

Μηχανισμοί αλλοαπάντησης στην αλλογενή μεταμόσχευση

Παναγιώτης Τσιριγώτης, Μαρία Αττά, Κωνσταντίνος Γκίρκας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Στην αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (άλλο-ΜΑΚ) παρατηρείται ανοσολογική αντίδραση του δότη έναντι του λήπτη και αντιστρόφως. Στην περίπτωση άλλο-ΜΑΚ σε έδαφος HLA-συμβατότητας τα αλλοαντιδραστικά κύτταρα του δότη αντιδρούν με αντιγόνα του ελάσσονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (ΕΣΙ). Τα αλλοαντιδραστικά κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτίδια από αντιγόνο-ΕΣΙ που παρουσιάζεται υπό μορφή συμπλόκου με “ιδιον”-HLA. Στην περίπτωση άλλο-ΜΑΚ σε έδαφος HLA-ασυμβατότητας δύο μη-αλληλοσυγκρούμενες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για την εξήγηση της αλλοαντιδρασης. Σύμφωνα με τη θεωρία “high determinant density” τα αλλοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν HLA του λήπτη ανεξάρτητα του συνδεδεμένου πεπτιδίου. Παρά τη χαμηλή συγγένεια σύνδεσης (affinity), η υψηλή έκφραση των HLA του λήπτη στην ανοσολογική σύναψη έχει σαν αποτέλεσμα την ισχυρή ένταση σύνδεσης και την ενεργοποίηση του αλλοαντιδραστικού κυττάρου. Σύμφωνα με τη θεωρία “multiple binary complex” τα αλλοαντιδραστικά κύτταρα του δότη αναγνωρίζουν σύμπλοκο πεπτίδιο-λήπτη/HLA-λήπτη μέσω του μηχανισμού της “μοριακής μίμησης”. Σε περιπτώσεις άλλο-ΜΑΚ από συμβατό δότη τα αλλοαντιδραστικά κύτταρα είναι “naïve” ενώ σε περιπτώσεις HLA-ασυμβατότητας είναι “naïve” και μνημονικά αντιστοίχως. Η αλλοαναγνώριση επιτελείται μέσω της άμεσης και έμμεσης αντιγονοπαρουσίασης αντίστοιχα. Αντιγονικά πεπτίδια του λήπτη παρουσιάζονται στα αλλοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα του δότη μέσω των δενδριτικών κυττάρων (ΔΚ) του λήπτη στην περίπτωση της άμεσης αντιγονοπαρουσίασης και μέσω των ΔΚ του δότη κατά την έμμεση αντιγονοπαρουσίαση. Η αλλοαπάντηση στην περίπτωση HLA-συμβατότητας μιμείται την ανοσολογική απάντηση έναντι παθογόνων, ενώ είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και ξεφεύγει του κλασικού πλαισίου στην περίπτωση της HLA-ασυμβατότητας. Τα αλλοαντιδραστικά κύτταρα ανιχνεύονται σε πολύ μικρούς αριθμούς στο περιφερικό αίμα του μη-ευαισθητοποιημένου (έναντι του λήπτη) δότη σε περιπτώσεις HLA-ταυτότητας, ενώ 1% με 10% των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα του δότη είναι αλλοαντιδραστικά έναντι του λήπτη σε έδαφος HLA-ασυμβατότητας. Οι αναστολές της καλσινευρίνης είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη της νόσου του μοσχεύματος σε περιπτώσεις HLA-συμβατότητας σε αντίθεση με περιπτώσεις άλλο-ΜΑΚ σε έδαφος HLA-ασυμβατότητας.

Haema 2016; 7(2): 127-134 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η οντογένεση και ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος στα θηλαστικά και κατ’ επέκταση στον άνθρωπο έχει ως σκοπό την αντιμετώπιση των λοιμογόνων παραγόντων στους οποίους εκτίθεται το άτομο στη διάρκεια του βίου του, αλλά διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην πρόωμη καταστροφή “μεταλλαγμένων” κυττάρων και στην αποφυγή ανάπτυξης νεοπλασιών. Για την

εξυπηρέτηση αυτού του σκοπού και μέσα από τη διαρκή διαδικασία της εξέλιξης, το ανοσοποιητικό σύστημα εξοπλίστηκε με εξαιρετικά πολύπλοκους μηχανισμούς μέσω των οποίων: 1) αναγνωρίζει τον “εισβολέα” σαν ξένο (non-self) και τον διακρίνει από δικές του δομές (self), και 2) ενεργοποιεί κύτταρα του ανοσοποιητικού που αναγνωρίζουν τον “ξένο” παράγοντα με στόχο την καταστροφή του (immune activation), ενώ αδρανοποιεί κύτταρα που αναγνωρίζουν δικές του μοριακές δομές με στόχο την ανάπτυξη ανοχής και την αποφυγή αυτοανοσίας (self-tolerance).¹

Η μεταμόσχευση αλλογενών ιστών και κυττάρων (είτε συμπαγή όργανα είτε αιμοποιητικά αρχέγονα κύτ-

Β’ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, Π.Γ.Ν. “ΑΤΤΙΚΟ” Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Παναγιώτης Τσιριγώτης, Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Β’ ΠΠ Κλινική ΕΚΠΑ, Ρίμνι 1, 124 62 Χαϊδάρι, e-mail: panagtsirigotis@gmail.com

ταρα) αποτελεί καθιερωμένη θεραπευτική μέθοδο. Με τον όρο αλλογενής περιγράφεται η μεταμόσχευση ιστού από άτομο σε άλλο, μη-γενετικά ταυτόσημο, άτομο του ίδιου είδους (π.χ. από άνθρωπο σε άνθρωπο). Τα αλλογενή μοσχεύματα αποτελούν στόχο του ανοσοποιητικού συστήματος και η ανοσολογική δράση έναντι των αλλογενών κυττάρων περιγράφεται με τον όρο “αλλοαπάντηση” (allorecognition and alloresponse).²

Στο παρόν κείμενο θα επιχειρηθεί βραχεία περιγραφή των μηχανισμών της αλλοαπάντησης στην αλλογενή μεταμόσχευση. Για λόγους συντομίας θα γίνει περιγραφή της αλλοαπάντησης μέσω του μηχανισμού της επίκτητης κυτταρικής ανοσίας (cellular adaptive immunity). Ο αναγνώστης όμως θα πρέπει να γνωρίζει ότι στην αλλοαπάντηση συμμετέχει το ανοσοποιητικό σύστημα στο σύνολο του και για πιο λεπτομερή κατανόηση θα πρέπει να ανατρέξει σε αντίστοιχη βιβλιογραφία που περιγράφει την αλλοαπάντηση μέσω της χυμικής ανοσίας, των κυττάρων φυσικών φονέων αλλά και της φυσικής ανοσίας (innate immunity).^{3,4}

Οντογένεση και οργάνωση της επίκτητης κυτταρικής ανοσίας

Μείζον Σύστημα Αντιγόνων Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC)

Αποτελείται από ένα σύνολο πρωτεϊνών, οι οποίες παρουσιάζουν εξαιρετικό πολυμορφισμό, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων του ίδιου είδους. Στον άνθρωπο περιγράφονται και με τον όρο Human Leucocyte Antigens (HLA) επειδή ανιχνεύθηκαν πρώτα σε ανθρώπινα λευκά αιμοσφαίρια. Κατατάσσονται σε 2 αντιγονικές ομάδες: Τα αντιγόνα τάξης-I, (HLA-I) εκφράζονται στη μεμβράνη όλων των εμπύρηνων κυττάρων του οργανισμού και συνδέονται με πεπτίδια (p) τα οποία προέρχονται από την πρωτεόλυση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Αντίθετα, τα αντιγόνα τάξης-II (HLA-II) εκφράζονται υπό φυσιολογικές συνθήκες μόνο στην επιφάνεια ειδικών κυττάρων του ανοσοποιητικού που έχουν την ιδιότητα της “αντιγονοπαρουσίασης”.⁵ Θα πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι σε συνθήκες “stress” αντιγόνα HLA-II δυνατόν να εκφράζονται και σε κύτταρα άλλης προέλευσης, όπως παρεγχυματικά κύτταρα ιστών και αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα.⁶ Τα HLA-II εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια υπό τη μορφή συμπλόκου με πεπτίδια (p-HLA-II) που προέρχονται από εξωκυττάρια πρωτεΐνες οι οποίες έχουν προηγουμένως ενσωματωθεί (endocytosis) από το κύτταρο. Οι ενδο- και εξω-κυττάρια πρωτεΐνες, τα πεπτίδια των οποίων εκφράζονται στα HLA, δυνατόν να είναι “ίδιας” προέλευσης (self) ή να προέρχονται από “ξένες” (non-self) πρωτεΐνες, όπως π.χ. πρωτεΐνες που έχουν μολύνει κύτταρα του οργανισμού. Είναι

απαραίτητο να τονιστεί ότι από το σύνολο των πεπτιδίων που προέρχονται από την πρωτεόλυση μίας πρωτεΐνης ελάχιστα μόνο μπορεί να συνδεθούν σε ειδική θέση του κάθε συγκεκριμένου HLA (peptide binding pocket). Ενδεικτικά αναφέρεται η περίπτωση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) από το σύνολο των πρωτεϊνών του οποίου ελάχιστα μόνο πεπτίδια μπορούν να συνδεθούν με συγκεκριμένα HLA. Μόνο το πεπτίδιο pp65(363-373) από το πλήθος των πεπτιδίων που προέρχονται από την πρωτεόλυση της ιικής πρωτεΐνης pp65 δύναται να συνδεθεί με το HLA-A-0101, ενώ αντίστοιχα μόνο το πεπτίδιο IE-1 (199-207) το οποίο προέρχεται από την IE-1 δύναται να συνδεθεί με το HLA-B-0801.⁷ Από τα ανωτέρω καθίσταται προφανές ότι η μεγάλη πολυμορφία των HLA αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα να ανιχνευθεί πεπτίδιο από την “ξένη” πρωτεΐνη το οποίο θα δύναται να συνδεθεί με κάποιο εκ των HLA και επομένως αυξάνει την πιθανότητα ανοσολογικής απάντησης στον λοιμογόνο παράγοντα.

Η παραγωγή των Τ-λεμφοκυττάρων στον θύμο

Τα Τ-λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την ικανότητα τους να αναγνωρίζουν το σύμπλοκο p-HLA στην κυτταρική επιφάνεια. Η αναγνώριση επιτελείται μέσω του Τ-κυτταρικού υποδοχέα (T-cell receptor, TCR) ο οποίος αποτελείται από δύο πολυμορφικές πρωτεϊνικές αλυσίδες, την α και β προκειμένου για τον υποδοχέα TCR-αβ, και τις γ και δ για τον TCR-γδ υποδοχέα. Η συντριπτική πλειοψηφία των Τ-κυττάρων έχουν τον υποδοχέα TCR-αβ και στο υπόλοιπο κείμενο η χρήση του όρου Τ-λεμφοκύτταρα θα αναφέρεται σε TCR-αβ κύτταρα. Τα TCR-γδ λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα με ιδιαίτερη λειτουργία και δράση, η περιγραφή των οποίων ξεφεύγει των σκοπών του παρόντος. Οι α και β αλυσίδες κωδικοποιούνται από τα αντίστοιχα γονίδια και η εξαιρετική μεταβλητότητα τους οφείλεται στον μηχανισμό μέσω των οποίων επιτελείται η αναδιάταξη γονιδιακών τμημάτων των περιοχών V (variable), D (diversity), J (joining).⁸ Η κάθε περιοχή από τις V, D, J αποτελείται από πολλά τμήματα και κατά τη διαδικασία της αναδιάταξης ένα τμήμα από κάθε περιοχή (π.χ. V9J3D6) χρησιμοποιείται για την κωδικοποίηση μίας μοναδικής αλυσίδας. Η αναδιάταξη των γονιδιακών τμημάτων γίνεται με τυχαίο τρόπο και εάν λάβουμε υπόψη όλους τους πιθανούς συνδυασμούς τμημάτων, τότε μπορούμε να αντιληφθούμε τον τεράστιο αριθμό των μοναδικών TCR υποδοχέων που μπορεί να παραχθούν. Η ποικιλία των TCR αυξάνει ακόμα περισσότερο με την τυχαία είσοδο νουκλεοτιδίων στην υπερμεταβλητή περιοχή των ήδη αναδιατεταγμένων γόνων. Με μαθηματικούς υπολογισμούς ο αριθμός των μοναδικών TCR υποδοχέων που δύναται να παραχθούν ανέρχεται σε 10¹⁵ συνδυασμούς.

Η παραγωγή των Τ-κυττάρων στον θύμο επιτελείται

στα ακόλουθα στάδια: i) το προγονικό και δεσμευμένο προς την T-σειρά κύτταρο μεταναστεύει από το μυελό στο θύμο αδένα όπου αρχίζει και πολλαπλασιάζεται ενώ ταυτόχρονα αρχίζει η αναδιάταξη των γόνων των V, D, και J με αποτέλεσμα την παραγωγή τεράστιου αριθμού T κυττάρων με μοναδικούς TCR, ii) Τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου (thymic epithelial cells, TEC), αλλά και δένδριτικά κύτταρα που μεταναστεύουν στο θύμο από τους ιστούς εκφράζουν στην επιφάνειά τους πεπτιδία από πρωτεΐνες του ίδιου οργανισμού υπό τη μορφή συμπλόκου με ίδια HLA (self-peptide/self-HLA), iii) τα νεοπαράγόμενα T-κύτταρα μετακινούνται από τη φλοιώδη προς τη μυελώδη μοίρα του θύμου και έρχονται σε επαφή με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα με αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση των TCR με τα συμπλοκα self-peptide/self-HLA. Η αλληλεπίδραση των TCR με τα συμπλοκα self-peptide/self-HLA έχει ως σκοπό τη θετική (positive selection) αρχικά και ακολούθως την αρνητική επιλογή (negative selection) των T-λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα την πρόκληση της κεντρικής ανοσοανοχής.⁹ Στο σημείο αυτό θεωρείται σκόπιμο να γίνει διάκριση μεταξύ των όρων συγγένεια σύνδεσης (affinity) και δύναμη της σύνδεσης (avidity). Η ικανότητα, ή η συγγένεια σύνδεσης (affinity) του κάθε ξεχωριστού TCR υποδοχέα με το αντίστοιχο peptide/HLA σύμπλοκο καθορίζεται από το βαθμό συμπληρωματικότητας του υποδοχέα με το συνδέτη του κατ' αναλογία με την ικανότητα προσαρμογής του "κλειδιού στην κατάλληλη κλειδαριά". Αντίθετα, η ελκτική δύναμη (avidity) στη συναπτική επιφάνεια μεταξύ του T-λεμφοκυττάρου και του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου καθορίζεται μεταξύ άλλων από το affinity του κάθε ξεχωριστού TCR για το σύμπλοκο peptide/HLA, καθώς και από την ένταση της έκφρασης του συμπλόκου (ligand density) στη συναπτική επιφάνεια (πολλά κλειδιά σε πολλές κλειδαριές προσφέρουν ισχυρή σύνδεση).¹⁰

Ανοσοανοχή και αποφυγή της αυτοανοσίας

Η αποφυγή πρόκλησης αυτοανοσίας επιτελείται μέσω των μηχανισμών της κεντρικής και περιφερικής ανοσοανοχής. Η κεντρική ανοσοανοχή επιτελείται στο θύμο και διακρίνεται σε δύο φάσεις: Κατά τη φάση της θετικής επιλογής επιβιώνουν μόνο τα λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν ικανότητα σύνδεσης με τα συμπλοκα self-peptide/self-HLA που τους παρουσιάζονται στον θύμο. Τα κύτταρα με δύναμη σύνδεσης (avidity) κάτωθεν ενός ορίου υφίστανται απόπτωση. Με τη θετική επιλογή εξασφαλίζεται ότι τα λεμφοκύτταρα που επιζούν θα έχουν μικρή τουλάχιστον αντιδραστικότητα έναντι self-peptide/self-HLA. Κατά τη δεύτερη φάση της αρνητικής επιλογής, τα λεμφοκύτταρα με υψηλή (άνωθεν ενός ορίου) δύναμη σύνδεσης με τα συμπλοκα self-peptide/self-HLA υφίστανται απόπτωση. Με την αρνητική επιλογή εξασφαλίζεται

η απόπτωση των αυτοαντιδρώντων κλώνων και η αποφυγή αυτοανοσίας. Τελικό αποτέλεσμα του μηχανισμού της κεντρικής ανοσοανοχής είναι ότι τελικά από τον θύμο εξέρχονται μόνο T-λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν τη δυνατότητα να αντιδράσουν με σύμπλοκο που αποτελείται από non-self-peptide/self-HLA.¹¹

Παρά τη μεγάλη αποτελεσματικότητα του μηχανισμού της κεντρικής ανοσοανοχής, αυτοαντιδρώντες κλώνοι σχεδόν σε όλα τα άτομα καταφέρνουν να ξεφύγουν της επιτήρησης και να εξέλθουν του θύμου. Ενώ η διαφυγή από την κεντρική ανοσοανοχή είναι σχεδόν καθολική, αυτοάνοσες εκδηλώσεις εμφανίζονται μόνο σε μειωηφία των ατόμων ενός πληθυσμού. Σημαντικό ρόλο στην αποφυγή αυτοανοσίας διαδραματίζει ο μηχανισμός της περιφερικής ανοσοανοχής ο οποίος δεν είναι επαρκώς αποσαφηνισμένος.

Τα ώριμα T-λεμφοκύτταρα όταν εξέρχονται του θύμου και δεν έχουν ακόμα έλθει σε επαφή με αντιγόνο χαρακτηρίζονται με τον όρο παρθένα (naïve) λεμφοκύτταρα και έχουν ένα profile έκφρασης υποδοχέων που καθορίζει τη διαρκή κινητικότητα τους από το περιφερικό αίμα στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές των δευτερογενών λεμφικών οργάνων και αντίστροφα.¹² Η κινητικότητα αυτή εξυπηρετεί την ανάγκη να έλθουν σε επαφή με εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Τα πλέον εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα τα οποία είναι τα δένδριτικά κύτταρα κυκλοφορούν στους ιστούς και φαγοκυτταρώνουν υλικό από κύτταρα που βρίσκονται σε διαδικασία απόπτωσης. Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας στους ιστούς χαρακτηρίζονται με τον όρο άωρα δένδριτικά (immature dendritic cells, imDCs) και διαθέτουν σημαντική ικανότητα φαγοκυττάρωσης αλλά ελάχιστη ικανότητα αντιγονοπαρουσίασης. Κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης τους σε ώριμα δένδριτικά μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, και χάνουν την ικανότητα φαγοκυττάρωσης ενώ αναπτύσσουν την ικανότητα της αντιγονοπαρουσίασης των πεπτιδίων που προέρχονται από την πρωτεόλυση των φαγοκυτταρωθέντων πρωτεϊνών υπό τη μορφή συμπλόκου με self-HLA. Σε περίπτωση προσβολής από λοιμογόνο παράγοντα τα άωρα δένδριτικά κύτταρα εκτός από τα "ξένα" πρωτεϊνικά μόρια έρχονται σε επαφή και με μοριακές δομές (π.χ. RNA ικής προέλευσης, μικροβιακοί λιποπολυσακχαρίτες) οι οποίες χαρακτηρίζονται με τον όρο PAMPs (pathogen associated membrane patterns). Η ύπαρξη των PAMPs είναι προϊόν της εξέλιξης και αποτελεί για το ανοσοποιητικό σύστημα ένα είδος σήματος επικείμενου κινδύνου (danger signal) από την παρουσία "ξένου εισβολέα".¹³ Οι PAMPs συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των δένδριτικών κυττάρων με αποτέλεσμα τη διαφοροποίησή τους σε πλήρως ώριμα κύτταρα (mature dendritic cells, mDCs). Τα mDCs εκφράζουν σύμπλοκα peptide/self-HLA σε συνδυασμό με συν-διεγερτικά μόρια (co-stimulation) και έχουν την ικανότητα να προκα-

λούν ενεργοποίηση των ειδικών παίνε λεμφοκυττάρων (immune activation). Τα λεμφοκύτταρα μετά την ενεργοποίηση αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ανοσοδραστικά κύτταρα (immune effector cells) και κύτταρα μνήμης (memory cells).¹⁴

Σε συνθήκες ηρεμίας, τα imDCs διατρέχουν τους ιστούς και φαγοκυτταρώνουν πρωτεΐνες του ίδιου του οργανισμού που προέρχονται από κύτταρα που υφίστανται απόπτωση. Η απουσία λοιμογόνου παράγοντα, φλεγμονής και επομένως των PAMPs δρα ανασταλτικά στην πλήρη ωρίμανση των DCs και έχει σαν αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση τους σε ημι-ώριμα DCs (semimature DCs, semDCs).¹⁵ Τα semDCs μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες και παρουσιάζουν αυτο-αντιγόνα. Η επαφή των semDCs με αυτοαντιδρώντες κλώνους που έχουν διαφύγει της κεντρικής ανοσοανοχής οδηγεί σε καταστολή της ανοσιακής απάντησης και περιφερική ανοσοανοχή. Θα μπορούσαμε να συνοψίσουμε στην ακόλουθη πρόταση: Η παρουσίαση του αντιγόνου στα ειδικά λεμφοκύτταρα οδηγεί σε ανοσολογική απάντηση εφόσον το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο έχει προσλάβει και κάποιο είδος σήματος κινδύνου (danger signal). Αντίθετα η αντιγονοπαρουσίαση απουσία “danger signal” έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ανοσιακής απάντησης και την ανοσοανοχή.

Η αλλοαπάντηση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων χαρακτηρίζεται από την ανοσολογική διαπάλη μεταξύ του δότη και του λήπτη. Από τη μία πλευρά τα διασωθέντα από το σχήμα προετοιμασίας λεμφοκύτταρα του λήπτη δυνατόν να ενεργοποιηθούν και να επιτεθούν ανοσολογικά εναντίον των κυττάρων του δότη. Η ανοσολογική δράση χαρακτηρίζεται με τον όρο “η δράση του ξενιστή εναντίον του μοσχεύματος” (host versus graft, HVG) και εφόσον επικρατήσει δυνατόν να καταλήξει σε ανοσολογική απόρριψη του μοσχεύματος. Αντίθετα, τα λεμφοκύτταρα που περιέχονται στο μόσχευμα δυνατόν να αντιδράσουν έναντι των κυττάρων του λήπτη. Η ανοσολογική δράση περιγράφεται ως “η δράση του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή” (graft versus host, GVH) και εφόσον δεν τεθεί υπό έλεγχο δυνατόν να προκαλέσει σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις που χαρακτηρίζονται με τον όρο “η νόσος του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή” (graft versus host disease, GVHD). Η απάντηση στο ερώτημα πώς επιτελείται η αλλοαυτοαγνώριση και η αλλοαπάντηση δεν είναι προφανής και θα επιχειρηθεί σύντομη περιγραφή (Πίνακας 1) Θα γίνει διάκριση της αλλοαπάντησης σε περιπτώσεις: 1) με πλήρη HLA-συμβατότητα, και 2) με

Πίνακας 1. Μηχανισμοί αλλοαπάντησης σε αλλογενή μεταμόσχευση

Συμβατότητα	HLA- συμβατότητα	HLA- ασυμβατότητα
Αλλοαντιγόνο	Πεπτίδιο από minor-Hags* σε μορφή συμπλόκου με self-HLA	Υποθέσεις: 1) Foreign-HLA* ανεξάρτητα συνδεδεμένου πεπτιδίου (high determinant density hypothesis) 2) Foreign-peptide/foreign HLA* μέσω μηχανισμού μοριακής μίμησης (multiple binary complex hypothesis)
Αλλοαυτοαγνώριση	Άμεση και Έμμεση	Άμεση και Έμμεση
Αλλοαπάντηση	Παρόμοιοι μηχανισμοί με την ανοσιακή απάντηση σε λοιμογόνο παράγοντα	Η αλλοαπάντηση ξεφεύγει από το κλασσικό σχήμα: CD4 κύτταρα αναγνωρίζουν HLA-I και ασκούν κυτταροτοξικότητα και CD8 κύτταρα αναγνωρίζουν HLA-II και ασκούν delayed type hypersensitivity reaction*
Τύπος αλλοαντιδραστικών κυττάρων	Naive*	Naive and memory*
Συχνότητα αλλοαντιδραστικών κυττάρων	1/10 ⁴ – 1/10 ⁵	1% - 10%
Αποτελεσματικότητα ανοσοκαταστολής με αναστολείς καλσινευρίνης	σημαντική	Πολύ μικρή

*Επεξηγήσεις των όρων δίνονται στο κείμενο

HLA-ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη. Θα επιχειρηθεί να δοθεί απάντηση σε 3 θεμελιώδη ερωτήματα: 1) Ποιο είναι το/τα αλλοαντιγόνα έναντι των οποίων στοχεύει η αλλοαπάντηση; 2) πώς επιτελείται η αλλοαπαγνώριση; 3) μέσω ποίων μηχανισμών πραγματοποιείται η αλλοαπάντηση;

Ποια τα αλλοαντιγόνα σε περιπτώσεις με πλήρη HLA-συμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη;

Μετά την εφαρμογή της τυποποίησης των HLA με τεχνικές υψηλής ευκρίνειας η πλειονότητα των ασθενών λαμβάνουν μοσχεύματα από μη-συγγενείς δότες με πλήρη HLA-ταυτότητα σε βαθμό ανάλογο με τη μεταμόσχευση από συγγενή συμβατό δότη. Ακόμα και στις περιπτώσεις με πλήρη HLA-ταυτότητα η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρού GVHD είναι σημαντική, γεγονός που αποδεικνύει την παρουσία της ανοσολογικής αλλοαπάντησης του δότη έναντι του λήπτη. Τίθεται εύλογα το ερώτημα έναντι ποιων αντιγόνων στρέφεται η αλλογενής απάντηση σε αυτές τις περιπτώσεις. Η απάντηση έχει δοθεί πριν από δεκαετίες με την ανακάλυψη των ελασσόνων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας (minor histocompatibility antigens, mHAg). Τα mHAg είναι πολυμορφικές, συνήθως ενδοκυττάρια πρωτεΐνες που διαφέρουν μεταξύ των HLA-ταυτώσεων ατόμων με εξαίρεση τους μονο-οικούς διδύμους. Τα mHAg υφίστανται ενδοκυττάρια πρωτεόλυση όπως και όλες οι υπόλοιπες πρωτεΐνες και πεπτίδια που προέρχονται από την αποδόμηση τους παρουσιάζονται υπό τη μορφή συμπλόκων με self/HLA στην κυτταρική επιφάνεια. Λόγω του πολυμορφισμού είναι δυνατόν μετά την αποδόμηση τους να προκύψουν διαφορετικά πεπτίδια σε άτομα με διαφορετικά αλληλία.¹⁶ Αναφέρεται το κάτωθι παράδειγμα: Ένα ζεύγος HLA-ταυτώσεων δότη και λήπτη παρουσιάζει διαφορετικά αλληλόμορφα σε κάποιο mHAg (ο δότης έχει τα αλληλόμορφα A/A ενώ ο λήπτης έχει τα αλληλόμορφα A/B). Από την ενδοκυττάρια πρωτεόλυση των A και B προκύπτουν τα διαφορετικά πεπτίδια X και Y τα οποία εκφράζονται υπό τη μορφή συμπλόκων με τα HLA τα οποία είναι κοινά μεταξύ δότη και λήπτη. Τα κύτταρα του λήπτη εκφράζουν στην επιφάνεια τους το σύμπλοκο Y/self-HLA το οποίο απουσιάζει στον δότη, ενώ τόσο ο δότης όσο και ο λήπτης εκφράζουν το σύμπλοκο X/self-HLA. Τα λεμφοκύτταρα του δότη εκπαιδεύτηκαν στον θύμο αδένα παρουσία του συμπλόκου X/self-HLA και απουσία του Y/self-HLA με αποτέλεσμα λόγω της κεντρικής ανοσοανοχής τα λεμφοκύτταρα με ειδικότητα έναντι του X/self-HLA να έχουν απαλειφθεί ενώ τα λεμφοκύτταρα με ειδικότητα έναντι του Y/self-HLA να είναι εν δυνάμει παρόντα στο ανοσολογικό ρεπερτόριο του δότη. Επομένως η αλλοαπάντηση αποδίδεται σε διαφορές στα mHAg μεταξύ δότη και

λήπτη. Το πρώτο mHAg ανιχνεύθηκε μετά από μελέτη ασθενούς η οποία είχε απορρίψει μυελικό μόσχευμα που είχε λάβει από τον συμβατό αδελφό της.¹⁷ Οι διαφορές στα mHAg είναι και πολύ συχνές αλλά και κλινικά σημαντικές. Ανάλογα στον άνθρωπο έχουν ήδη ανακαλυφθεί αρκετά mHAg και ο αριθμός τους αναμένεται να αυξάνει διαρκώς.¹⁸

Θεωρητικά τουλάχιστον η αλλοαπάντηση έναντι των mHAg σε έδαφος πλήρους HLA-ταυτότητας είναι κατανοητή και θα μπορούσε να συγκριθεί με την ανοσολογική απάντηση σε πεπτίδιο προερχόμενο από ιική πρωτεΐνη μετά λοίμωξη. Μετά λοίμωξη από CMV τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια τους το σύμπλοκο pp65(363-373)/HLA-A-0101 με την προϋπόθεση ότι το άτομο εκφράζει το HLA-A-0101. Επειδή το πεπτίδιο pp65(363-373) είναι ξένο στον ασθενή το ανοσολογικό ρεπερτόριο περιέχει λεμφοκύτταρα με ειδικότητα έναντι του pp65(363-373)/HLA-A-0101 τα οποία ενεργοποιούνται και καταστρέφουν τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα. Η ανοσολογική απάντηση έναντι του CMV ομοιάζει απόλυτα με την απάντηση έναντι του Y/self-HLA στο ανωτέρω παράδειγμα.

Επίσης με βάση τα ανωτέρω μπορούμε να ισχυριστούμε ότι σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης από HLA-ταυτόσημο δότη τα αλλοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα του δότη δύνανται να ανευρεθούν μόνο στη δεξαμενή των παύει λεμφοκυττάρων. Τα μνημονικά κύτταρα του δότη έχουν ήδη επιλεχθεί με βάση την ειδικότητα τους έναντι πεπτιδίου προερχόμενου από λοιμογόνο παράγοντα σε σύμπλοκο με self/HLA [π.χ. έναντι pp65(363-373)/HLA-A-0101 σε λοίμωξη από CMV]. Τα κύτταρα αυτά παρέχουν προστασία στον δότη έναντι του CMV και έχουν πανομοιότυπη ειδικότητα με τα δικά του αφού η επιλογή του ιικού πεπτιδίου καθορίζεται από το HLA-αλληλόμορφο. Αντίθετα, κύτταρα με ειδικότητα έναντι π.χ. Y/self-HLA ανιχνεύονται στη δεξαμενή των παύει λεμφοκυττάρων. Πράγματι νεότερα δεδομένα σε ανθρώπους δείχνουν ότι στον πληθυσμό των μνημονικών T-λεμφοκυττάρων δεν ανευρίσκεται αλλοαντιδραστικότητα όταν το ζεύγος δότη/λήπτη είναι HLA-ταυτόσημο.¹⁹ Αντίθετα η μεταφορά μνημονικών λεμφοκυττάρων από τον δότη προσφέρει ανοσιακή “μνήμη” στον λήπτη. Ο αριθμός των αλλοαντιδραστικών κυττάρων του δότη είναι μικρός και προσδιορίζεται σε 1 κύτταρο/10⁴ – 10⁵ λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος.²⁰

Ποια τα αλλοαντιγόνα σε περιπτώσεις με HLA-ασυμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη;

Σε περιπτώσεις HLA-ασυμβατότητας ο αριθμός των αλλοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα του δότη είναι πολύ μεγάλος σε σχέση με τις περιπτώσεις HLA-συμβατότητας. Ο αριθμός των αλλοαντιδραστικών

λεμφοκυττάρων αυξάνει όσο αυξάνει ο αριθμός των HLA αντιγόνων που διαφέρουν μεταξύ δότη και λήπτη και δυνατόν να αποτελούν το 1% - 10% του συνόλου των λεμφοκυττάρων.¹⁰ Είναι γνωστό ότι τα ώριμα T-λεμφοκύτταρα που εξέρχονται του θύμου έχουν εκπαιδευτεί να αναγνωρίζουν μόνο “ξένα πεπτιδία” σε μορφή συμπλόκου με “ίδια” HLA. Εύλογα δημιουργείται το εξής ερώτημα: πως είναι δυνατόν τα λεμφοκύτταρα του δότη να αναγνωρίζουν “ξένα” HLA; Για την απάντηση στο ανωτέρω ερώτημα έχουν διατυπωθεί δύο υποθέσεις οι οποίες υποστηρίζονται από πειραματικά δεδομένα: 1) high determinant density, 2) multiple binary complex.

Υπόθεση high determinant density: Τα HLA αν και με εξαιρετική πολυμορφία παρουσιάζουν σημαντική ομολογία με αποτέλεσμα η στερεοτακτική διαμόρφωση τους να διαμορφώνεται στη βάση ενός κοινού πλαισίου. Σύμφωνα με την 1^η υπόθεση σημαντικός αριθμός από τα T-λεμφοκύτταρα του δότη διαθέτουν TCR που αναγνωρίζει/συνδέεται με ορισμένα εκ των αλλογενών HLA (ανεξάρτητα του συνδεδεμένου πεπτιδίου) του λήπτη αλλά με πολύ χαμηλό affinity. Στη συναπτική επιφάνεια το σύνολο των TCR του λεμφοκυττάρου (έστω και με χαμηλό affinity) συνδέεται με το σύνολο των HLA του κυττάρου στόχου με αποτέλεσμα η σύνδεση να έχει πολύ υψηλό avidity και να δύναται να προκαλέσει ενεργοποίηση του λεμφοκυττάρου του δότη.²¹

Υπόθεση multiple binary complex: Σύμφωνα με τη 2^η υπόθεση ορισμένα εκ των λεμφοκυττάρων του δότη διαθέτουν TCR ο οποίος μέσω μηχανισμού μοριακής μίμησης αναγνωρίζει πολύ ισχυρά ένα σύμπλοκο που απαρτίζεται από ξένο πεπτιδίον συνδεδεμένο σε αλλογενές HLA του λήπτη.²² Αναφέρεται το εξής παράδειγμα: Το πεπτιδίον FLR το οποίο προέρχεται από πρωτεΐνη του EBV παρουσιάζεται με τη μορφή συμπλόκου με το HLA-A-0801. Από ασθενείς που φέρουν το HLA-A-0801 και έχουν μολυνθεί από EBV έχει απομονωθεί ο λεμφοκυτταρικός κλώνος LC13 με TCR που έχει μεγάλη ικανότητα σύνδεσης με το σύμπλοκο FLR/HLA-0801 και ο οποίος είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός στην καταπολέμηση της EBV λοίμωξης. Παραλλήλως μέσω “μοριακής μίμησης” ο κλώνος LC13 έχει ισχυρή ικανότητα σύνδεσης με το κοινό πεπτιδίον EEY συνδεδεμένο στην επιφάνεια του αλλογενούς HLA-B-4402. Ο δότης Α με HLA-A-0801 διαθέτει λεμφοκύτταρα LC13 (εάν έχει προηγουμένως μολυνθεί με EBV τότε η δεξαμενή των μνημονικών λεμφοκυττάρων διαθέτει ικανό αριθμό LC13). Εάν ο δότης Α χορηγήσει αιμοποιητικό μόσχευμα στον ασθενή Β ο οποίος φέρει το HLA-B-4402, τότε τα κύτταρα LC13 αναγνωρίζουν το σύμπλοκο του κοινού πεπτιδίου EEY/HLA-B-4402 με αποτέλεσμα την πρόκληση GVHD. Σύμφωνα και με τις δύο υποθέσεις τα αλλοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα δυνατόν να ανήκουν και στις δύο δεξαμενές (naive and memory).

Πώς επιτελείται η αλλοαναγνώριση;

Η αλλοαναγνώριση επιτελείται μέσω τριών μηχανισμών οι οποίοι περιγράφονται με συντομία.²³ 1) Ο μηχανισμός της άμεσης αλλοαναγνώρισης (direct allorecognition): Τα δενδριτικά κύτταρα του λήπτη τα οποία διασώζονται από το σχήμα προετοιμασίας παρουσιάζουν τα αλλοαντιγόνα στα κύτταρα του δότη τα οποία και ενεργοποιούν. Η παρουσίαση γίνεται στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές των δευτεροπαθών λεμφικών οργάνων. Ο μηχανισμός αυτός διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο, όταν στο λήπτη διασώζεται σημαντικός αριθμός δενδριτικών κυττάρων. Αντίθετα στην όψιμη μεταμοσχευτική φάση και όταν τα δενδριτικά κύτταρα του λήπτη έχουν αντικατασταθεί πλήρως από τα δενδριτικά του δότη ο μηχανισμός αυτός δεν διαδραματίζει κανένα ρόλο. Στη φάση αυτή σημαντικό ρόλο παίζει 2) ο μηχανισμός της έμμεσης αλλοαναγνώρισης (indirect allorecognition): Τα δενδριτικά κύτταρα του δότη φαγοκυτταρώνουν πρωτεΐνες του λήπτη τις οποίες παρουσιάζουν στα “ίδια” HLA. Το σύμπλοκο (πεπτιδίον του λήπτη/HLA του δότη) αναγνωρίζεται από τα αλλοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα του δότη με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους και την πρόκληση GVHD. Με βάση την κλασική παραδοχή τα εξωκυτταρίως προσλαμβανόμενα αντιγόνα παρουσιάζονται υπό μορφή συμπλόκου στα τάξεις HLA-II, ενώ τα αντιγόνα τα προερχόμενα από ενδοκυτταρίες πρωτεΐνες παρουσιάζονται στα τάξεις HLA-I. Αντίθετα με την κλασική άποψη, τα εξωκυτταρίως προσλαμβανόμενα αντιγόνα παρουσιάζονται όχι μόνο στα τάξεις II αλλά και στα τάξεις I HLA και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται cross-priming.²⁴ Έτσι εξασφαλίζεται ότι μέσω της έμμεσης αλλοαναγνώρισης επιτελείται όχι μόνο ενεργοποίηση των CD4 αλλά και των CD8 κυττάρων, 3) ο μηχανισμός ημι-άμεσης αλλοαναγνώρισης (semidirect allorecognition): Τα δενδριτικά κύτταρα του δότη προσλαμβάνουν ολόκληρο το σύμπλοκο πεπτιδίον/αλλογενές-HLA το οποίο αποπίπτει από την επιφάνεια των κυττάρων του λήπτη. Το προσληφθέν σύμπλοκο εκφράζεται στην επιφάνεια του δενδριτικού κυττάρου του δότη το οποίο παρουσιάζεται στα αλλοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα του δότη προκαλώντας την ενεργοποίησή τους.

Σκόπιμο είναι να γίνει σύντομη αναφορά σε βασικές αρχές της ανοσολογίας: 1) Η αναγνώριση του στόχου και η ενεργοποίηση των naïve κυττάρων μπορεί να γίνει μόνο με τη συμμετοχή επαγγελματικών αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (professional antigen presenting cells) τα οποία είναι πλήρως ώριμα δενδριτικά κύτταρα και τα οποία διαθέτουν ισχυρή ικανότητα συν-διεγέρσης μέσω ειδικών υποδοχέων. Αντίθετα οι απαιτήσεις για ενεργοποίηση είναι πολύ λιγότερες στην περίπτωση των μνημονικών κυττάρων τα οποία δεν χρειάζονται ισχυρά συν-διεγερτικά σήματα. 2) Αλλοαπάντηση μπορεί να επιτελεστεί και σε πλήρη απουσία επαγγελματικών δενδρι-

τικών κυττάρων. Σε συνθήκες “stress” παρεγχυματικά κύτταρα ιστών και ειδικότερα τα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα δυνατόν να αποκτήσουν ικανότητα αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.⁶

Πώς επιτελείται η αλλοαπάντηση;

Η αλλοαπάντηση επιτελείται με τους ίδιους μηχανισμούς που πραγματοποιείται και η ανοσολογική επίθεση σε λοιμογόνους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα η Τ-κυτταρική ανοσία μέσω των αλλοαντιδραστικών κυττάρων επιτίθεται και προκαλεί σημαντική ιστική βλάβη και ανεπάρκεια οργάνων η οποία κλινικά λαμβάνει τη μορφή του συνδρόμου GVHD.²⁵ 1) Τα ενεργοποιημένα αλλοαντιδραστικά CD8 λεμφοκύτταρα (activated effector cells) αναγνωρίζουν το σύμπλοκο πεπτιδίου/HLA στην επιφάνεια του κυττάρου του λήπτη και απεκκρίνουν στη συναπτική επιφάνεια τα κυτταροτοξικά κοκκία τους που περιέχουν granzymes και perforin επιτυγχάνοντας τη λύση του κυττάρου στόχου. 2) Τα ενεργοποιημένα αλλοαντιδραστικά CD4-βοηθητικά (T-helpers) λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το κύτταρο στόχο, εκκρίνουν στο μικροπεριβάλλον κυτοκίνες και προσελκύουν αλλά φλεγμονώδη κύτταρα όπως μακροφάγα μέσω των οποίων επάγουν αντίδραση τύπου καθυστερημένης υπερευαισθησίας (delayed type hypersensitivity). 3) Είναι γνωστό ότι ο ανοσολογικός στόχος των CD8 είναι σύμπλοκο πεπτιδίου/HLA-I, ενώ ο στόχος των CD4 είναι σύμπλοκο πεπτιδίου/HLA-II. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να τονιστεί ότι το κλασσικό πλαίσιο της ανοσολογικής αναγνώρισης του στόχου δεν ισχύει σε περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης με HLA-ασυμβατότητα. Έτσι είναι δυνατόν αλλοαντιδραστικά CD4 κύτταρα να αντιδρούν λόγω μοριακής μίμησης με σύμπλοκο πεπτιδίου/HLA-I και να ασκούν κυτταρολυτική δράση και αντιθέτως CD8 κύτταρα να αντιδρούν με σύμπλοκο πεπτιδίου/HLA-II και να ασκούν ιστική βλάβη μέσω πρόκλησης

καθυστερημένου τύπου αντίδρασης υπερευαισθησίας.²⁵ Με τα ανωτέρω επιβεβαιώνεται το προφανές ότι η αλλοαπάντηση είναι τόσο ισχυρότερη όσο μεγαλύτερη είναι η ασυμβατότητα στο σύστημα των HLA.

Ποιος ο ρόλος της ανοσοκαταστολής στην πρόληψη της αλλοαπάντησης;

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) αποτελούν τον βασικό κορμό της χορηγούμενης ανοσοκαταστολής μετά τη μεταμόσχευση με σκοπό τον έλεγχο-πρόληψη της αλλοαπάντησης. Η κυκλοσπορίνη (CY) είναι σχετικά ικανοποιητική στην πρόληψη της πρωτογενούς ανοσιακής απάντησης σε νεοαντιγόνα, ενώ αντίθετα είναι ελάχιστα αποτελεσματική στην πρόληψη της δευτερογενούς ανοσιακής απάντησης μετά επανέκθεση σε (recall) αντιγόνα.²⁶ Η δράση αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι η CY παρεμβαίνει σχετικά ικανοποιητικά στην πρόληψη της ενεργοποίησης των παΐνε αλλά αδυνατεί να αναστείλει την ενεργοποίηση των μνημονικών κυττάρων. Οι βασικές αυτές αρχές βοηθούν στην κατανόηση και ερμηνεία των κάτωθι παρατηρήσεων: 1) η CY είναι αρκετά αποτελεσματική στην πρόληψη του GVHD σε περιπτώσεις HLA-ταυτότητας και μηευαισθητοποιημένου δότη (η αλλοαπάντηση προκαλείται από παΐνε κύτταρα), 2) η CY δεν είναι αποτελεσματική στην πρόληψη GVHD σε περίπτωση που ο δότης είναι προηγούμενα ευαισθητοποιημένος έναντι του λήπτη ή σε περίπτωση HLA-ασυμβατότητας (η αλλοαπάντηση προκαλείται από μνημονικά κύτταρα), 3) η CY δεν είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του εγκατεστημένου GVHD (η αλλοαπάντηση προκαλείται από ενεργοποιημένα κύτταρα). Για τον λόγο αυτό η μεταμόσχευση με HLA-ασυμβατότητα επιτελείται με τη χρήση *in-vivo* ή *in-vitro* μεθόδων με στόχο την καταστροφή/απομάκρυνση των λεμφοκυττάρων.

Mechanisms of alloresponse in allogeneic transplantation

by Panagiotis Tsirigotis, Maria Atta, Konstantinos Girkas

2nd Department of Propaedeutic Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, General Hospital "Attiko", Athens, Greece

ABSTRACT: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) provokes an immune response of the donor against host and vice versa. In the setting of human leukocyte antigen (HLA)-identical allo-HSCT, donor T-cells react against disparate host minor histocompatibility antigens (mHAg). Alloreactive donor T-cells recognize peptides derived from host mHAg presented in the context of self-HLA. In the setting of HLA-mismatched allo-HSCT, two non-mutually excluded hypotheses have been proposed. According to high determinant density theory, alloreactive T-cells recognize host-HLA independent of peptide. Despite the low affinity of alloreactive cells the high density of host-HLA present in immunological synapse results in high avidity ligation and therefore promotes immune activation. Ac-

According to multiple binary complex theory, alloreactive donor T-cells recognize host peptide in the context of host-HLA with strong affinity due to mechanism of molecular mimicry. Donor T-cells with host alloreactivity are present only in the pool of naïve T-cells in the setting of HLA-identical allo-HSCT, while alloreactive T-cells are present in both pools of naïve and memory T-cells in cases of HLA-mismatched transplantation. Allorecognition of alloantigen is mediated through direct and indirect pathways. Antigenic peptides derived from the host are presented to donor alloreactive cells by host dendritic cells (DCs) or by donor DCs in the case of direct and indirect allorecognition pathway respectively. Alloresponse mimics immune reactivity against pathogens in the case of HLA-identical transplants, while it is more complex and deviates from classical patterns in the case of mismatched transplantation. Alloreactive donor T-cells are present in extremely low numbers in the peripheral blood (PB) of un-immunized (against the recipient) donors in the setting of HLA-identity, while 1% to 10% of PB donor T-cells are alloreactive against the host in cases of mismatched transplantation. Calcineurin inhibitors display significant efficacy in graft versus host disease (GVHD) prevention in HLA-identical transplants but are ineffective in HLA-disparate transplantation.

Βιβλιογραφία

1. Rinkevich B. Primitive immune systems: are your ways my ways? *Immunol Rev.* 2004; 198:25–35.
2. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens.* 2007; 69:545–556.
3. Holler E. The role of innate immunity in graft-versus-host disease and complications following allogeneic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(1 Suppl):59-61.
4. Gill S, Olson JA, Negrin RS. Natural killer cells in allogeneic transplantation: effect on engraftment, graft-versus-tumor, and graft-versus-host responses. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:765-776.
5. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: the major histocompatibility complex. *Blood Rev.* 2013; 27:1-12.
6. Thomas J, Dengler and Jordan S. Pober. Human vascular endothelial cells stimulate memory but not naive CD8+ T cells to differentiate into CTL retaining an early activation phenotype. *J Immunol.* 2000; 164:5146–5155.
7. Paine A, Oelke M, Tischer S, Heuft HG, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Soluble recombinant CMVpp65 spanning multiple HLA alleles for reconstitution of antiviral CD4+ and CD8+ T-cell responses after allogeneic stem cell transplantation. *J Immunother.* 2010; 33:60-72.
8. Strominger JL. Developmental biology of T cell receptors. *Science.* 1989; 244:943-950.
9. Janeway CA. Thymic selection: Two pathways to life and two to death. *Immunity.* 1994; 1:3–6.
10. Smith C, Miles JJ, Khanna R. Advances in direct T-cell alloreactivity: Function, avidity, biophysics and structure. *Am J Transplant.* 2012; 12:15–26.
11. Griesemer AD, Sorenson EC, Hardy MA. The role of the thymus in tolerance. *Transplantation.* 2010;90:465-474.
12. Krüger K, Mooren FC. T cell homing and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2007; 13:37-54.
13. Jounai N, Kobiyama K, Takeshita F, Ishii KJ. Recognition of damage-associated molecular patterns related to nucleic acids during inflammation and vaccination. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013; 2:168.
14. Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:137-161.
15. Dudek AM, Martin S, Garg AD, Agostinis P. Immature, semi-mature, and fully mature dendritic cells: Toward a DC-cancer cells interface that augments anticancer immunity. *Front Immunol.* 2013; 4:438.
16. Spencer CT, Gilchuk P, Dragovic SM, Joyce S. Minor histocompatibility antigens: presentation principles, recognition logic and the potential for a healing hand. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15:512-525.
17. Voogt PJ, Fibbe WE, Marijt WA, et al. Rejection of bone-marrow graft by recipient-derived cytotoxic T lymphocytes against minor histocompatibility antigens. *Lancet.* 1990; 335:131-134
18. Simpson E, Scott D, James E, et al. Minor H antigens: genes and peptides. *Transpl Immunol.* 2002; 10:115–123.
19. Bleakley M, Heimfeld S, Jones L.A, et al. Engineering human peripheral blood stem cell grafts that are depleted of naïve T cells and retain functional pathogen-specific memory T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:705-716.
20. de Bueger M, Bakker A, Bontkes H, van Rood JJ, Goulmy E. High frequencies of cytotoxic T cell precursors against minor histocompatibility antigens after HLA-identical BMT: absence of correlation with GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 11:363-8.
21. Smith PA, Brunmark A, Jackson MR, Potter TA. Peptide-independent recognition by alloreactive cytotoxic T lymphocytes (CTL). *J Exp Med.* 1997; 185:1023–1033.
22. Macdonald WA, Chen Z, Gras S, et al. T cell allorecognition via molecular mimicry. *Immunity.* 2009; 31:897–908.
23. Rogers NJ, Lechler RI. Allorecognition. *Am J Transplant.* 2001; 1:97–102.
24. Bevan MJ. Cross-priming. *Nat Immunol.* 2006; 7:363-365.
25. Le MA, Goldman M, Abramowicz D. Multiple pathways to allograft rejection. *Transplantation.* 2002; 73:1373–1381.
26. Rentenaar R, van Diepen F, Meijer R, et al. Immune responsiveness in renal transplant recipients: Mycophenolic acid severely depresses humoral immunity in vivo. *Kidney Intern.* 2002; 62:319–328.