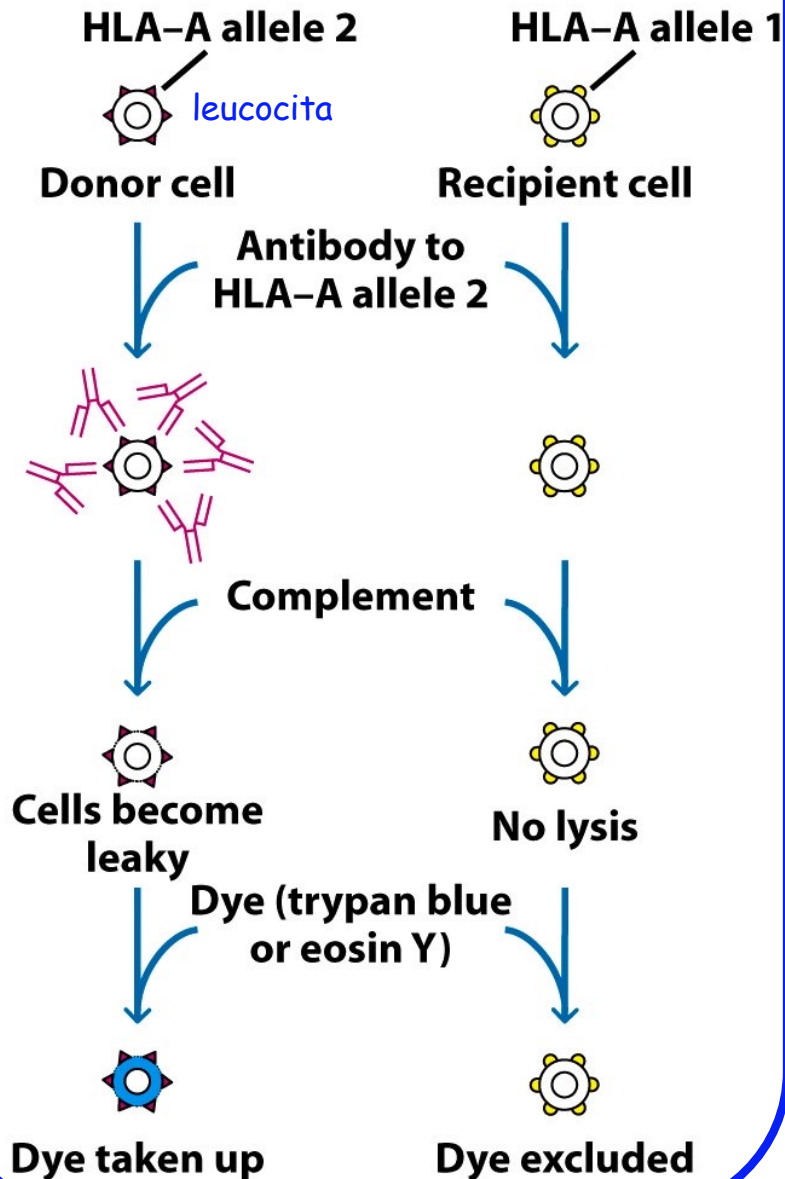
Cytokine secretion

coltura mista linfocitaria (MLR)



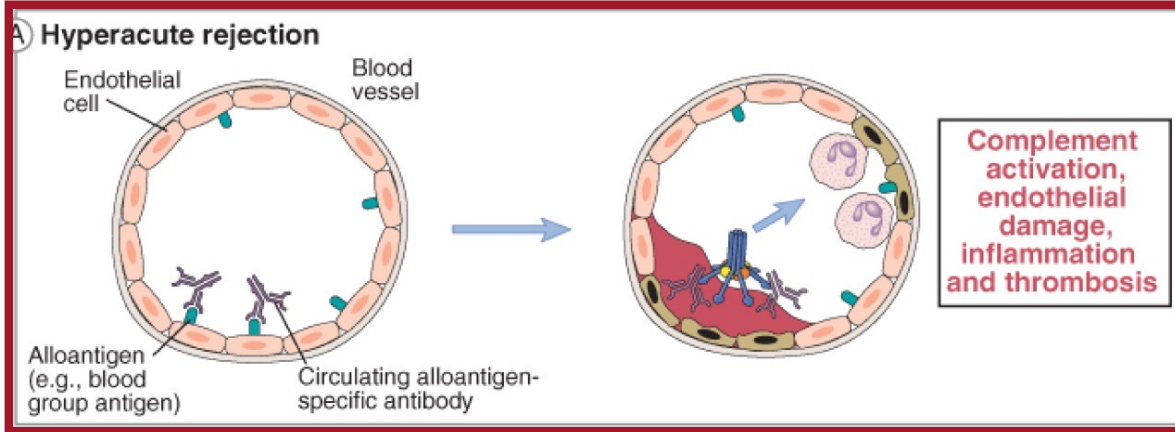
Il rigetto del trapianto è determinato dal grado di compatibilità (n.di alleli MHC diversi) e dalla classe (I vs. II) delle molecole MHC

Tipizzazione HLA classe I: lisi mediata da Ab e complemento



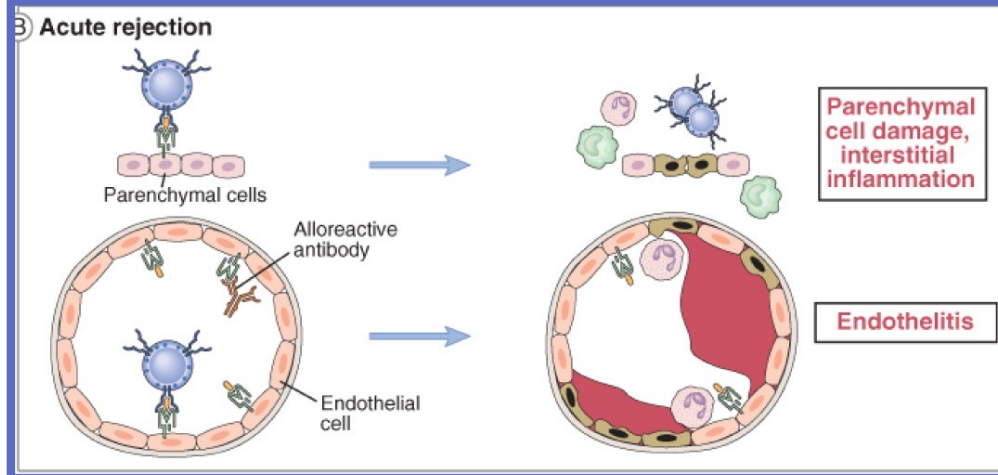
Curve no.	HLA mismatches (no.)	
	Class I	Class II
1	0	0
2	1 or 2	0
3	3 or 4	0
4	0	1 or 2
5	1 or 2	1 or 2
6	3 or 4	1 or 2

Meccanismi immunologici del rigetto del trapianto



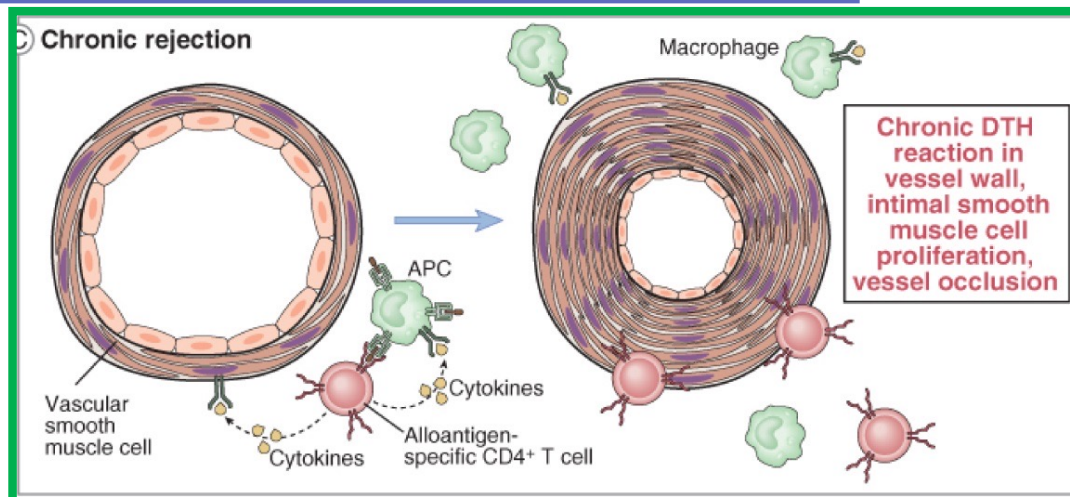
Rigetto iperacuto

- 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



Rigetto cronico

50% dei trapianti

Sopravvivenza a 10 anni (rene): ~60%

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

Cuore: iperplasia intimale e fibrosi vascolare

Polmoni: bronchiolite obliterante

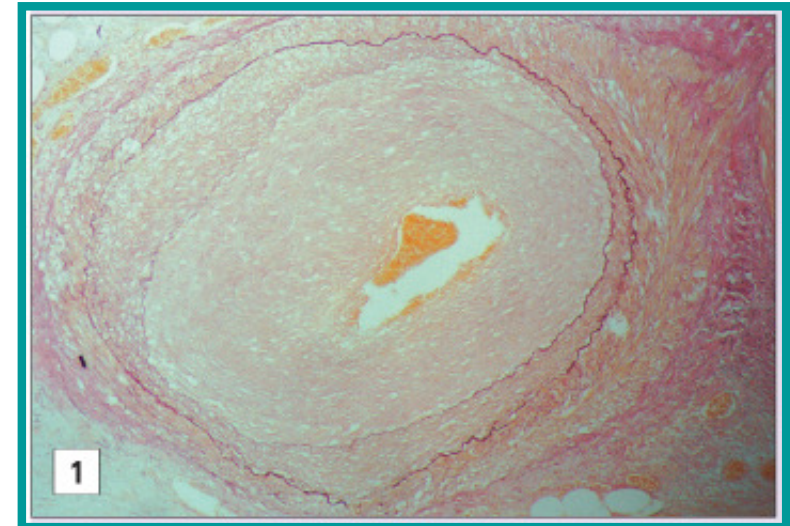


vasculopatia cronica dell'allotrapianto
OCCLUSIONE ARTERIE - ISCHEMIA

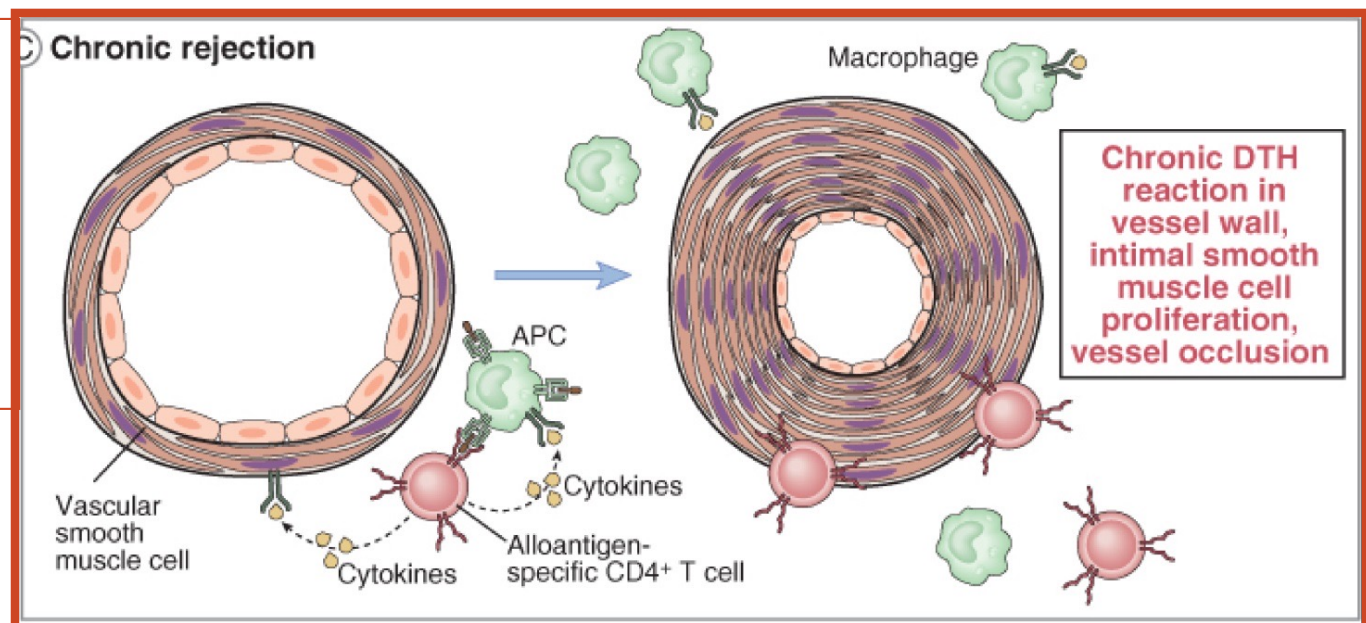
Fattori immunologici e non (denervazione, ischemia, iperlipemia, ipertensione, terapia immunosoppressiva)

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>							
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

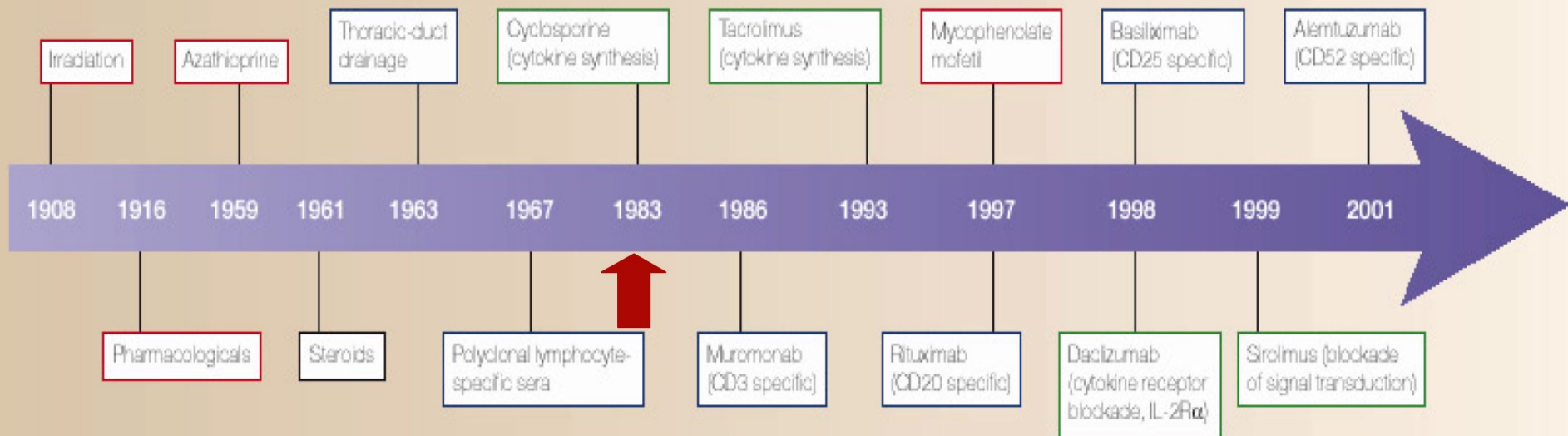


Chronic rejection is characterized by parenchymal fibrosis and vessel occlusion (smooth muscle cell proliferation)



LA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA NEI TRAPIANTI

Timeline | **The development of immunosuppressive agents for transplantation**

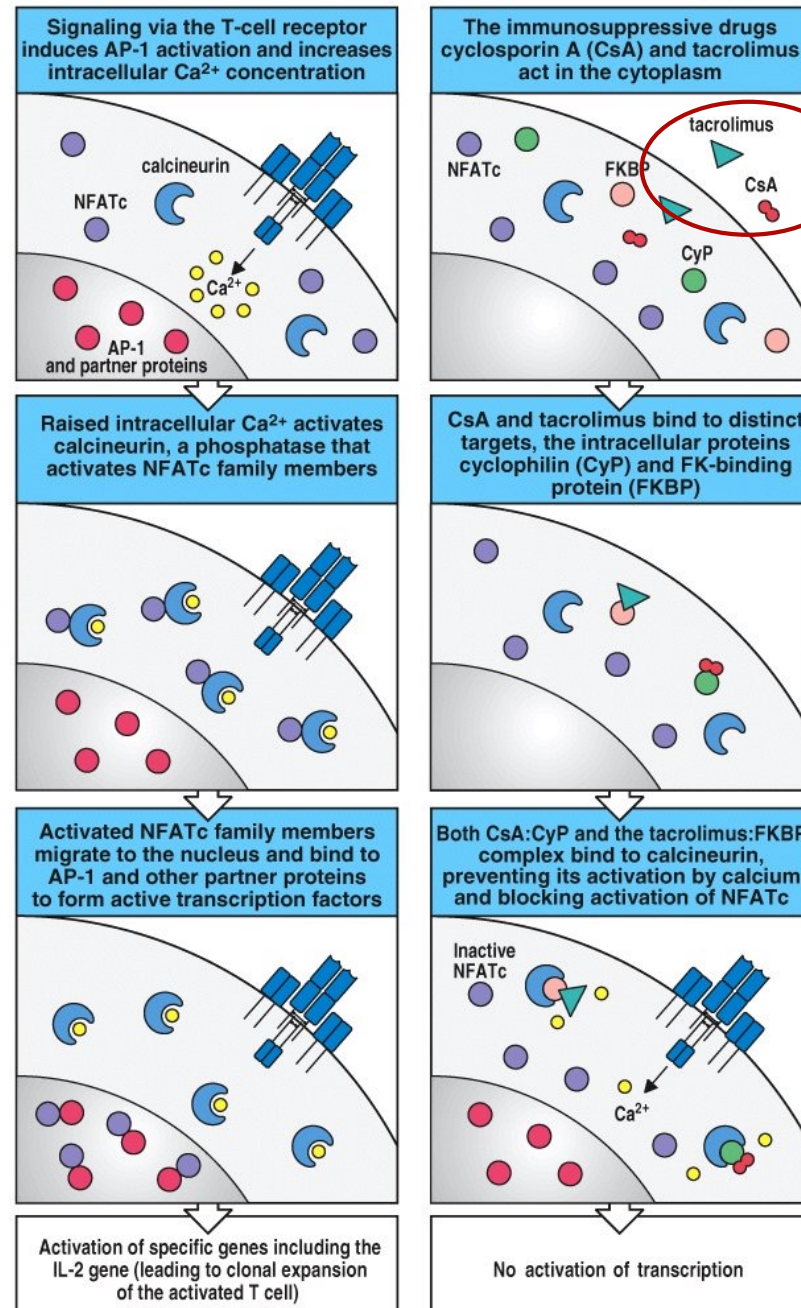


There have been four stages in the development of immunosuppressive strategies: stage 1: anti-proliferative agents (red), stage 2: steroid therapy (black), stage 3: lymphocyte depletion/modulation (blue) and stage 4: disruption of cytokines (green).

Immunosoppressione

1. Inibitori dell' attivazione dei linfociti T (**CsA, tacrolimus/FK506**)
2. Inibitori della proliferazione (rapamicina/sirolimus, via IL-2R)
3. Antimetaboliti (azatioprina, mofetil micofenolato/MMF)
4. Anticorpi (anti-CD3/OKT3; anti-IL2R/CD25; anti-CD20)
5. Blocco molecole costimolatorie (CTLA-4Ig; anti-CD40L)
6. Anti-infiammatori (anti-TNF; anti-IL-1)
7. Inibitori della migrazione (anti-S1P/FTY720; anti-integrine)

Ciclosporina A e Tacrolimus (FK506) interferiscono con l'attivazione trascrizionale indotta da calcineurina



Immunological effects of cyclosporin A and tacrolimus

Cell type	Effects
T lymphocyte	<ul style="list-style-type: none">Reduced expression of IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF-αReduced proliferation following decreased IL-2 productionReduced Ca²⁺-dependent exocytosis of granule-associated serine esterasesInhibition of antigen-driven apoptosis
B lymphocyte	<ul style="list-style-type: none">Inhibition of proliferation secondary to reduced cytokine production by T lymphocytesInhibition of proliferation following ligation of surface immunoglobulinInduction of apoptosis following B-cell activation
Granulocyte	<ul style="list-style-type: none">Reduced Ca²⁺-dependent exocytosis of granule-associated serine esterases

Interference with CD28-B7 interaction prevents allograft rejection

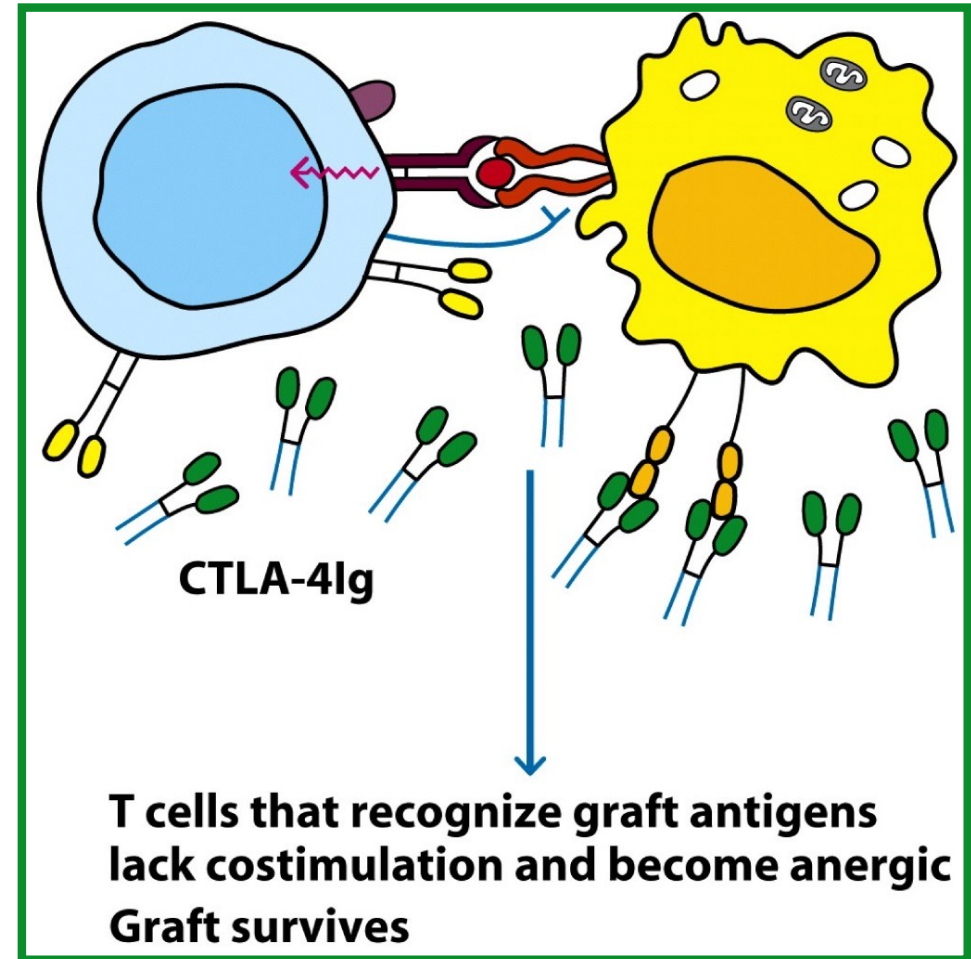
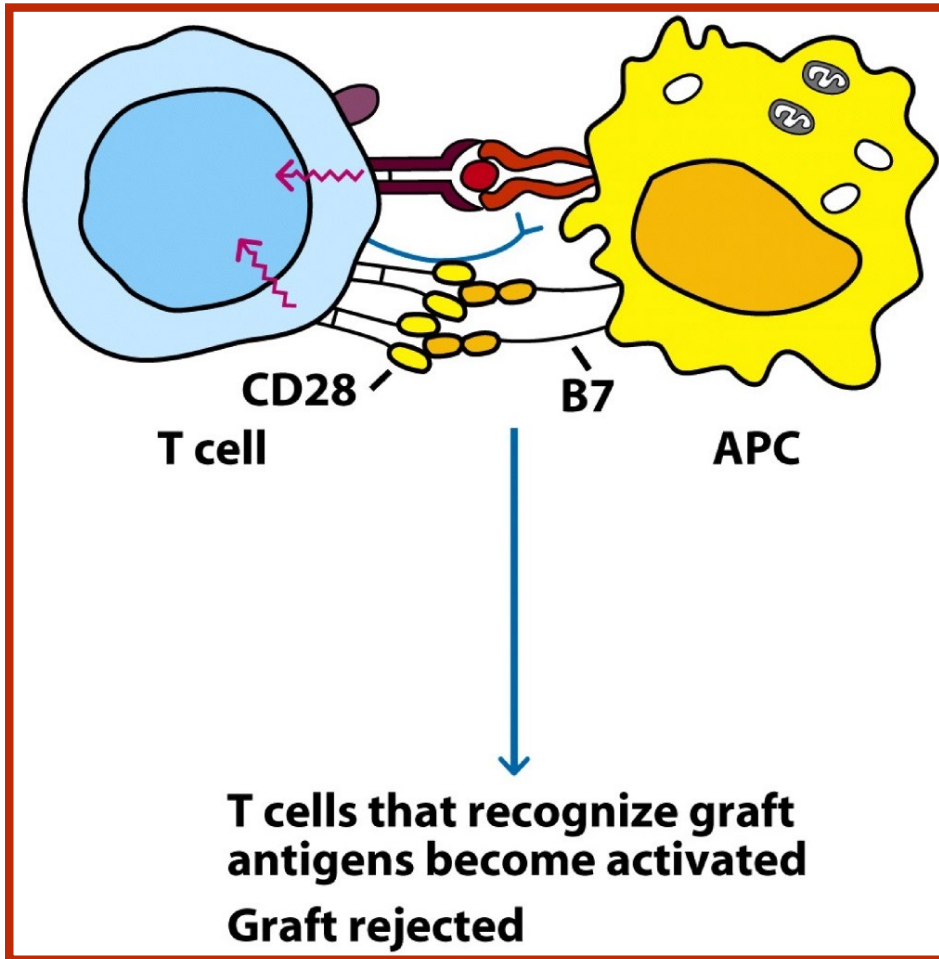


Table 1 | **Immunosuppressive agents**

Immunosuppressive drug	Mechanism of immunosuppressive action	Cell target (molecule)	References
Pharmacologicals			
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 κ 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 κ B and cytokine-driven G _s 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
Antibodies (<i>farmaci biologici</i>)			
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 α ; 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 κ B, inhibitor of nuclear factor- κ B, IL, interleukin; NFAT, nuclear factor of activated T cells; R, receptor.

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

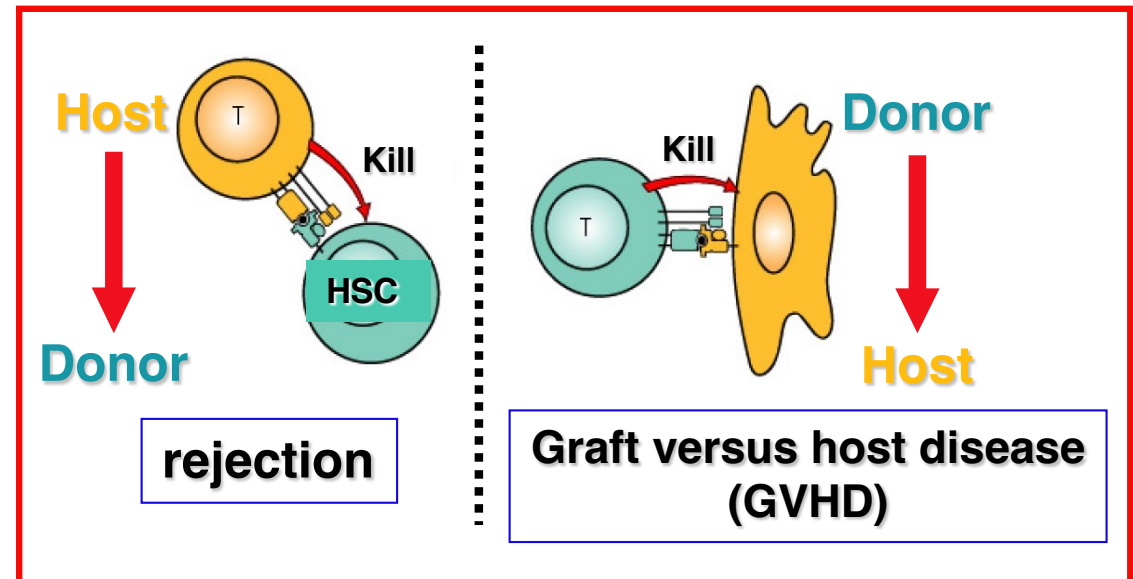
❖ Hemoglobinopathies

❖ Metabolic disorders

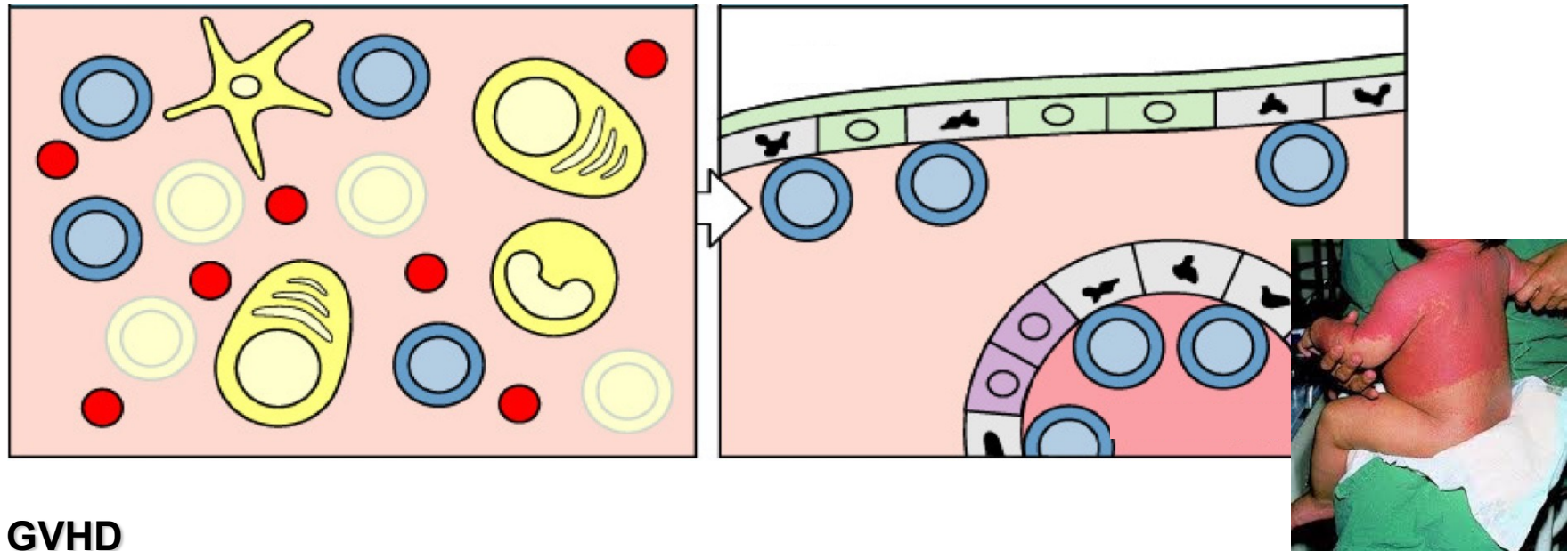
Fattori critici nel trapianto di midollo

Conditions for GVHD

- Immunocompetent graft (includes **mature T cells**)
- Host that is unable to reject the graft (**immunocompromised**)
- **Histoincompatibility** between donor and recipient (at HLA, but also at minor histocompatibility antigens)



Donor mature T cells recognize recipient antigens and attack recipient tissues



- **Acute GVHD**

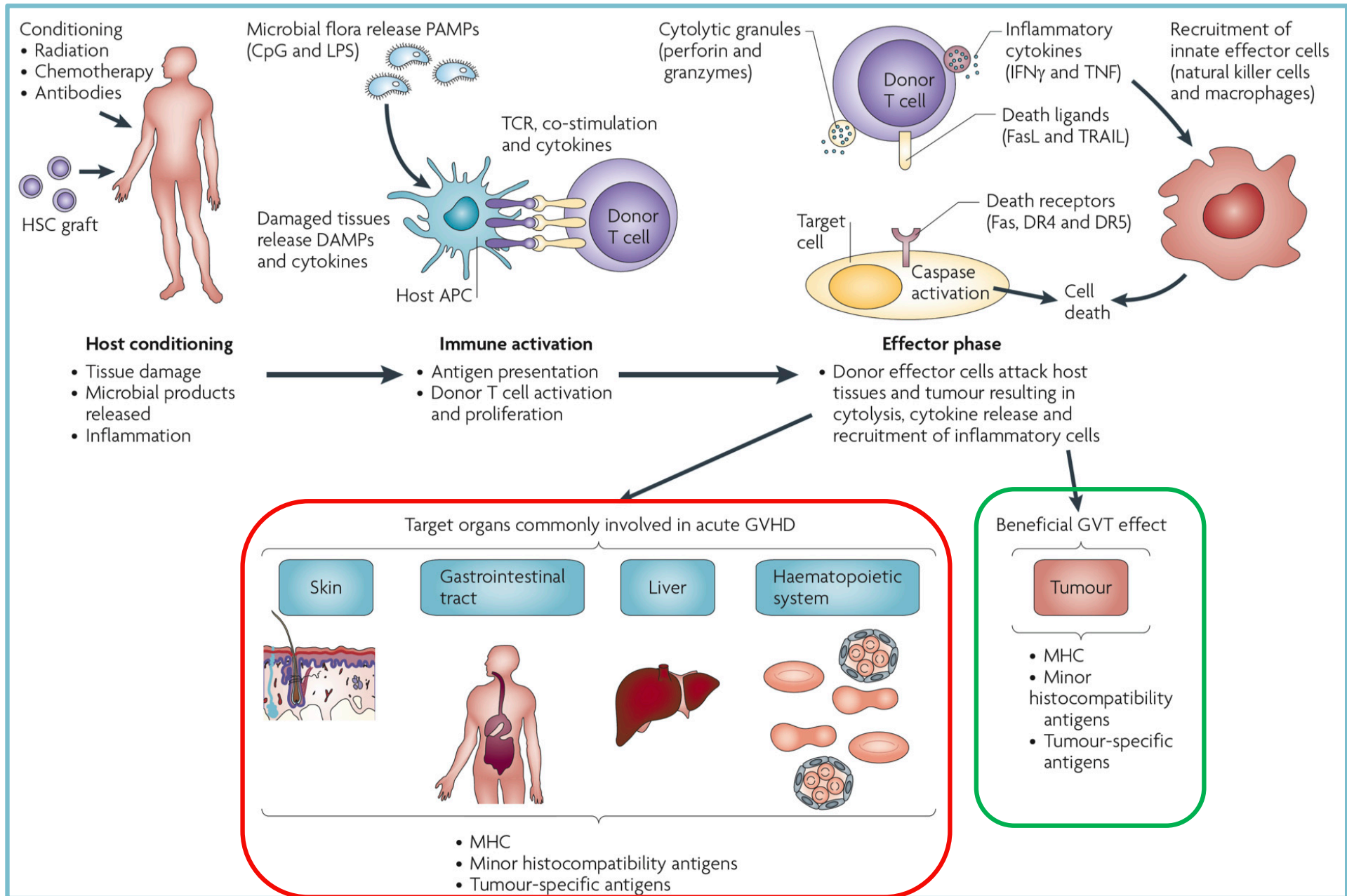
- T cells attack skin, mucosal epithelia (biliary ducts, GI tract, lungs)
- Distinctive syndrome of dermatitis, hepatitis and enteritis
- Occurs within 100 days of allogeneic HCT
- Incidence: 15-80%

- **Chronic GVHD**

- Pleiotropic syndrome that develops after day 100
- Fibrosis and atrophy
- Incidence: 10-70%

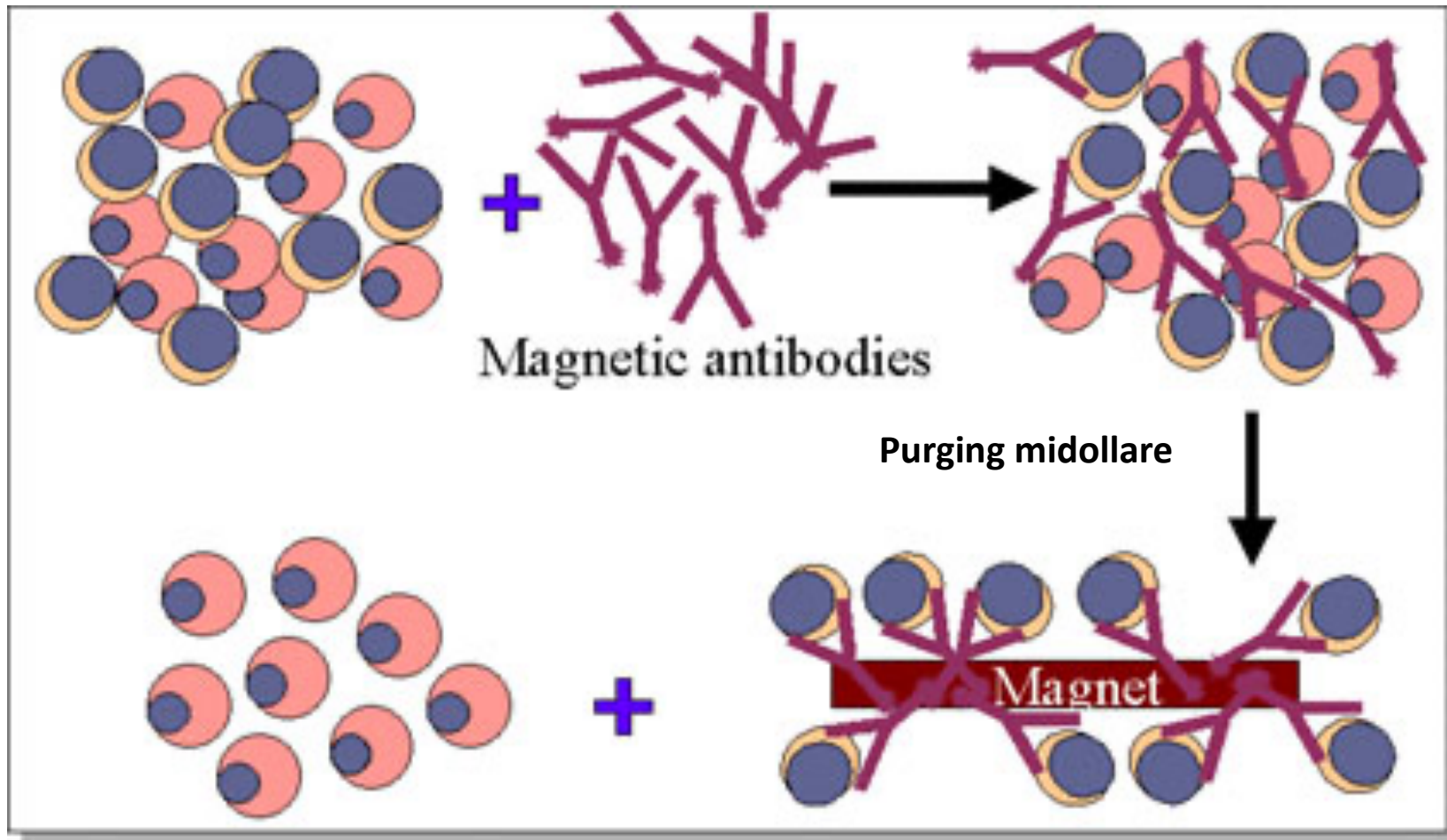
E' la principale complicanza del trapianto di midollo osseo!

Pathophysiology of GVHD and GVT effects



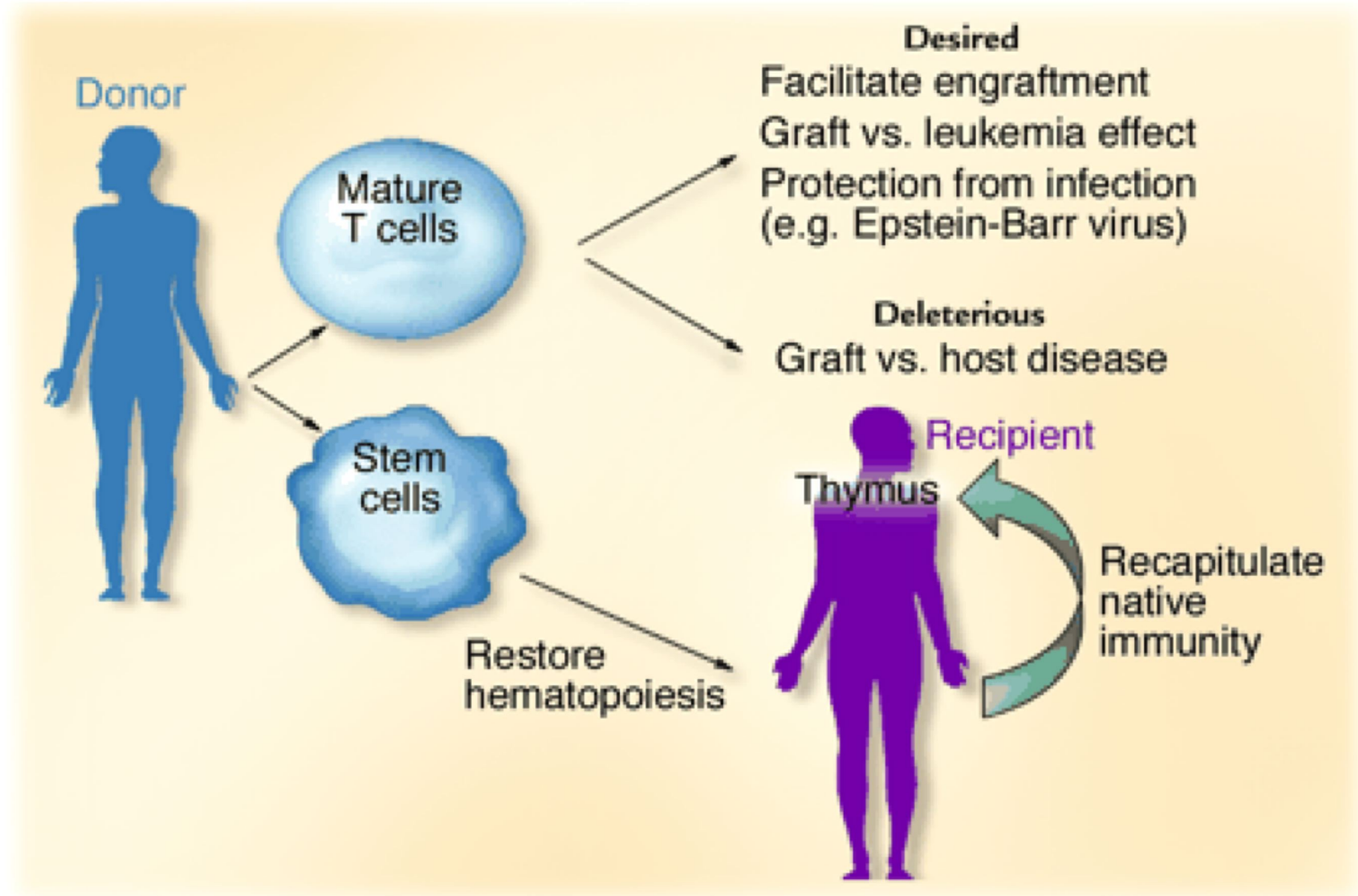
GVL (graft versus leukemia), **GVT** (graft versus tumour) and **GVHD** (graft versus host) are induced under the same conditions!

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

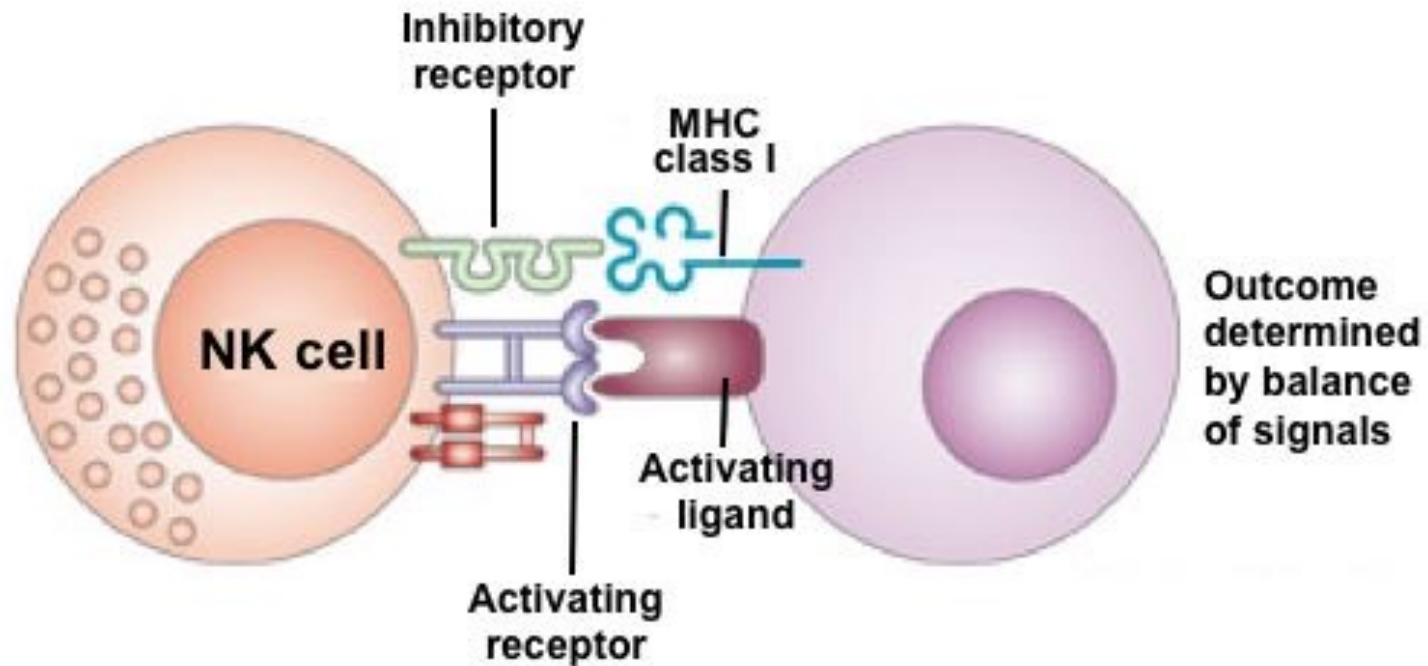


...peggiora l' attecchimento e aumenta l' incidenza di recidive!!!

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



NK CELL RESPONSES ARE REGULATED BY THE INTEGRATION OF SIGNALS FROM ACTIVATING AND INHIBITORY RECEPTORS

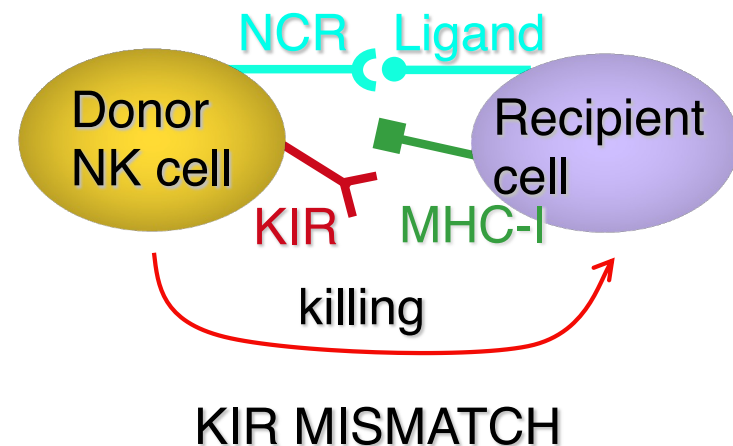
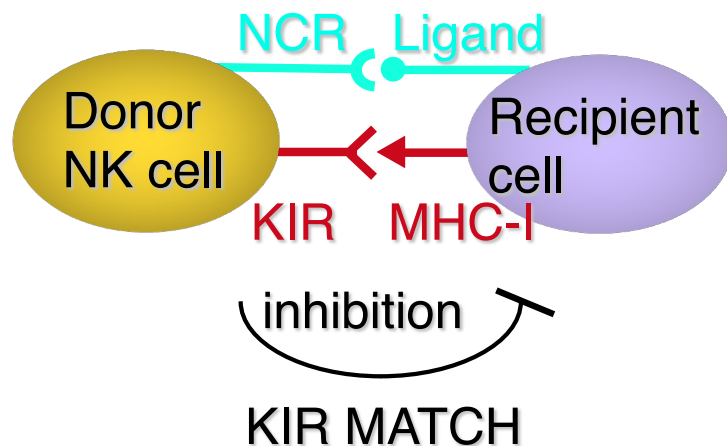


KIR ligand incompatibility affects the outcome of haplotype-mismatched BM transplant in leukaemic patients

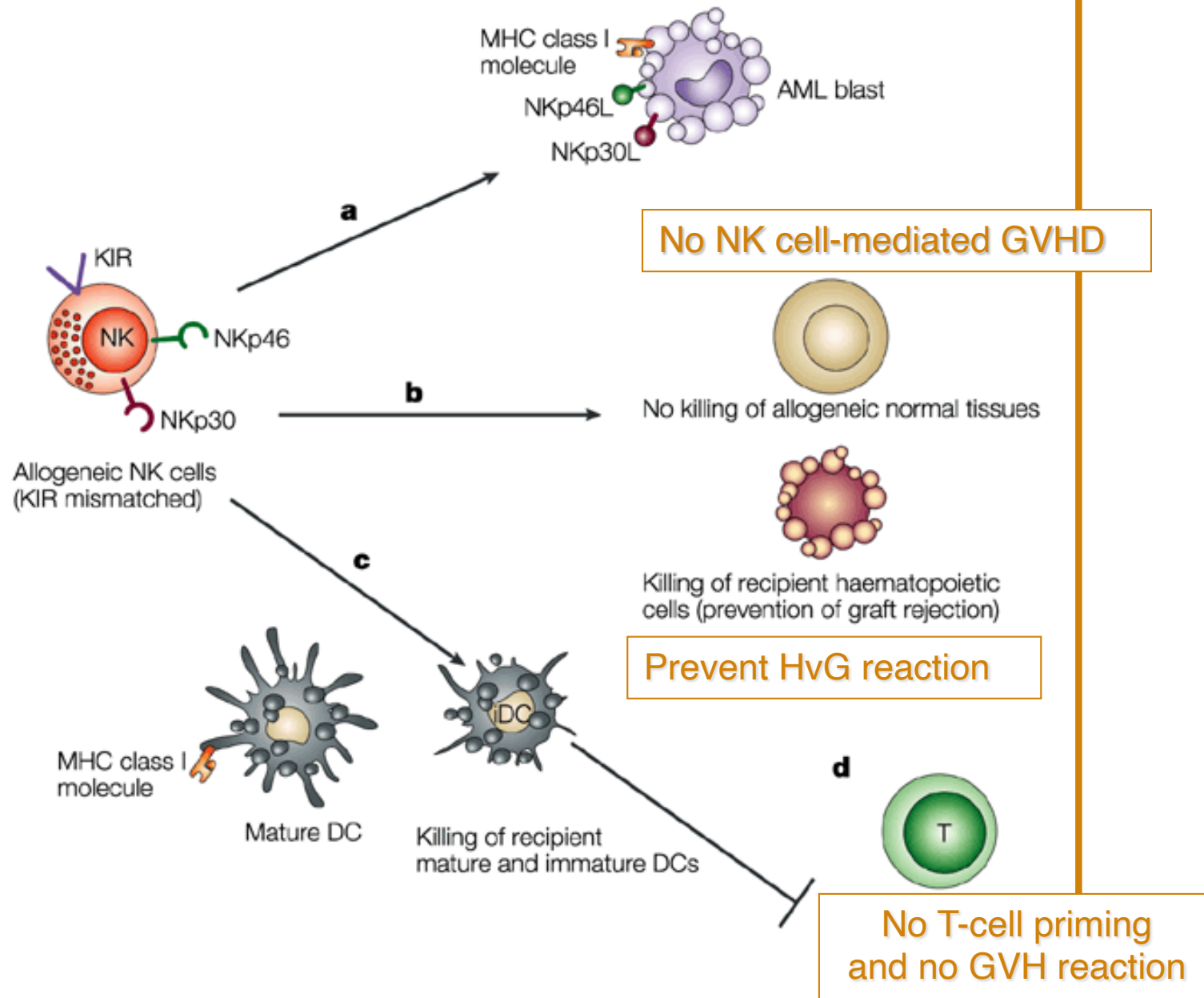
KIR ligand incompatibility in GVH direction	No	Yes
Number of transplants	58	34
Donors displaying antirecipient NK clones	1/58	34/34*
Disease		
ALL (acute lymphoid leukemia)	21	14
<u>AML</u> (acute myeloid leukemia)	37	20
Transplantation outcomes		
Rejection	15.5%	0%*
Acute GVHD, \geq grade II	13.7%	0%*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



NK cell-mediated GvL effect



IL TRAPIANTO CARDIACO

Il primo trapianto ortotopico omologo di cuore sull'uomo è stato eseguito il 3 Dicembre 1967 dal Prof. Christiaan Barnard



Nel 1985 il Prof. Gallucci a Padova esegue il primo trapianto cardiaco in Italia

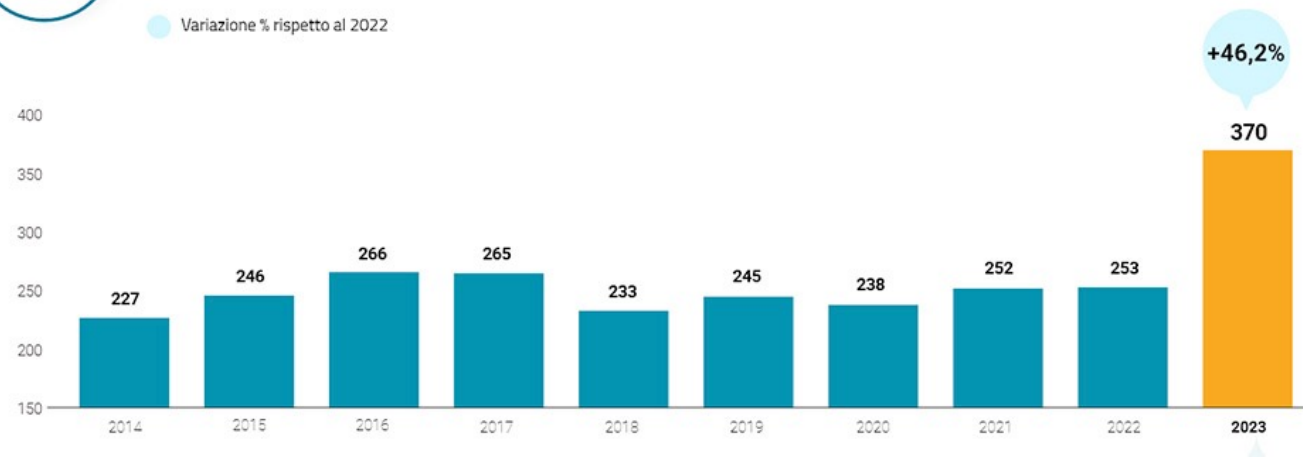


TRAPIANTI DI CUORE



Periodo 2014-2023

● Variazione % rispetto al 2022



nel cuore l'espressione degli antigeni di istocompatibilità di I classe è pressochè esclusivamente effettuata dagli endotelioцитi dei vasi sanguigni mentre è molto scarsa nei miocardiociti!

L'esecuzione del trapianto è solo in ambito della compatibilità ABO tra donatore e ricevente!!