

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχία των μεταμοσχεύσεων

Αικατερίνη Σταυροπούλου-Γκιόκα
Διευθύντρια Ανοσολογικού-Εθνικού Κέντρου
Ιστοσυμβατότητας, ΓΓΙΝ Αθηνών
«Γεώργιος Γεννηματάς»

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί έναν ελκυστικό και ιδιαίτερα σημαντικό τομέα της μοντέρνας ιατρικής, ο οποίος παρουσιάζει τεράστιο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον. Το ενδιαφέρον αυτό απορρέει από την προσπάθεια κατανόησης και ερμηνείας των μηχανισμών εκείνων του ανοσιακού συστήματος, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την αναγνώριση του «ιδίου» (self) από το «ξένο» (non self) και οι οποίοι τελικά οδηγούν στην καταστροφή του αλλομοσχεύματος. Η επτυχημένη μεταμόσχευση οργάνων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την «αποδοχή» του μεταμοσχευμένου οργάνου από το λήπτη και είναι αποτέλεσμα «διαφοροποίησης» των μηχανισμών αλλοαναγνώρισης. Οι διαφωνίες και οι αμφισβητήσεις στο κεφάλαιο αυτό άρχισαν από τη δεκαετία του '50, συνεχίστηκαν στις δεκαετίες του '60 και του '70, και μέχρι σήμερα δεν έχει διευκρινιστεί ολόκληρο το φάσμα των μηχανισμών που αφορούν την αναγνώριση των αλλοαντιγόνων του δότη από το λήπτη.

Η μελέτη της συμπεριφοράς των κακοήθων όγκων βοήθησε σημαντικά στην ανάπτυξη της ανοσολογίας των μεταμοσχεύσεων. Οι παρατηρήσεις ομάδων ερευνητών για τη γενετική βάση της απόρριψης οδήγησαν στο συμπέρα-

σμα ότι η απόρριψη των όγκων εξαρτάται από τα αντιγόνα με μεγάλο πολυμορφισμό, τα οποία βρίσκονται σε φυσιολογικούς ιστούς. Η μελέτη από τον G. Snell των αντιγονικών αυτών στοιχείων στον ποντικό είχε ως αποτέλεσμα την ανακάλυψη των γενετικών τόπων (loci) που καθιστούν τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας υπεύθυνα, σε μεγάλο ποσοστό, για την απόρριψη του μοσχεύματος. Το αντίστοιχο σύστημα στον άνθρωπο περιγράφηκε από τον J. Dausset το 1958. Τις δεκαετίες που ακολούθησαν και ιδιαίτερα τη δεκαετία του '70, οι πρωτοποριακές εργασίες του B. Benacerraf έδωσαν το Νόμπελ ιατρικής στους παρά πάνω ερευνητές. Στη συνέχεια, η εντατική έρευνα και η βοήθεια της τεχνολογίας βοήθησαν στο να αποκαλυφτεί ο τεράστιος βιολογικός ρόλος του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, ΜΗC). Όσον αφορά τη μεταμόσχευση, τα αντιγόνα του ΜΗC καθώς και τα αντιγόνα των ελασσόνων συστημάτων ιστοσυμβατότητας παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αλληοανγνώριση και στη διατήρηση ή όχι του μοσχεύματος.

Μετά την ανακάλυψη των πληθυσμών των λεμφοκυττάρων T και B, το 1968, έγινε σαφές ότι οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου και πιθανότατα η απόρριψη του μοσχεύματος επιπυχνάνεται κυρίως με τη μεσολάβηση των λεμφοκυττάρων T, χωρίς να αγνοείται ο δυσμενής ρόλος των αλλοαντισωμάτων ως βασική αιτία υπεροξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Αντίθετα, με το κυτταρικό σκέλος της ανοσίας, η αντισωματική απάντηση, ακόμη και εάν προκαλείται από ένα και μοναδικό αντιγονικό ερεθισμό, περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό κυτταρικών B κλώνων. Το πρόβλημα εάν και κατά πόσον τα λεμφοκύτταρα T αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα επειδή στερούνται υποδοχέων ανοσοσφαιρίνης (Ig) διατηρήθηκε για μία δεκαετία, δηλαδή μέχρι τη στιγμή που η εντατική έρευνα αποκάλυψε τον κυρίαρχο ρόλο του ΜΗC στην ανοσιακή απάντηση, με τον «περιορισμό» (restriction) που αυτό ασκεί στην αναγνώριση του αντιγόνου από τα λεμφοκύτταρα B για την παραγωγή των αντισωμάτων. Το σημείο επαφής ενός αλλομοσχεύματος και του ανοσολογικού συστήματος του λήπτη είναι το ενδοθήλιο των αγγείων του μοσχεύματος το οποίο, όπως φαίνεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα, παίζει σημαντικό ρόλο στις φάσεις της απόρριψης, δηλαδή στην απάντηση του μοσχεύματος στη φαρμακευτική

αγωγή και στις ιογενείς λοιμώξεις του ξενιστή. Η έκφραση της κοκκιώδους μεμβρανικής πρωτεΐνης 140 (GMP-140) και του λευκοκυτταρικού ενδοθηλιακού μορίου προσκόλλησης (ELAM-1) αυξάνει τη δραστικότητα διαφόρων ιστικών παραγόντων, την έκκριση του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και ελαττώνει τους ρυθμιστικούς παράγοντες που επιδρούν στον θρόμβο. Η διαταραχή των παραγόντων αυτών βοηθά στην έναρξη των μηχανισμών της υπεροξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Τα κύτταρα του ενδοθηλίου ενδεχομένως συμμετέχουν ενεργά στην οξεία κυτταρική απόρριψη και στην ανάπτυξη αρτηρίτιδος μετά τη μεταμόσχευση, ως αποτέλεσμα της επαγωγής των λειτουργιών της αντιγόνοπαρουσίασης, της διέγερσης των μορίων προσκόλλησης για τα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα και της απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων. Έτσι, η επιτυχία ή η αποτυχία της μεταμόσχευσης ενός οργάνου προϋποθέτει την αναγνώριση ή όχι των κυττάρων του δότη από το ανοσιακό σύστημα του λήπτη. Τα κύρια μόρια που υπεισέρχονται στους μηχανισμούς αλλοαναγνώρισης είναι τα μείζονα και ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας, διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί, τα μόρια προσκόλλησης, οι κυτταροκίνες, οι ανοσοσφαιρίνες και ο κεντρικός ρόλος του ενδοθηλίου. Πολύ σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του μοσχεύματος παίζει η ευαισθητοποίηση του λήπτη, δηλαδή η ανάπτυξη κυτταροτοξικών αντισωμάτων, ως αποτέλεσμα μεταγίσεων, κύσεων ή απόρριψης αλλομοσχεύματος.

ΜΕΙΖΟΝΑ ΚΑΙ ΕΛΑΣΣΟΝΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ

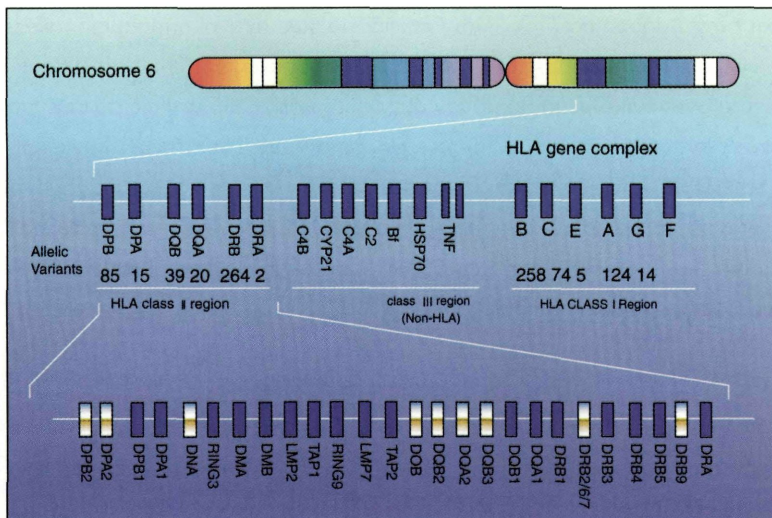
1. ΜΕΙΖΟΝ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ (MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX, MHC)

Στον άνθρωπο και σε αρκετά είδη ανώτερων θηλαστικών υπάρχει μικρή χρωμοσωμική περιοχή που φέρει μεγάλη ποικιλία επακριβώς καθορισμένων γονιδίων, των γονιδίων που αποτελούν το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (MHC). Ανάλογη περιοχή στον ποντικό προσδιορίζει το σύστημα H-2 (ισοδύναμο με το MHC του ανθρώπου), η μελέτη του οποίου έδωσε πολύτιμες

πληροφορίες για την ανοσογενετική, τη δομή και τη λειτουργία του ΜHC συστήματος. Η σημασία του εξαιρετικά πολύπλοκου και ιδιαίτερα πολύμορφου αυτού γενετικού συστήματος, που αποτελείται από συνεχώς αυξανόμενο αριθμό γνωστών γονιδίων, είναι πολύ μεγάλη: διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ειδική ανοσιακή απάντηση ενάντια σε διάφορους παράγοντες του περιβάλλοντος (π.χ. ιούς, φυσικά και χημικά αντιγόνα, αλλοαντιγόνα, νεοπλασίες κ.λπ.). Συμβάλλει επίσης στην αξιολόγηση της αιτιολογίας, της παθογένειας, της επιδημιολογίας, της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της θεραπείας διαφόρων νοσημάτων, στον έλεγχο πατρότητας στη φυλογενετική ανάλυση διαφόρων πληθυσμών. Το ΜHC μαζί με τα αντιγόνα των ερυθροκυτταρικών συστημάτων αποτελούν τα Μείζονα Συστήματα Ισοσυμβατότητας του ανθρώπου.

1.1. Γενετική του Συστήματος

Το ΜHC καταλαμβάνει τμήμα περίπου τεσσάρων centimorgans στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 και αντιπροσωπεύει το 1% της όλης γενετικής πληροφορίας του ανθρώπου. Το Σύστημα Ισοσυμβατότητας ή σύστημα HLA (Human Leucocyte Antigens, όπως ήταν η αρχική ονομασία του συστήματος), αποτελείται από τρία μεγάλα συμπλέγματα (clusters) γονιδίων, τα τάξης I, II και III, τα οποία αντιστοιχούν σε γονιδιακές θέσεις (loci). Η κάθε γονιδιακή θέση εκφράζεται στο χρωμόσωμα με πολλές γονιδιακές μορφές ή αλληλόμορφα, ενώ στην επιφάνεια του κυτάρου εκφράζεται με μία μορφή, δηλαδή το αντίστοιχο HLA αντιγόνο. Οι σειρές των αλληλομόρφων των γονιδίων για τα τάξης I κωδικοποιούνται από τις γονιδιακές θέσεις HLA-A, B, C, για τα τάξης II από τις HLA-D, DR, DP, DQ και για τα τάξης III από τις C2, BF, C4A, C4B. Άλλα γονίδια της περιοχής HLA είναι τα GLO (γλυοξαλάση των ερυθροκυττάρων), η 21-υδροξυλάση (κυτταρόχρωμα των επινεφριδίων υπεύθυνο για την 21-υδροξυλίωση των κορτικοειδών), καθώς και τα γονίδια α και β για τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF). Δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί εάν τα «αλλότρια» αυτά γονίδια περιλαμβάνονται τυχαία και αντιπροσωπεύουν αλληλουχίες από τα αρχικά στάδια της εξέλιξης ή έχουν κάποιον ιδιαίτερα σπουδαίο βιολογικό ρόλο. Αρκετά πιθανή είναι η ύπαρξη και άλλων παρόμοιων γονιδίων στην περιοχή HLA, η δε παρουσία τους στο χρωμόσωμα πρέπει να



Εικόνα 1

προσδιορισθεί. Η τάξης I γονιδιακή θέση (region) περιλαμβάνει τρεις γενετικούς τόπους (loci) HLA-A, B, C, που κωδικοποιούν για τη βαρεία αλυσίδα των τάξης I μορίων. Με τις τεχνικές της μοριακής βιολογίας, έχουν πρόσφατα διαπιστωθεί νέα γονίδια τάξης I τα HLA-E, HLA-F, HLA-G και HLA-H, των οποίων ο βιολογικός ρόλος δεν είναι ακόμη γνωστός. Το HLA-G γονίδιο που εκφράζεται στην τροφοβλάστη ενδεχομένως συνδέεται με τη διατήρηση του εμβρύου, μια και θεωρείται κατά το ήμισυ αλλομόσχευμα (εικ. 1).

Η τάξης II γονιδιακή θέση περιλαμβάνει τις α και β αλυσίδες των DR και DQ γονιδίων. Στην ίδια γονιδιακή θέση περιλαμβάνονται και άλλα γονίδια, των οποίων ο βιολογικός ρόλος δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Πλησίον της περιοχής DP εδράζεται άθροισμα γονιδίων, όπως RING1, RING2, TAP1, TAP2, DMB, DOB κ.λπ., που παίζουν σημαντικό ρόλο στην επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου. Στη γονιδιακή θέση III έχουν διαπιστωθεί μέχρι σήμερα περισσότερα από 36 γονίδια, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ειδική ανοσιακή απάντηση.

Ο βασικός βιολογικός ρόλος των αντιγόνων HLA συνίσταται στον σχηματισμό συμπλέγματος με τα πεπτίδια των επεξεργασμένων πρωτεϊνικών αντιγό-

νων και στην παρουσίασή τους στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (Antigen Presenting Cells, APCs). Ο υποδοχέας των T-κυττάρων αναγνωρίζει το αντιγονικό πεπτίδιο μόνον όταν αυτό παρουσιάζεται ως σύμπλεγμα με το HLA αντιγόνο και επάγει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Συγκεκριμένα, τα CD8+ κυτταρολυτικά T-κύτταρα αναγνωρίζουν τα ξένα αντιγόνα μόνον όταν παρουσιάζονται στην επιφάνεια των APCs συνδεδεμένα με τάξης I HLA μόρια, ενώ τα CD4+ βοηθητικά T-κύτταρα αναγνωρίζουν μόνον αντιγόνα συνδεδεμένα με τάξης II HLA μόρια.

1.2 . Δομή - Ονοματολογία - Κληρονομική μεταβίβαση

Η στερεοχημική δομή των τάξης I και II HLA αντιγόνων περιλαμβάνει τέσσερα τμήματα, παρεμφερή και στις δύο τάξεις. Το αμινοτελικό εξωκυττάριο τμήμα που συνδέεται με το αντιγόνο, το ανάλογο της ανοσοσφαιρίνης μη πολυμορφικό εξωκυττάριο τμήμα, το διαμεμβρανικό και το κυτταροπλασματικό τμήμα.

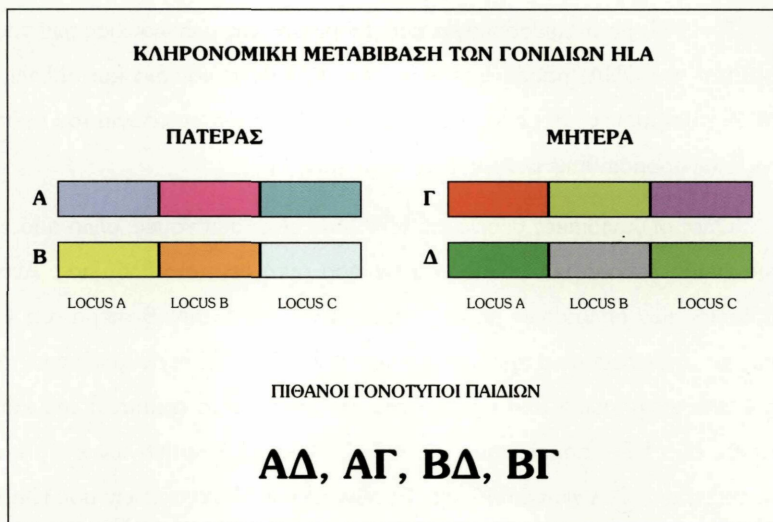
HLA-A	HLA-B	HLA-C α	HLA-DRB1	HLA-DQA1	HLA-DQB1
A*0101-0109	B*0701-0731	Cw*0101-0109	DRB1*0101-0110	DQA1*0101-0106	DQB1*0201-0203
A*0201-0260	B*0801-0817	Cw*0201-0206	DRB1*0301-0325	DQA1*0201	DQB1*0301-0313
A*0301-0310	B*1301-1311	Cw*0301-0316	DRB1*0401-0444	DQA1*0301-0303	DQB1*0401-0402
A*1101-1114	B*1401-1406	Cw*0401-0410	DRB1*0701-0707	DQA1*0401	DQB1*0501-0504
A*2301-2309	B*1501-1575	Cw*0501-0506	DRB1*0801-0824	DQA1*0501-0505	DQB1*0601-0620
A*2401-2438	B*1801-1818	Cw*0601-0609	DRB1*0901-0902	DQA1*0601	
A*2501-2504	B*2701-2725	Cw*0701-0718	DRB1*1001		
A*2601-2618	B*3501-3545	Cw*0801-0809	DRB1*1101-1143		
A*2901-2907	B*3701-3705	Cw*1101	DRB1*1201-1208	DPB1*0101	DPB1*4801
A*3001-3012	B*3801-3809	Cw*1201-1208	DRB1*1301-1355	DPB1*0201	DPB1*4901
A*3101-3109	B*3901-2927	Cw*1301	DRB1*1401-1445	DPB1*0301	DPB1*5001
A*3201-3207	B*4001-4044	Cw*1401-1405	DRB1*1501-1513	DPB1*0401-0402	DPB1*5101
A*3301-3306	B*4101-4106	Cw*1501-1511	DRB1*1601-1608	DPB1*0501	DPB1*5201
A*3401-3405	B*4201-4204	Cw*1601-1605		DPB1*0601	DPB1*5301
A*3601-3604	B*4401-4433	Cw*1701-1703	HLA-DRB3	DPB1*0701	DPB1*5401
A*4301	B*4501-4506	Cw*1801-1802	DRB3*0101-0110	DPB1*0801	DPB1*5501
A*6601-6604	B*4601-4602		DRB3*0201-0217	DPB1*0901	DPB1*5601
A*6801-6823	B*4701-4704		DRB3*0301-0303	DPB1*1001	DPB1*5701
A*6901	B*4801-4807			DPB1*1101	DPB1*5801
A*7401-7409	B*4901-4903		HLA-DRB1	DPB1*1201	DPB1*5901
A*8001	B*5001-5004		DRB4*0101-0106	DPB1*1301	DPB1*6001
	B*5101-5134		DRB4*0201N	DPB1*1401	DPB1*6101N
	B*5201-5205		DRB4*0301N	DPB1*1501	DPB1*6201
	B*5301-5309			DPB1*1601	DPB1*6301
	B*5401-5402		HLA-DRB5	DPB1*1701	DPB1*6401N
	B*5501-5512		DRB5*0101-0112	DPB1*1801	DPB1*6501
	B*5601-5611		DRB5*0201-0205	DPB1*1901	DPB1*6601
	B*5701-5709			DPB1*2001	DPB1*6701
	B*5801-5807			DPB1*2101	DPB1*6801
	B*5901			DPB1*2201	DPB1*6901
	B*6701-6702			DPB1*2301	DPB1*7001
	B*7301			DPB1*2401	DPB1*7101
	B*7801-7805			DPB1*2501	DPB1*7201
	B*7901			DPB1*2601	DPB1*7301
	B*8101			DPB1*2701	DPB1*7401
	B*8201-8202			DPB1*2801	DPB1*7501
	B*8301			DPB1*2901	DPB1*7601
				DPB1*3001	DPB1*7701
				DPB1*3101	DPB1*7801
				DPB1*3201	DPB1*7901
				DPB1*3301	DPB1*8001
				DPB1*3401	DPB1*8101
				DPB1*3501	DPB1*8201
				DPB1*3601	DPB1*8301
				DPB1*3701	DPB1*8401
				DPB1*3801	DPB1*8501
				DPB1*3901	DPB1*8601
				DPB1*4001	DPB1*8701
				DPB1*4101	DPB1*8801
				DPB1*4201	DPB1*8901
				DPB1*4301	DPB1*9001
				DPB1*4401	DPB1*9101
				DPB1*4501	DPB1*9201
				DPB1*4601	DPB1*9301
				DPB1*4701	DPB1*9601

Πίνακας 1

Το 1987, με τη μεθοδολογία προσδιορισμού της αλληλουχίας των νουκλεοτιδίων του DNA, προέκυψαν νέα στοιχεία για τα γονίδια και αλληλία του MHC συστήματος και με τα νέα αυτά δεδομένα η ονοματολογία του συστήματος διαφοροποιήθηκε και εμπλουτίστηκε (πίν. 1).

Όλες οι γονιδιακές θέσεις του MHC δεν είναι αυτόνομες, αλλά αποτελούν μία ενιαία λειτουργική μονάδα. Η μονάδα αυτή λέγεται απλότυπος. Ανασυνδυασμός των απλοτύπων παρατηρείται πολύ σπάνια, συνηθέστερα στις γυναίκες, με αποτέλεσμα να προκύπτουν νέοι απλότυποι. Κάθε άνθρωπος κληρονομεί ένα χρωμόσωμα από κάθε γονέα, γι' αυτό και τα σωματικά του κύτταρα έχουν δύο HLA απλότυπους. Το σύνολο των HLA αντιγόνων ενός ατόμου αποτελεί τον HLA φαινότυπό του. Το σύνολο των HLA γονιδίων που κληρονομούνται από τους δύο γονείς χαρακτηρίζει τον γονότυπο του ατόμου. Από τους δύο απλότυπους των γονέων, ένας μεταβιβάζεται σε κάθε παιδί και, κατά συνέπεια, από τα παιδιά ενός ζεύγους, το 25% θά είναι ταυτόσημα ως προς τους δύο απλότυπους, το 50% θα είναι ταυτόσημα ως προς τον έναν απλότυπο και το 25% δεν θα έχουν κανένα κοινό απλότυπο (εικ. 2).

Τα αντιγόνα τάξης I εκφράζονται στην επιφάνεια των περισσότερων εμυρρήνων κυττάρων του οργανισμού, επειδή, όπως προαναφέρθηκε, ο κύριος βιολογικός τους ρόλος είναι η παρουσίαση ενδογενών πεπτιδίων στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος έχουν υψηλή περιεκτικότητα τάξης I αντιγόνων. Αντίθετα, τα κύτταρα των ενδοκρινών αδένων, το ενδοθήλιο του κερατοειδούς, το κεντρικό νευρικό σύστημα, η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος παρουσιάζουν ελάχιστη ή και καθόλου έκφραση των αντιγόνων τάξης I. Ο πλακούντας παρουσιάζει ενδεχομένως HLA-C αντιγόνα και αντιγόνα άλλων γενετικών τόπων αλλά όχι HLA-A ή HLA-B αντιγόνα. Τα τάξης II αντιγόνα εκφράζονται κυρίως στα Β-κύτταρα, στα κύτταρα που παρουσιάζουν το αντιγόνο στα ενδοθηλιακά, στα επιθηλιακά κύτταρα διαφόρων οργάνων καθώς και στα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα. Έκφραση τάξης II αντιγόνων ιστοσυμβατότητας παρατηρείται και στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, σε ασθενείς με ινσουλινεξαρτώμενο διαβήτη.



Εικόνα 2

1.3. Ελάχισσα Συστήματα Ισοσυμβατότητας.

Η μεταμόσχευση νεφρού μεταξύ ΗΛΑ ταυτόσημων αδελφών παρουσιάζει ένα ποσοστό απόρριψης 10% περίπου. Βασική αιτία της απόρριψης, μια και υπάρχει πλήρης ταυτότητα μεταξύ δότη - λήπτη ως προς τα μείζονα συστήματα ισοσυμβατότητας, είναι πιθανόν η ύπαρξη ελασσόνων συστημάτων ισοσυμβατότητας (minor histocompatibility loci, mH), η μελέτη των οποίων απασχολεί τους ερευνητές επί μακρόν. Η ονοματολογία τους και η τοπογραφία τους στο χρωμόσωμα χρονολογούνται από την εποχή που ο G. Snell περιέγραψε τους δεκατρείς γενετικούς τόπους (loci) στο σύστημα ισοσυμβατότητας H-2 του ποντικού. Τελευταία, έχουν προσδιορισθεί περισσότεροι από 50(mH) γενετικοί τόποι στο χρωμόσωμα του ποντικού. Ακόμη και σήμερα, η γνώση για τα ελάχισσα συστήματα ισοσυμβατότητας στον άνθρωπο είναι πολύ περιορισμένη. Τελευταία δεδομένα συνηγορούν με την άποψη ότι είναι ενδογενή πεπτιδία ή υπεραντιγόνα, τα οποία σε συνεργασία με τα ΜHC μόρια παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης.

1.4 HLA Συμβατότητα

Ο βαθμός της συμβατότητας δότη - λήπτη, ως προς τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, έχει μεγάλη σχέση με την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος. Ο ρόλος των τάξης II αντιγόνων ιστοσυμβατότητας και ιδιαίτερα των HLA-DR είναι καθοριστικός για την ελαχιστοποίηση των κρίσεων οξείας απόρριψης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση. Η σημασία των HLA-DQ και DP αντιγόνων δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Από τα τάξης I αντιγόνα μεγαλύτερη σημασία για την επιβίωση του μοσχεύματος έχουν τα αντιγόνα της γονιδιακής θέσης HLA-B, πιθανόν λόγω της ισχυρότερης συνδέσεως των γονιδίων αυτής της θέσης με την περιοχή HLA-D, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Σε αντίθεση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών, η συμβατότητα ως προς τα αντιγόνα της περιοχής HLA-C δεν επηρεάζει την επιβίωση του νεφρικού μοσχεύματος. Πολυκεντρικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος επιτυγχάνεται όταν η συμβατότητα δότη - λήπτη δεν αφορά τα κύρια αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, αλλά τα σχιστά τους (splits).

Τα αντιγόνα τάξης I και II, μέχρι την εισβολή των τεχνικών της μοριακής βιολογίας (PCR-SSO, PCR-SSP), προσδιορίζονταν με βάση τη μικρολεμφοκυτταρική δοκιμασία ή δοκιμασία Terasaki με μονοκλωνικούς αντί-HLA ορούς.

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΩΝ (HLA) ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Σημαντικός παράγοντας επιτυχίας μιας μεταμόσχευσης είναι, όπως ήδη έχει αναφερθεί, η παρουσία αντί-HLA αντισωμάτων στον ορό των ασθενών που προετοιμάζονται για μεταμόσχευση. Τα αντισώματα αυτά αναπτύσσονται έπειτα από μετάγγιση, κύηση, απόρριψη του μοσχεύματος. Ο έλεγχος της ευαισθητοποίησης των υποψηφίων ληπτών διακρίνεται σε γενικό και ειδικό. Στην πρώτη περίπτωση ελέγχεται η παρουσία κυτταροτοξικών αντισωμάτων στον λήπτη και στη δεύτερη περίπτωση διασταυρώνεται ο ορός του συγκεκριμένου λήπτη, που έχει επιλεγεί ως ο καταλληλότερος, με τα λεμφοκύτταρα συγκεκριμένου δότη

για την ανίχνευση αντί-HLA αντισωμάτων, τα οποία δρουν ενάντια στα HLA αντιγόνα του τελευταίου (δοκιμασία διασταύρωσης, crossmatch).

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται μέχρι σήμερα για την ανίχνευση των αντί-HLA αντισωμάτων βασίζονται στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα (complement dependent cytotoxicity, CDC). Κατά την εφαρμογή αυτής της μεθόδου ο ορός του ασθενούς, έπειτα από επεξεργασία με διθειοθρεϊτόλη (DTT) ελέγχεται έναντι σειράς (panel) T και B-κυτάρρων, τυχαίων ατόμων γνωστής αντιγονικής HLA ταυτότητας. Η αντίδραση των λεμφοκυττάρων του panel με τα αντί-HLA αντισώματα του λήπτη, παρουσία συμπληρώματος, προκαλεί λύση των λεμφοκυττάρων (θετική αντίδραση), η οποία γίνεται ορατή με την προσθήκη εμβίου χρώσεως. Τελευταία, με την πρόοδο της τεχνολογίας, έγινε δυνατή η ανάπτυξη μεθόδων που προσδιορίζουν επιπλέον αντισώματα μη συνδεδεμένα με το συμπλήρωμα και ανιχνεύουν ειδικότητες των αντί-HLA αντισωμάτων σε πολυευαισθητοποιημένους ασθενείς, όπως η ELISA και η κυτταρομετρία ροής.

ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

Ο εμπειριστατώμενος προμεταμοσχευτικός έλεγχος των ασθενών που αναμένουν μεταμόσχευση, η κατάλληλη φαρμακευτική ανοσοκαταστολή, καθώς και ο ανοσολογικός έλεγχος μετά τη μεταμόσχευση δεν επιτυγχάνουν τελικά το ποθητό αποτέλεσμα, δηλαδή τη διά βίου λειτουργία του αλλομοσχεύματος. Η αναγνώριση των αντιγόνων του μοσχεύματος από το ανοσιακό σύστημα του λήπτη έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση τελικά του μηχανισμού απόρριψης του μοσχεύματος. Σε ευαισθητοποιημένους πριν από τη μεταμόσχευση ασθενείς, δηλαδή σε αυτούς που πριν την επέμβαση είχαν έρθει σε επαφή με αλλοαντιγόνα ή με τα αλλοαντιγόνα του δότη, ο οργανισμός αντιδρά με ταχέως εξελισσόμενη θρομβωτική διεργασία (υπεροξεία απόρριψη του μοσχεύματος). Τα αντιγόνα αυτά, όταν μετά τη μεταμόσχευση συναντηθούν με τα T-κύτταρα του λήπτη, συντελούν στην ανάπτυξη έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης που οδηγεί σε ιστική καταστροφή (οξεία απόρριψη). Τέλος, η παρατεταμένη αγγειακή διέγερση, η παρατεταμένη παραγωγή κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, χημειοκινών κ.λπ. οδηγεί στη χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος. Πρόκειται

για ένα σύνθετο φαινόμενο, η πολυπλοκότητα των μηχανισμών του οποίου δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Για τις μεταμοσχεύσεις ήπατος, παγκρέατος, καρδιάς και πνευμόνων, η προέλευση μοσχεύματος είναι κυρίως από πτωματικό δότη. Η επιλογή δότη - λήπτη στη μεταμόσχευση ήπατος βασίζεται κυρίως στη συμβατότητα των ομάδων αίματος και στην τυχόν ευαισθητοποίηση του λήπτη. Στη μεταμόσχευση παγκρέατος η ιστοσυμβατότητα παίζει σημαντικό ρόλο. Στη μεταμόσχευση καρδιάς ο περιορισμένος χρόνος δεν επιτρέπει περιθώρια για έλεγχο ιστοσυμβατότητας και στη μεταμόσχευση πνευμόνων ισχύουν τα ίδια κριτήρια με εκείνα της μεταμόσχευσης καρδιάς.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών (ΜΜΟ) αποτελεί τα τελευταία χρόνια καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για μια σειρά αιματολογικών νοσημάτων. Η έκβαση της ΜΜΟ εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (ηλικία του ασθενούς, υποκείμενο νόσημα, φάση της νόσου κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης κ.ά.), όμως καθοριστικό ρόλο στην επιτυχία της μεταμόσχευσης παίζει η ιστική συμβατότητα δότη - λήπτη που αφορά κυρίως τα αντιγόνα του ΜΗC. Για ασθενείς που στερούνται HLA ταυτόσημου αδελφού ή φαινοτυπικά συμβατού συγγενή δότη, η επιλογή του κατάλληλου (ιστοσυμβατού) δότη απαιτεί μια πολύπλοκη και από πολλούς παράγοντες εξαρτώμενη διαδικασία, που ξεκινάει με την HLA τυποποίηση του λήπτη και των δυνητικών του δοτών, συνεχίζεται με την επιλογή του πλέον κατάλληλου από αυτούς και τελειώνει με επιβεβαιωτικές δοκιμασίες συμβατότητας δότη - λήπτη και ιολογικό έλεγχο του δότη.

Η επιλογή του κατάλληλου δότη αποτελεί ιδιαίτερα δύσκολη απόφαση. Αρχικά, και για μεγάλο χρονικό διάστημα, η συμβατότητα περιοριζόταν στα ορολογικώς καθοριζόμενα HLA αντιγόνα. Σήμερα, η εξέλιξη των τεχνικών της μοριακής βιολογίας βοήθησε πάρα πολύ στην καλύτερη επιλογή του πλέον κατάλληλου δότη και ως εκ τούτου στην επιτυχημένη μεταμόσχευση.

Τελευταία, η δυσκολία εξεύρεσης ιστοσυμβατού μη συγγενούς δότη οδήγησε στο να αναπτυχθούν εναλλακτικές πηγές αιμοποιητικών κυττάρων, όπως

π.χ., η μεταμόσχευση αρχέγονων πολυδύναμων κυτάρων από ομφαλοπλακουντιακό αίμα.

Η μεταμόσχευση οργάνων και ιστών που αναπτύχθηκε κυρίως τις τελευταίες δεκαετίες του 20ού αιώνα έδωσε μεν διέξοδο και λύση σε ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων, αλλά δεν έδωσε ακόμη λύση στις έντονες παρενέργειες που προκαλούνται από την παρατεταμένη ανοσοκαταστολή και τις ανοσολογικού τύπου διαταραχές, που καταλήγουν στην απόρριψη του μοσχεύματος. Η νέα τεχνολογία βελτίωσε τις παρενέργειες αυτές με την περαιτέρω ανάπτυξη εξειδικευμένων τρόπων επιλογής μοσχευμάτων και ανοσοκατασταλτικής θεραπευτικής προσέγγισης. Η συνεχιζόμενη πρόοδος στον τομέα των μεταμοσχεύσεων και οι νεότερες μεθοδολογικές προσεγγίσεις θα δώσουν, ενδεχομένως, οριστική λύση στο πρόβλημα.