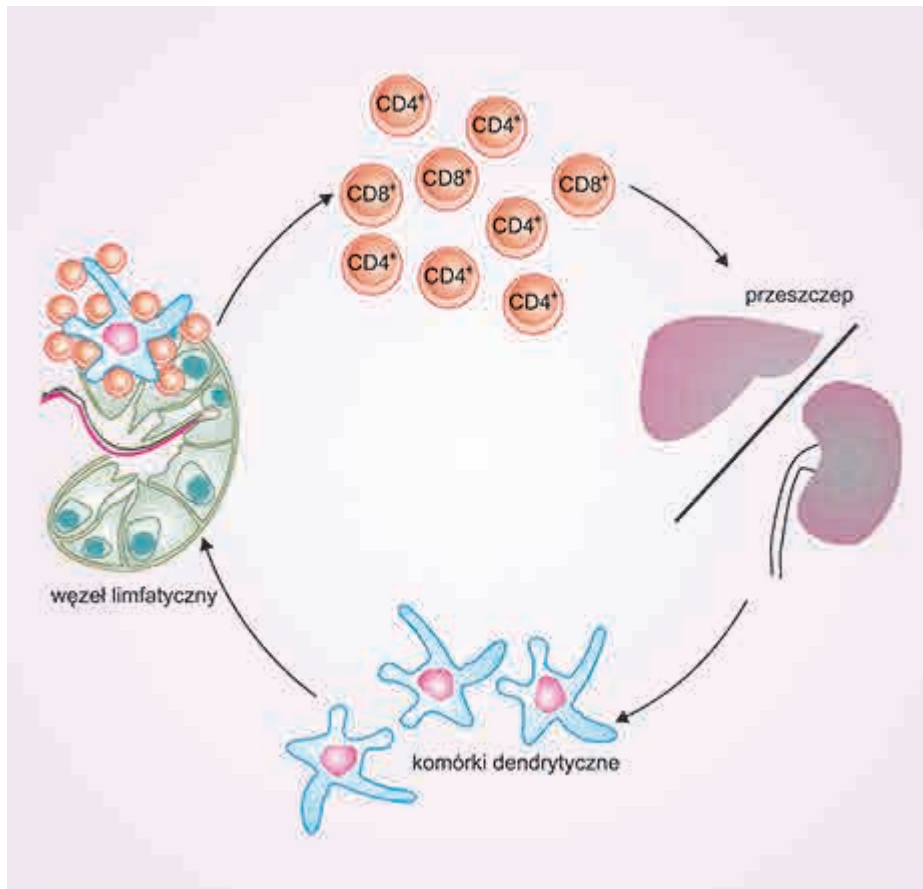


Ryc. 23.2. Rodzaje przeszczepów oraz odpowiedź układu odpornościowego na przeszczep. Do odrzucenia przeszczepu dochodzi zawsze, jeśli istnieje różnica genetyczna między dawcą i biorcą (np. między dwoma różnymi genetycznie szczepami wsobnymi A i B tego samego gatunku). Jest to najwyraźniej widoczne w przypadku przeszczepów międzygatunkowych (ksenogenicznych), gdzie różnice genetyczne są największe i odrzucanie jest najszybsze. Szczególnym przypadkiem jest potomstwo niezgodnych genetycznie rodziców, u którego w trakcie rozwoju dochodzi do wytworzenia tolerancji na antygeny obu szczepów rodzicielskich, to znaczy antygeny obojga rodziców są obecne na komórkach potomstwa i prezentowane dojrzewającym tymocytom w grasicy. Przeszczep od potomstwa jest jednak nadal odrzucany przez rodziców



Ryc. 23.3. Indukcja odpowiedzi immunologicznej prowadząca do ostrego odrzucania przeszczepu. Komórki dendrytyczne (leukocyty pasażerskie) migrują z przeszczepionego narządu do regionalnego węzła limfatycznego, gdzie dochodzi do aktywacji limfocytów T

geny o niezwykle dużym polimorfizmie (podrozdział 4.4). Odpowiedź immunologiczną na obce cząsteczki MHC (aloreaktywność) wyróżnia znacznie większe nasilenie w porównaniu z reakcją na inne antygeny. Ponadto, szacuje się, że u człowieka aloreaktywnością cechuje się od 1 do 10% wszystkich limfocytów określanych czasem prekursorami odpowiedzi alospecyficznej, co stanowi od 100 do 1000 razy więcej w porównaniu do odsetka limfocytów uczestniczących w typowej odpowiedzi na zakażenie. Zjawisko to tłumaczy się procesem rozwoju limfocytów T, które we wczesnych etapach dojrzewania w grasicy są predysponowane do tworzenia receptorów TCR rozpoznających ogólną strukturę cząsteczek MHC bez względu na swoistość.

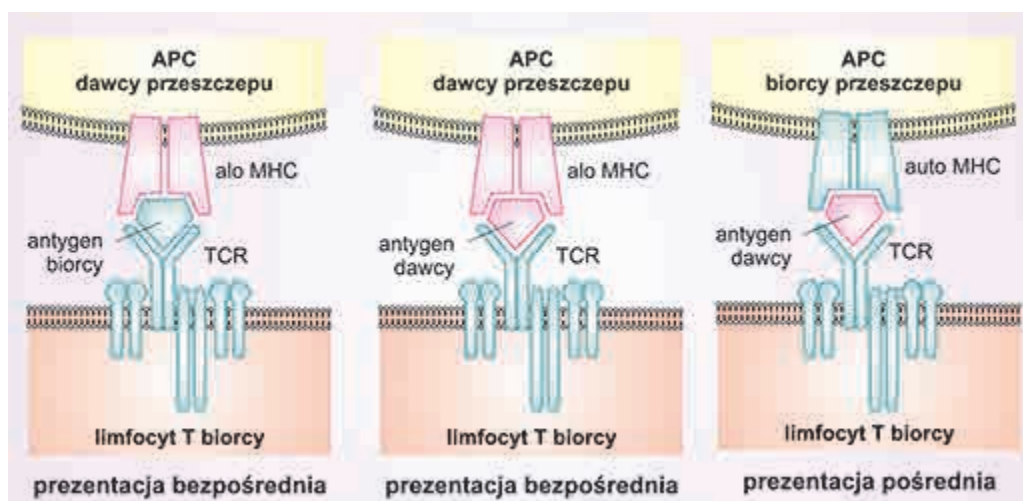
Obce cząsteczki MHC rozpoznawane są przede wszystkim w obwodowych narządach limfatycznych, głównie w węzłach limfatycznych okolicy przeszczepu (ryc. 23.3), a w mniejszym stopniu indukcja odpowiedzi może się też odbywać w przeszczepionym narządzie. W narządach limfatycznych dochodzi do prezentacji antygenów przeszczepu, wówczas aloreaktywne limfocyty ulegają aktywacji i migrują do przeszczepu.

23.1.1.1. Prezentacja antygeny w czasie odpowiedzi na przeszczep alogeniczny

Antygeny przeszczepu prezentowane są przez **komórki prezentujące antygen (APC)**. Najważniejszymi APC w indukcji odpowiedzi na przeszczep są komórki dendrytyczne (DC). Są one obecne zarówno w narządach limfatycznych, jak i w tkankach. Szczególną populację stanowią DC dawcy przeszczepione razem z narządem, które jako pierwsze przenoszą antygeny dawcy do lokalnych narządów limfatycznych

biocy (**leukocyty pasażerskie**). Komórki dendrytyczne mogą prezentować antygeny w połączeniu nie tylko z cząsteczkami MHC klasy I, ale także MHC klasy II, tworząc synapsy immunologiczne z receptorami TCR limfocytów w narządach limfatycznych i aktywując w ten sposób swoiste limfocyty T cytotoksyczne oraz limfocyty T pomocnicze.

Komórki prezentujące antygen w trakcie indukcji odpowiedzi na przeszczep mogą pochodzić od dawcy. Taka prezentacja nosi nazwę **prezentacji (stymulacji) bezpośredniej** (ryc. 23.4). Dochodzi do niej w obwodowych narządach limfatycznych, głównie regionalnych węzłach limfatycznych biocy, do których docierają APC z przeszczepionego narządu. Prezentacja bezpośrednia odgrywa znaczącą rolę w indukowaniu odpowiedzi na przeszczep we wczesnym okresie, kiedy w narządzie znajdują się jeszcze APC dawcy. Z czasem APC dawcy ulegają w przeszczepie wymianie na APC pochodzące od biocy. Zmniejsza się tym samym bodziec indukujący odrzucanie (ze względu na prezentację aloantygenów w kontekście cząsteczek MHC biocy, a nie dawcy). Wydaje się, że mechanizm ten tłumaczy znane zjawisko, iż częstość występowania i nasilenie epizodów ostrego odrzucania maleją w miarę upływu czasu od zabiegu. Sytuacja, w której aloantygeny pochodzące od dawcy są prezentowane przez APC biocy, nosi nazwę **prezentacji pośredniej** (ryc. 23.4). Mogą one zasiedlać przeszczepiony narząd, a następnie migrować do regionalnych narządów limfatycznych biocy lub prezentować antygeny pochodzące z przeszczepionego narządu, które dotarły drogą krwi do organizmu biocy. Wiele badań wskazuje, że u człowieka pośrednia stymulacja leży u podłoża przewlekłego odrzucania przeszczepów.



Ryc. 23.4. Prezentacja bezpośrednia i pośrednia antygenów aloprzeszczepu przez komórkę prezentującą antygen (APC)