



Transplantasiya İmmuniteti

ƏSAS TOXUMA UYĞUNLUĞU KOMPLEKSİ (MHC)

- Major Histocompatibility Complex (MHC)
- Hüceyrə səthində ekspressiya olunan, transplantasiya antigen molekullarını kodlaşdıran genlərkompleksidir
- Bütün məməlilərdə rast gəlinir
- İmmun cavabın yaranmasında və toxuma qopma reaksiyasında əhəmiyyətli rol oynayır

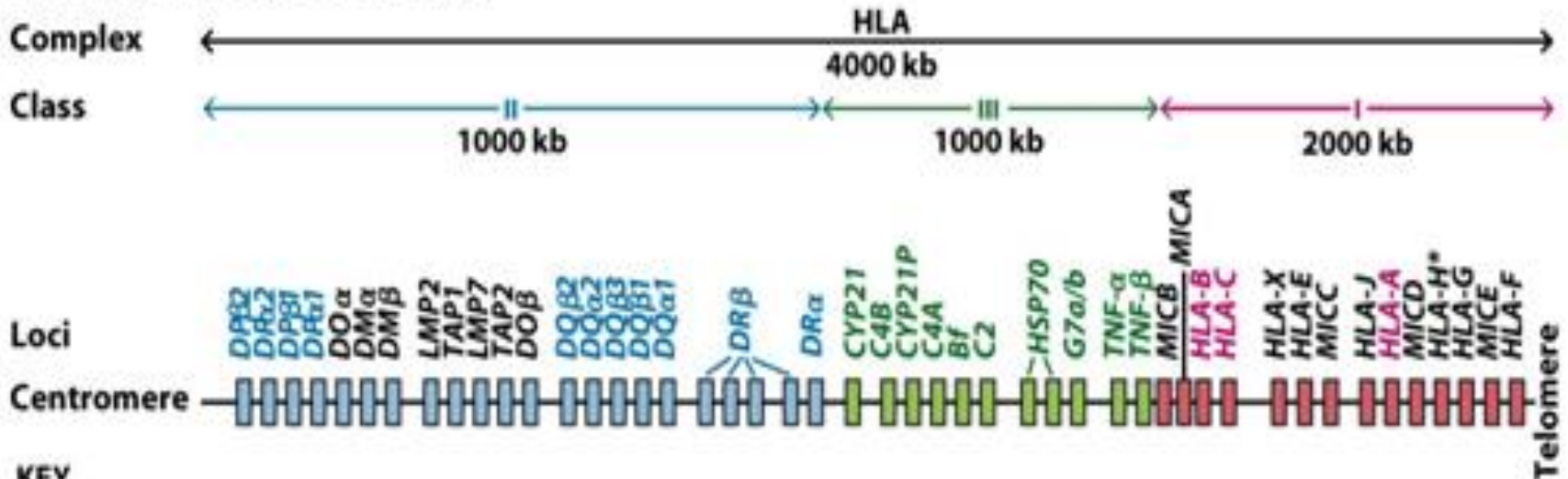
TRANSPLANTASIÖN İMMUNİTETİNİN TARİXİ

- MHC kompleksi və onun transplantasiyada əhəmiyyəti ilk dəfə Corc Deyvis Snell, Jan Dosse və Barux Benaserraf tərəfindən öyrənilmişdir. 1980-ci ildə bu üç alim MHC genlərinin kəşfi və öyrənilməsinə görə Nobel mükafatına layiq görülmüşdülər.
- MHC molekullarının immun cavabda rolu 1974-cü ildə Rolf Zingernakel və Piter Doherti tərəfindən müəyyən edilmişdir. Bu alimlər tərəfindən “HLA restriksiya” və “İkili tanıma” fenomenləri izah olunmuşdur. Bu araşdırmalara görə hər iki alim 1996-cı ildə Nobel mükafatı almışdırlar.



MHC genlərinin xəritəsi

HUMAN CHROMOSOME 6



KEY

Gene	Encoded protein	
C2, C4A, C4B, Bf	Complement components	
CYP21, CYP21P	Steroid 21-hydroxylases	
G7a/b	Valyl-tRNA synthetase	
HSP	Heat-shock protein	
LMP2, LMP7	Proteasome-like subunits	
TAP1, TAP2	Peptide-transporter subunits	
TNF-α, TNF-β	Tumor necrosis factors α and β	
		*Now designated HFE

Əsas toxuma uyğunluğu genləri

- İnsanda bu genlər HLA adlandırılır və 6-cı xromosomun qısa çiyində yerləşir
- Kodominantlığa və polimorfizmə malikdirlər
- Üç sinfə bölünürlər:
 - HLA I sinif genləri polimorfik A, B, C lokuslardan ibarətdirlər və hər lokus 100-dən çox alleldən ibarətdir –MHC I molekullarını kodlaşdırırlar
 - HLA II sinif genləri DR, DQ, DP, lokuslarından ibarətdirlər- MHC II molekullarını kodlaşdırırlar
 - HLA III sinif genləri- kompliment sisteminin komponentlərini(C4a, C4b, C2, B faktoru), 21-hidroksilaza fermentlərini, sitokinləri kodlaşdırır.

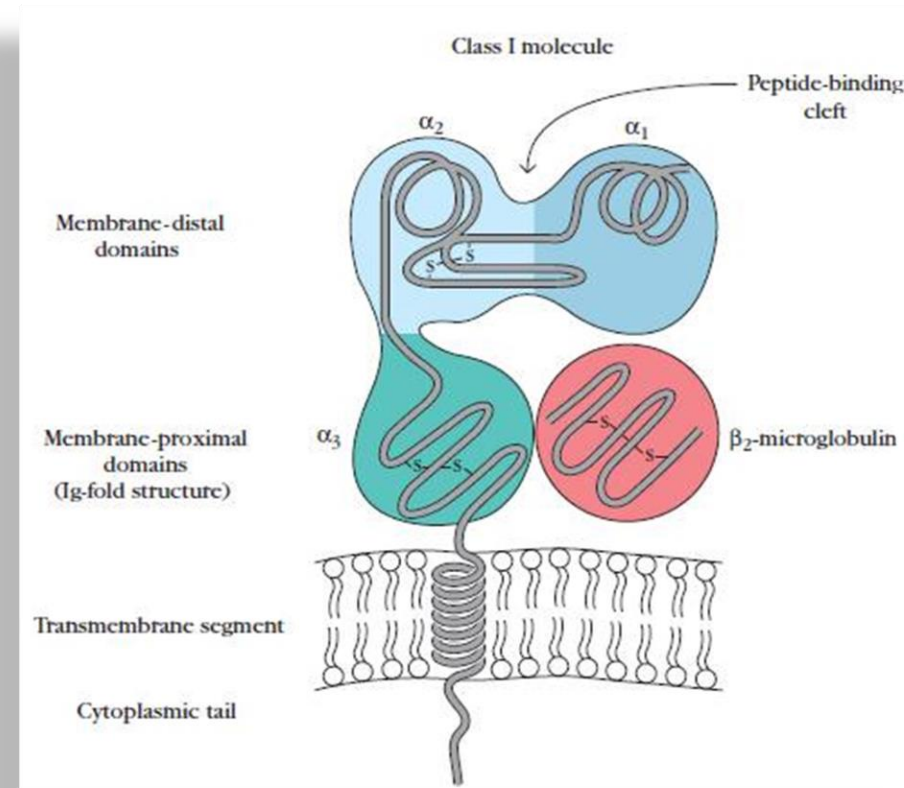
Human HLA complex

Complex	HLA								
MHC class	II			III			I		
Region	DP	DQ	DR	C4, C2, BF			B	C	A
Gene products	DP $\alpha\beta$	DQ $\alpha\beta$	DR $\alpha\beta$	C' proteins		TNF- α TNF- β	HLA-B	HLA-C	HLA-A

MHC I molekulunun strukturu

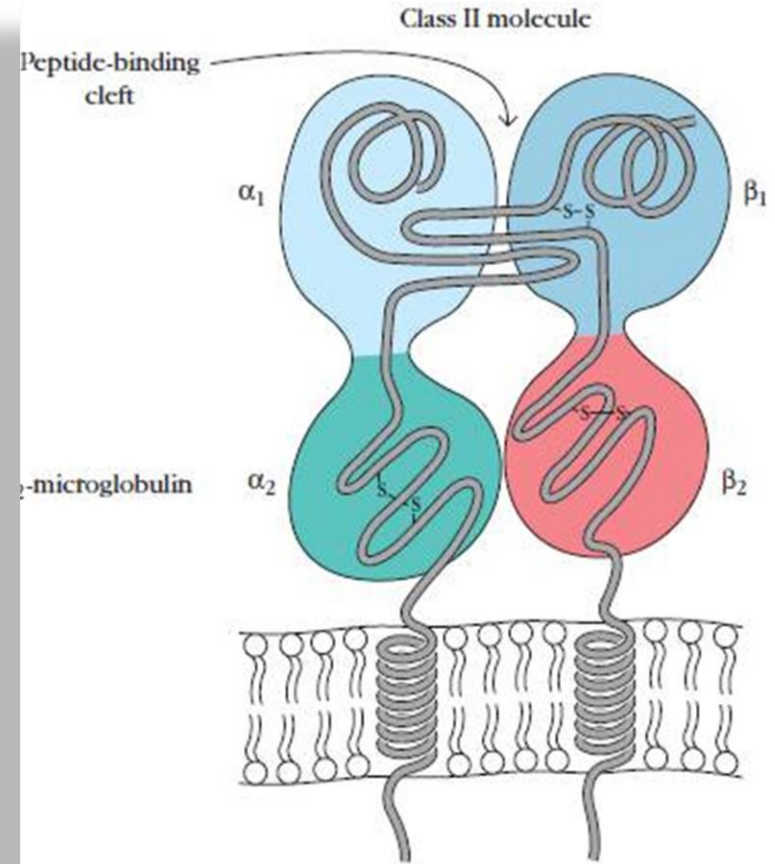
- MHC I molekulu iki zəncirdən ibarətdir:
- ağır α - polipeptid zəncir (45 kDa):
 - ✓ hüceyrəxarici hissə (α_1 , α_2 və α_3)
 - ✓ transmembran
 - ✓ sitoplazmatik hissə
- β_2 - mikroqlobulin (12kDa)- invariant polipeptid zəncirdir, α -zəncirlə qeyri-kovalent rabitə vasitəsi ilə birləşir.

Peptid birləşdirici sahə α_1 və α_2 – domenləri vasitəsiylə əmələ gəlir. Buraya təxminən 8-10 aminturşu yerləşə bilər.

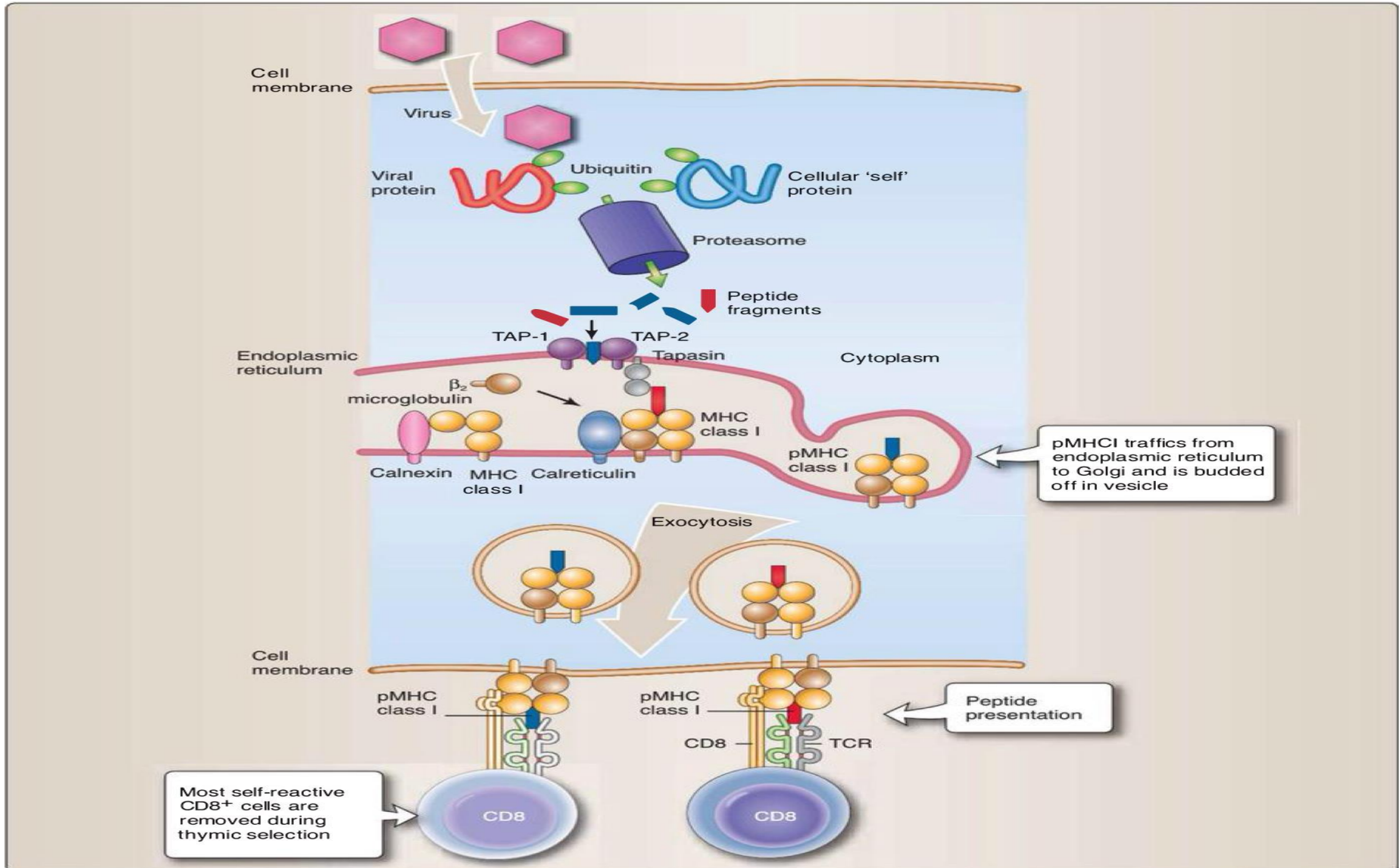


MHC II molekulunun strukturu

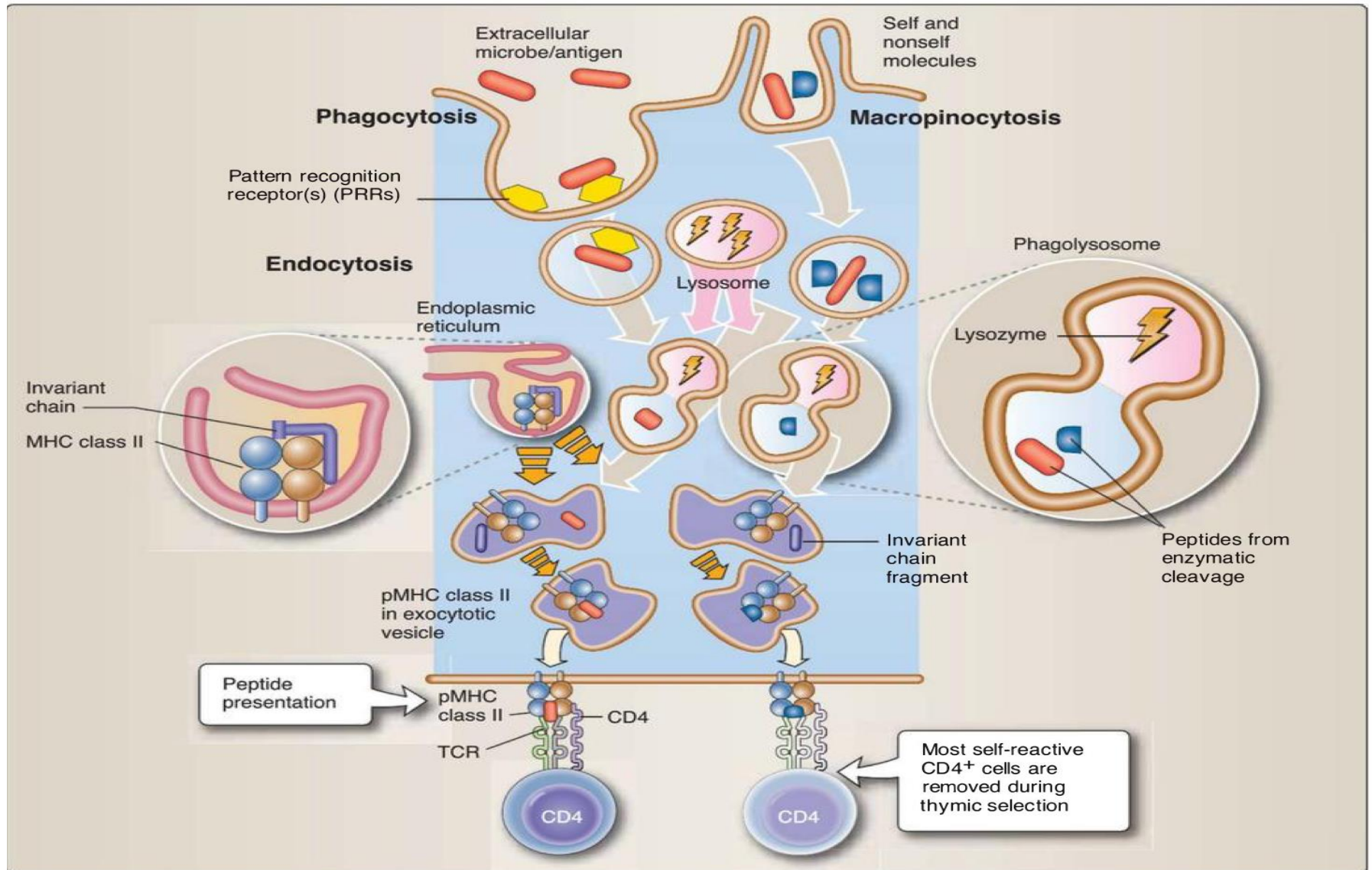
- MHC II molekulu iki polipeptid zəncirdən ibarətdir.
- α -zəncir (33 kDa)
 β -zəncir (28 kDa)
- Hər zəncir hüceyrəxarici (α_1 və α_2 və ya β_1 və β_2), transmembran və sitoplazmatik hissələrə bölünür.
- Antigen birləşdirici sahə α_1 - və β_1 -domenləri vasitəsi ilə əmələ gəlir və 12-20 amin turşu ölçüsündə antigen peptidi birləşdirə bilər.



MHC I molekulunun prosessinqi



MHC II molekulunun prosessinqi



HLA sisteminin əhəmiyyəti

- HLA genləri hər bir fərdin şəxsiyyətinin təsdiqində istifadə olunurlar
- HLA genləri atalığın təsdiq olunmasında istifadə olunurlar
- HLA genləri transplantasiya zamanı donor-resipiient seleksiyasında, daha uyğun donorun seçilməsində mühüm rol oynayırlar
- HLA genləri bəzi xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə olunurlar
- HLA-sistemi hüceyrənin individual biometrik pasportu adlandırmaq olar. Onun vasitəsilə hüceyrənin müəyyən orqanizmə məxsus olduğu təyin olunur.

HLA sistemilə assosiasiya olunan xəstəliklər

Xəstəliklər	HLA allelləri
Bexterov xəstəliyi	B27
Reyter sindromu	B27
Kəskin uveit	B27
Insulindən asılı şəkərli diabet	DQ8
Seliakiya	DR3
Qudpasçer sindromu	DR2
Revmatoid artrit	DR4
Şeqren sindromu	DR17
Dağınıq skleroz	DR2,DR6

HLA-sistemilə assosiyasiya olunan xəstəliklər

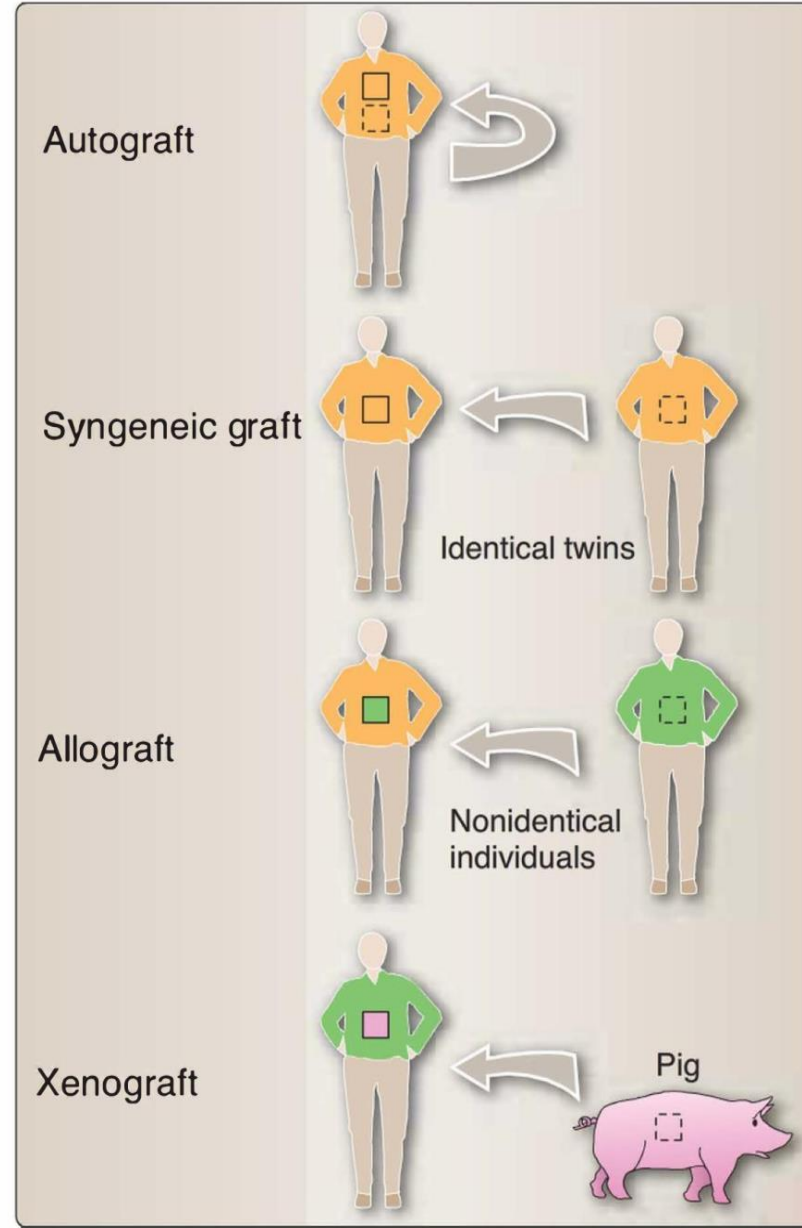
- 1973-cü ildə HLA-B27 nin Bexterov xəstəliyi ilə əlaqəsi müəyyən olunmuşdur. Bexterov xəstələrinin 90% -də HLA-27 var. HLA-27 geni mövcud olan sağlam insanlarda spondiloartropatiya xəstəliyinin rast gəlmə riski 2%-ə bərabərdir.
- Bexçet xəstəliyinin immunogenetik markeri HLA B_{51} и DR_{W52} antigenləridir. Bir insanda hər iki antigen eyni zamanda mövcud olduqda bu xəstəliyin yaranma riski artır.

Transplantologiya

- Hüceyrələrin, toxumaların, orqanların bir orqanizmdən (donordan) o birisinə (resipiyentə) köçürülməsinə transplantasiya deyilir
- Teoritik və praktik transplantologiyanın banisi Piter Medavardır.

Transplantasiyanın tipləri

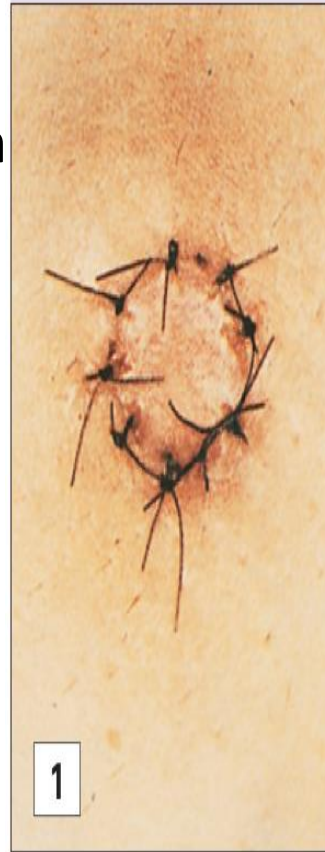
- Autotransplantasiya –eyni fərdin toxumasının və ya orqanının orqanizminin bir hissəsindən o biri hissəsinə köçürülməsi.
- Singentransplantasiya – bir inbred xəttə aid olan orqanizmlər arasında aparılan transplantasiya.
- İzotransplantasiya –genetik cəhətdən eyni fərdlər arasında olunan transplantasiya.
- Allotransplantasiya –eyni növün müxtəlif fərdləri arasında həyata keçirilən transplantasiya.
- Ksenotransplantasiya -müxtəlif növ fərdlərin arasında aparılan transplantasiyadır.

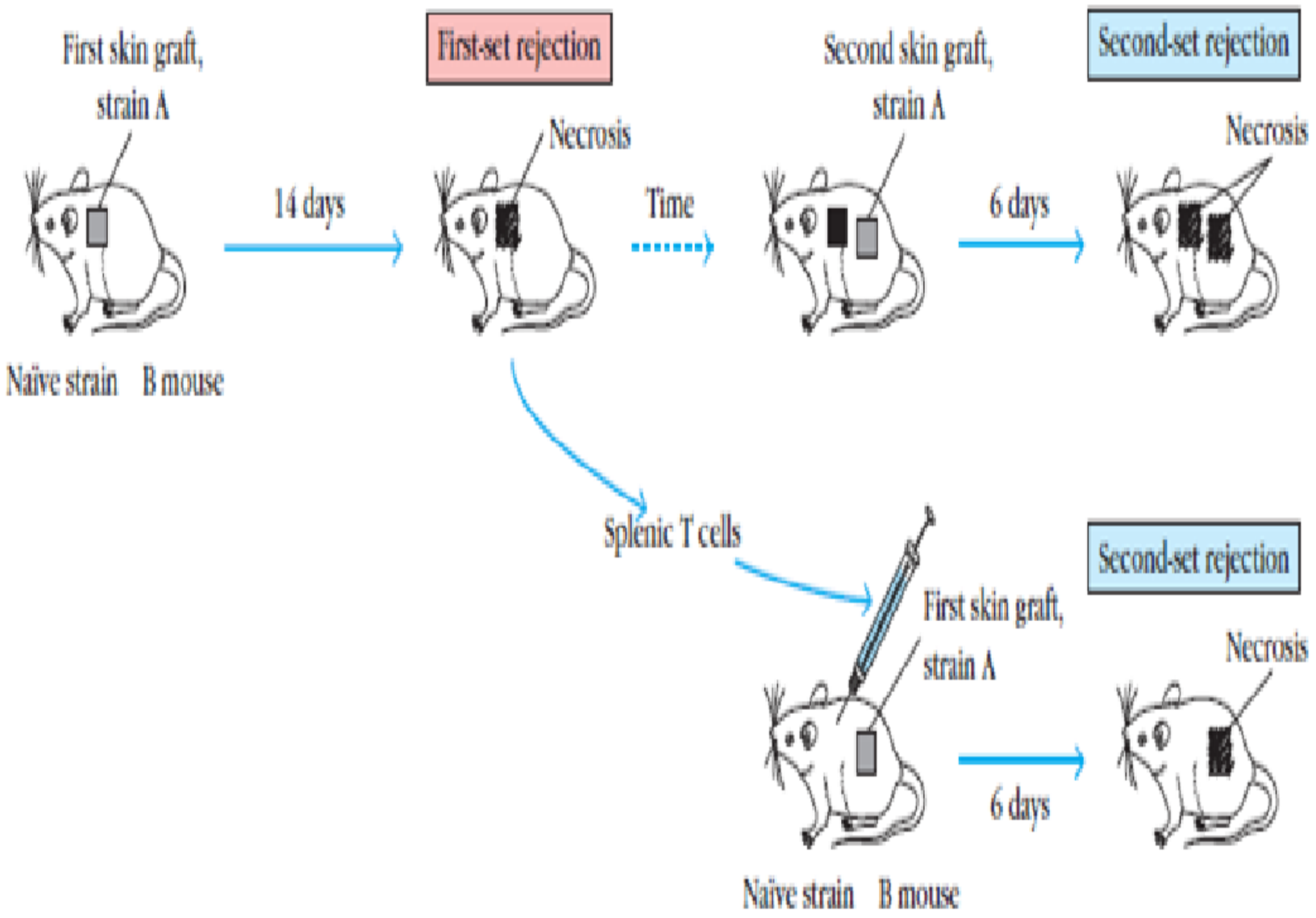


Transplantatın qopma reaksiyalarının tipləri

- Eyni növə aid olan , MHC genlərilə fərqlənən iki fərd arasında toxuma və ya orqan köçürüldükdə , transplantatın 1-2 həftəyə qopması baş verir. Bu birincili tip qopma adlanır.
- Eyni resipientə eyni donordan təkrar toxuma və ya orqan köçürtdükdə qopma reaksiyası qısa zamana (6-8 günə) baş verir. Buna ikincili tip qopma deyilir.

Graft rejection displays immunological memory





Allotransplantatın qopma növləri

Çox kəskin qopma

- bir neçə dəqiqədən bir neçə saata qədər
- Resipientdə artıq mövcud olan əksicisimlərin təsirindən yaranır

Kəskin qopma

- Təxminən 7-10 gün ərzində baş verir
- Hüceyrə tipli immun cavab nəticəsində və əksicisimlərin təsirindən baş verir

Xroniki qopma

- Bir neçə ay və ya ilərzində baş verir.
- Mövcud olan əksicisimlər təsirindən və hüceyrə tipli immun cavab nəticəsində

Döl- qopmayan allotransplantatdır

- Trofoblasta klassik MHC sinif I və II molekulları mövcud deyil
- Trofoblastın səthində qeyri klassik MHC I sinfinə aid olan HLA –G ekspressiya olunur, hansı ki NK-hüceyrələrinin inhibisiyasını təmin edir
- Plasenta T-hüceyrələrini inhibisiya edən sitokinlər hasil edir

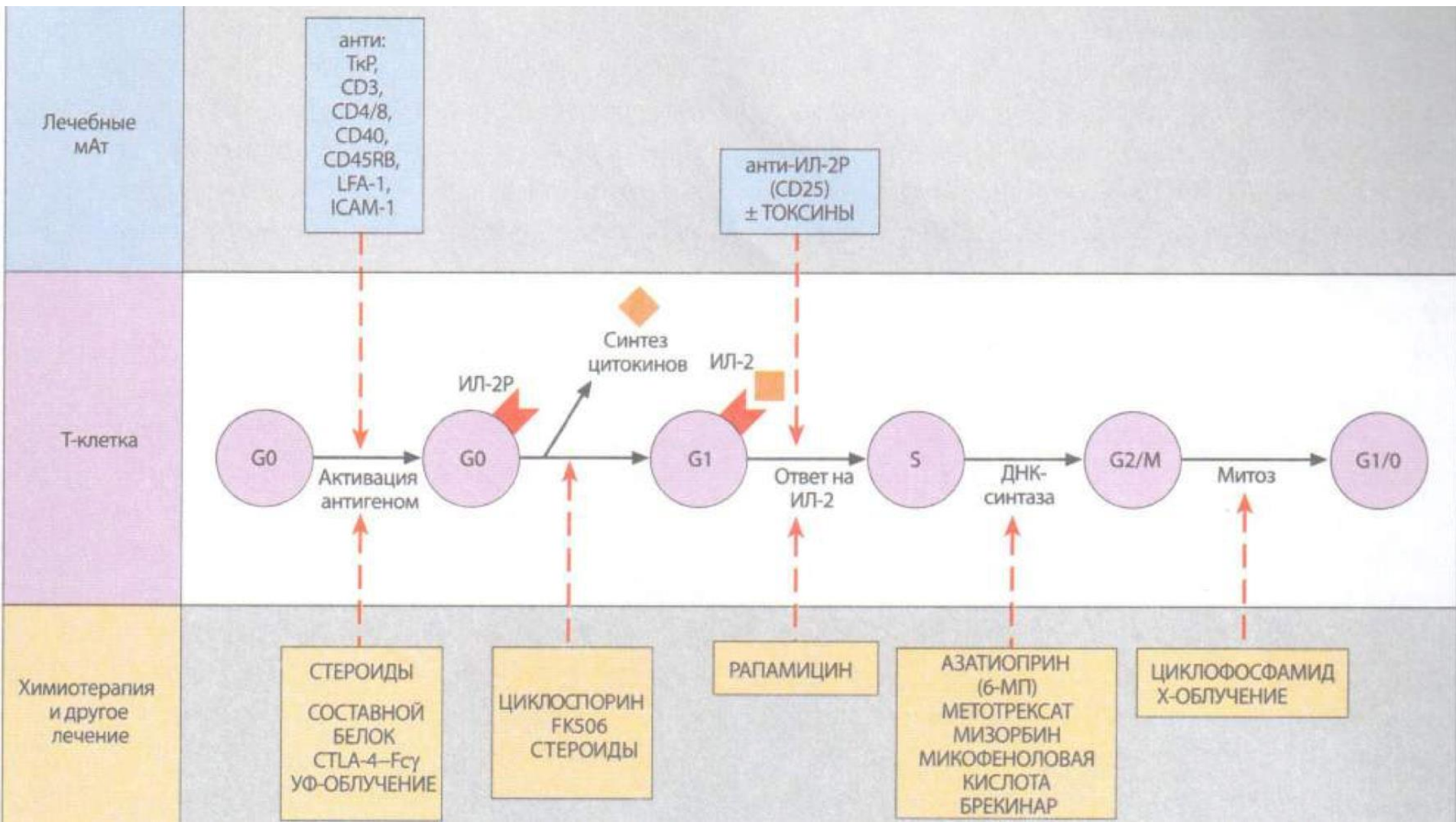
HLA –sisteminin hamiləlikdə rolu

- Hamiləliyin ilkin dövründə (ilk trimestrdə) ana orqanizminə yad olan dölün atadan alınan antigenləri anada qoruyucu əksicisimlərin hasilinə səbəb olur. Bu qoruyucu əksicisimlər dölün atadan alınan HLA-antigenləriylə birləşərək onları ananın immun sisteminin təsirindən (NK-hüceyrələrdən) qoruyur və hamiləliyin normal gedişatını təmin edirlər.
- Valideynlər 4 və ya daha çox HLA sinif II antigenlərilə uyğun gəldikdə qoruyucu əksicisimlərin hasili azalır və ya heç baş vermir. Bunun nəticəsində döl ananın immun sisteminin təsirindən qorunmur, və ananın müdafiəçi immun sistemi dölü şiş hüceyrələrin yığımları kimi tanıyır və onları məhv etməyə çalışır. Nəticədə açılış baş verir.

Transplantasiyadan sonra müalicə prinsipləri

- Transplantasiya zamanı ən uyğun donorun seçilməsi
- ❑ Ümumi təsir göstərən immunosuppressiv agentlər
 - ✓ Antimitotik maddələr (azatioprin)
 - ✓ Kortikosteroidlər
 - ✓ Mikrob mənşəli maddələr (makrolidlər) -siklosporin, takrolimus (FK506), rapamisin.
- ❑ T-hüceyrəsinə spesifik təsir göstərən bəzi monoklonal əksicisimlər-mƏC anti-CD3 və mƏC anti-İL-2R.

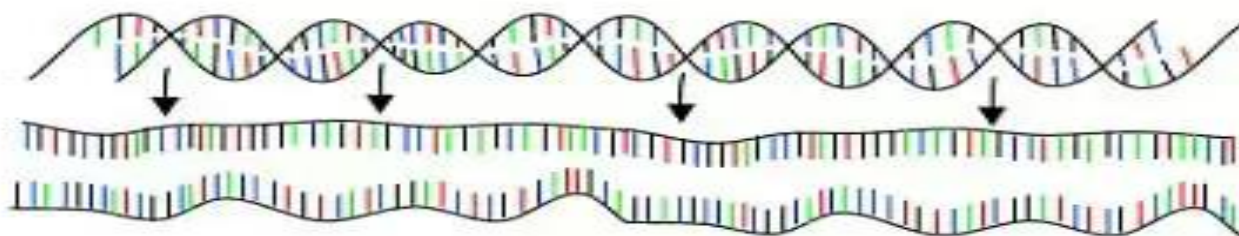
İmmunosuppressiv müalicənin prinsipləri



HLA-tipləşdirmə məqsədi ilə PZR metodu

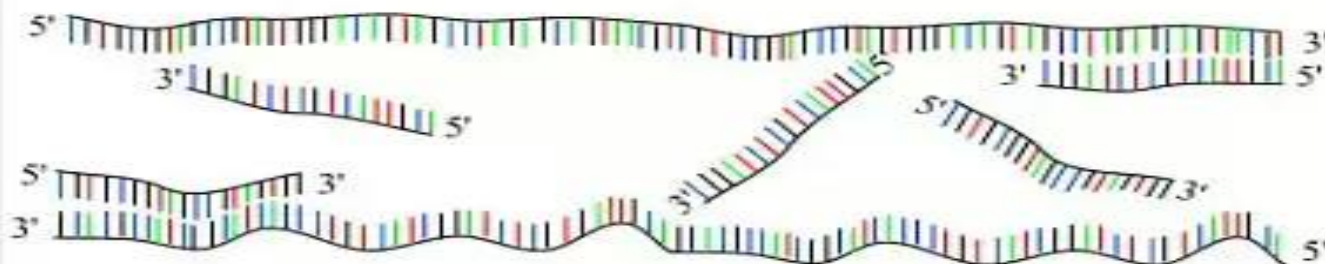
PCR : Polymerase Chain Reaction

30 - 40 cycles of 3 steps :



Step 1 : denaturation

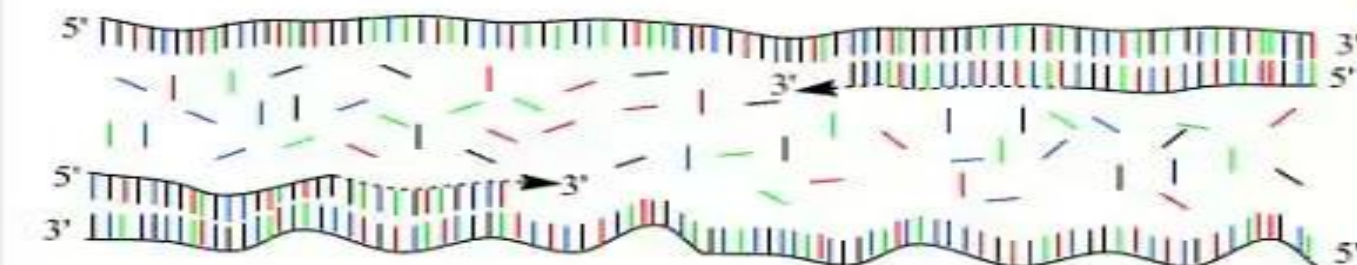
1 minut 94 °C



Step 2 : annealing

45 seconds 54 °C

forward and reverse primers !!!



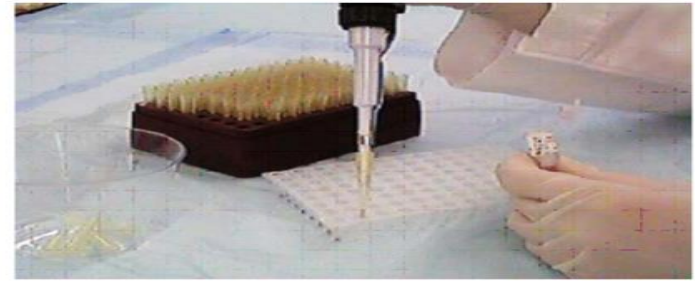
Step 3 : extension

2 minutes 72 °C
only dNTP's

HLA-tipləşdirmə



A. DNA polymerase and DNA sample are added to the tube containing PCR reaction buffer and dNTP.



B. 10 ul of mixture of DNA and D-mix is added to the SSP kit. The negative control does not have this mixture.



C. PCR amplification



D. electrophoresis (2-4 min)



E. Automatic gel imaging system



F. Analysis of the result by software