

MiỄN DỊCH GHÉP

BS VÕ NGỌC QUỐC MINH

MỤC TIÊU

1. Hiểu được vai trò của phân tử HLA và các kháng nguyên khác trong việc kích thích tạo ra phản ứng thải ghép.
2. Mô tả được đáp ứng miễn dịch thải ghép.
3. Nhận diện các cơ chế và các giai đoạn khác nhau của hiện tượng thải ghép.
4. Hiểu được một cách khái quát về các liệu pháp ức chế miễn dịch

NỘI DUNG

- Mở đầu
- Miễn dịch trong thải loại ghép
- Ghép mô và nội tạng
- Thuốc ức chế miễn dịch
- Liệu pháp ức chế miễn dịch
- Tóm tắt

MỞ ĐẦU

- Miễn dịch ghép – các hiện tượng xảy ra khi ghép cùng loài hoặc khác loài từ cá thể cho sang cá thể nhận.
- Khó khăn lớn nhất trong ghép là các đáp ứng miễn dịch của người cho đối với mảnh ghép.

CÁC KIỀU GHÉP

- **Ghép tự thân (Autograft)** ghép từ một vị trí này sang một vị trí khác trên cùng một cá thể.
- **Ghép cùng gen (Isograft)** ghép giữa các cá thể giống nhau về mặt di truyền.
- **Ghép cùng loài khác gen (Allograft)** giữa các cá thể khác nhau về mặt di truyền trong cùng một loài.
- **Ghép khác loài (Xenograft)** giữa các cá thể khác loài

MIỄN DỊCH THẢI LOẠI MẨNH GHÉP

Các thành phần của hệ miễn dịch trong thải loại mảnh ghép:

1) Tế bào trình diện kháng nguyên

- Tế bào bạch tuộc
- Đại thực bào
- Lympho B hoạt hóa

2) Lympho B và kháng thể

3) Lympho T

4) Tế bào khác

- Tế bào giết tự nhiên (tế bào NK)
- Bạch cầu đơn nhân / Đại thực bào

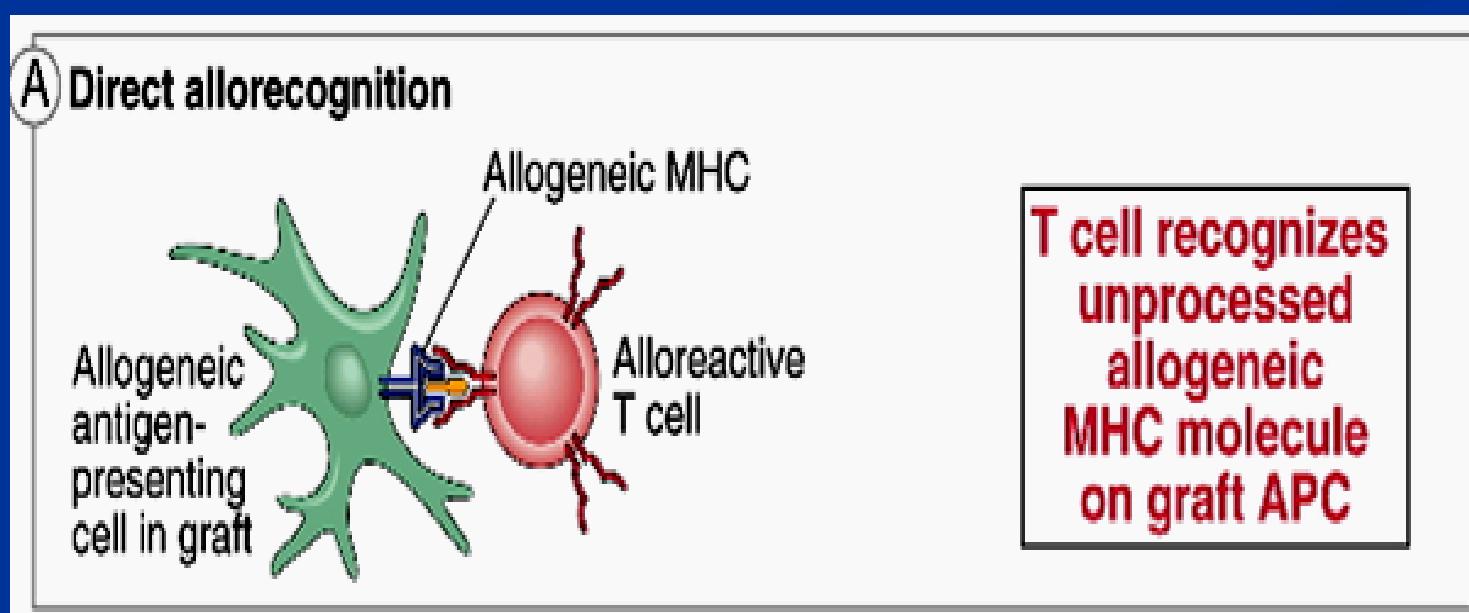
MIỄN DỊCH GHÉP CÙNG LOÀI

- Sự nhận diện các tế bào ghép là của bản thân hay lạ là do các kháng nguyên nhóm phù hợp mô (MHC) được biểu hiện đồng trội trên bề mặt tế bào.
- Kháng nguyên của mảnh ghép sẽ gây ra các đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào.

NHẬN DIỆN KHÁNG NGUYÊN GHÉP

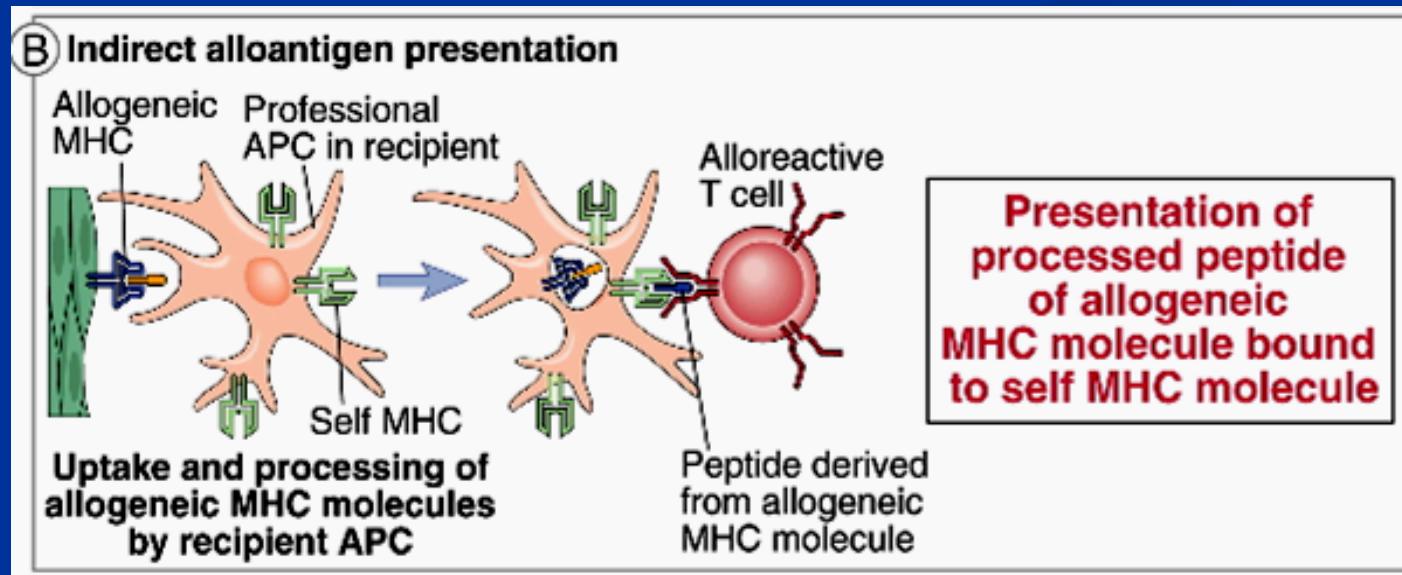
■ Trình diệtn trực tiếp

- Nhận diện phân tử nhóm PHM nguyên vẹn được trình diệtn trên tế bào APC của mảnh ghép
- Có sự tham gia của cả lympho T CD8⁺ and CD4⁺.



■ Trình diện gián tiếp

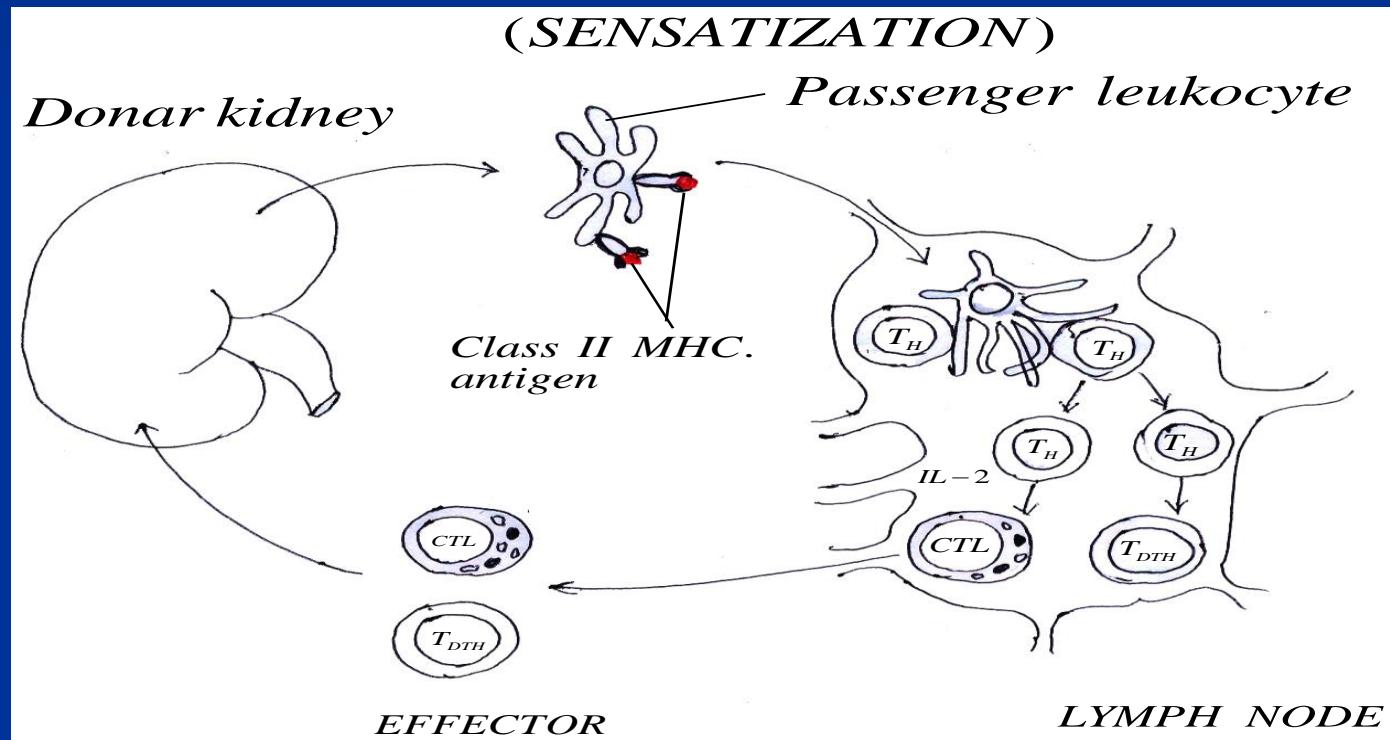
- Phân tử nhóm PHM của mảnh ghép bị tế bào APC của người nhận xử lý và trình diện trên bề mặt tế bào
- Phân tử nhóm PHM của người cho cũng bị xử lý giống như bất kỳ một kháng nguyên lạ nào
- Chỉ liên quan đến lympho T CD4+
- Kháng nguyên được trình diện cùng với PHM lớp II



HOẠT HÓA LYMPHO T PHẢN ỨNG VỚI ALLOANTIGEN & THẢI LOẠI MÀNH GHÉP

- Tế bào APC của người cho di chuyển đến hạch bạch huyết khu vực và được nhận diện bởi tế bào T_H của người nhận.
- Các lympho T_H của người nhận sẽ kích hoạt sự tăng sinh các tế bào T_{DTH} và lympho T_C sau đó các tế bào này sẽ di chuyển đến mảnh ghép và gây ra thải loại ghép.

HOẠT HÓA LYMPHO T PHẢN ỨNG VỚI ALLOANTIGEN & THẢI LOẠI MÀNH GHÉP



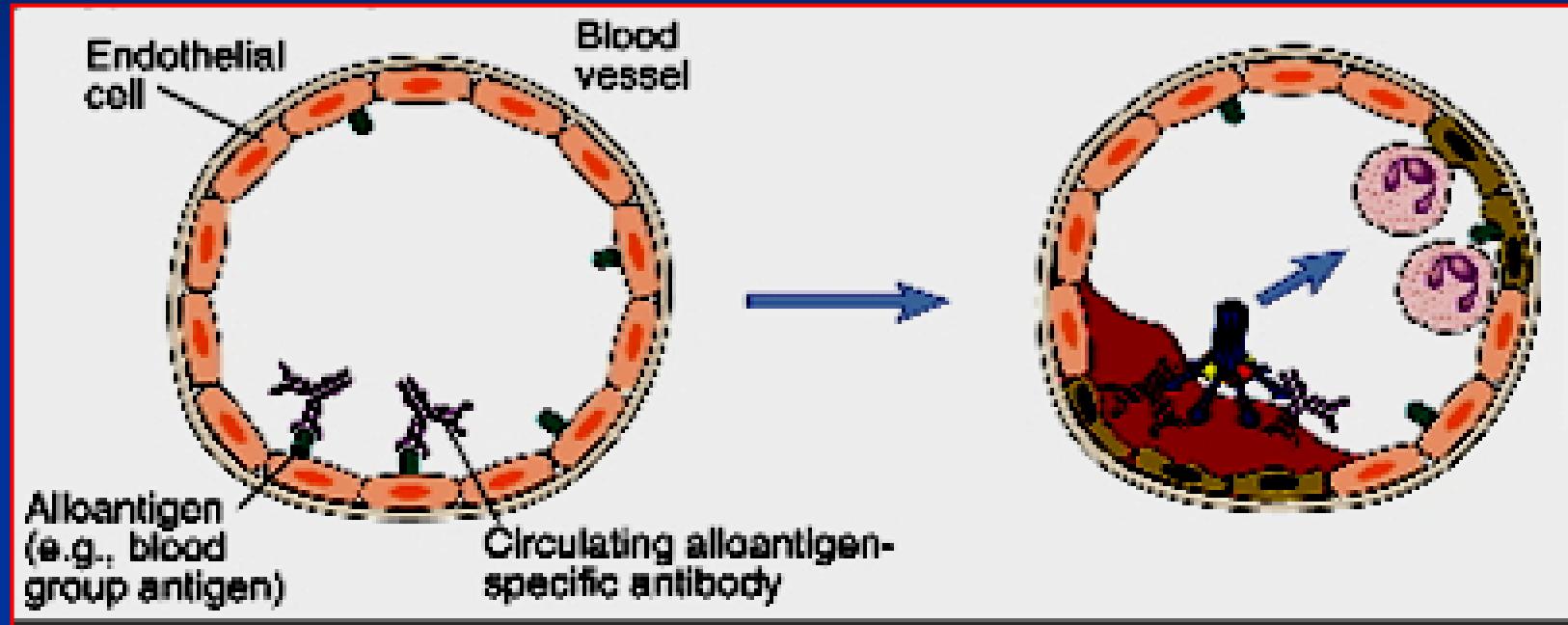
CÁC DẠNG THẢI LOẠI MẨNH GHÉP

- Thải loại tối cấp
- Thải loại cấp tính
- Thải loại mạn tính

THẢI LOẠI TỐI CẤP MẨNH GHÉP

- Điểm đặc trưng là thuyên tắc do huyết khối các mạch máu trong mảnh ghép
- Xuất hiện trong vài phút hoặc vài giờ sau khi khâu nối các mạch máu nuôi
- Các kháng thể có sẵn lưu hành trong máu người nhận gắn lên kháng nguyên trên bề mặt tế bào nội mô mạch máu của mảnh ghép
- Hoạt hóa dòng thác bổ thể
- Chủ yếu gặp trong ghép khác loài

THẢI LOẠI TỐI CẤP

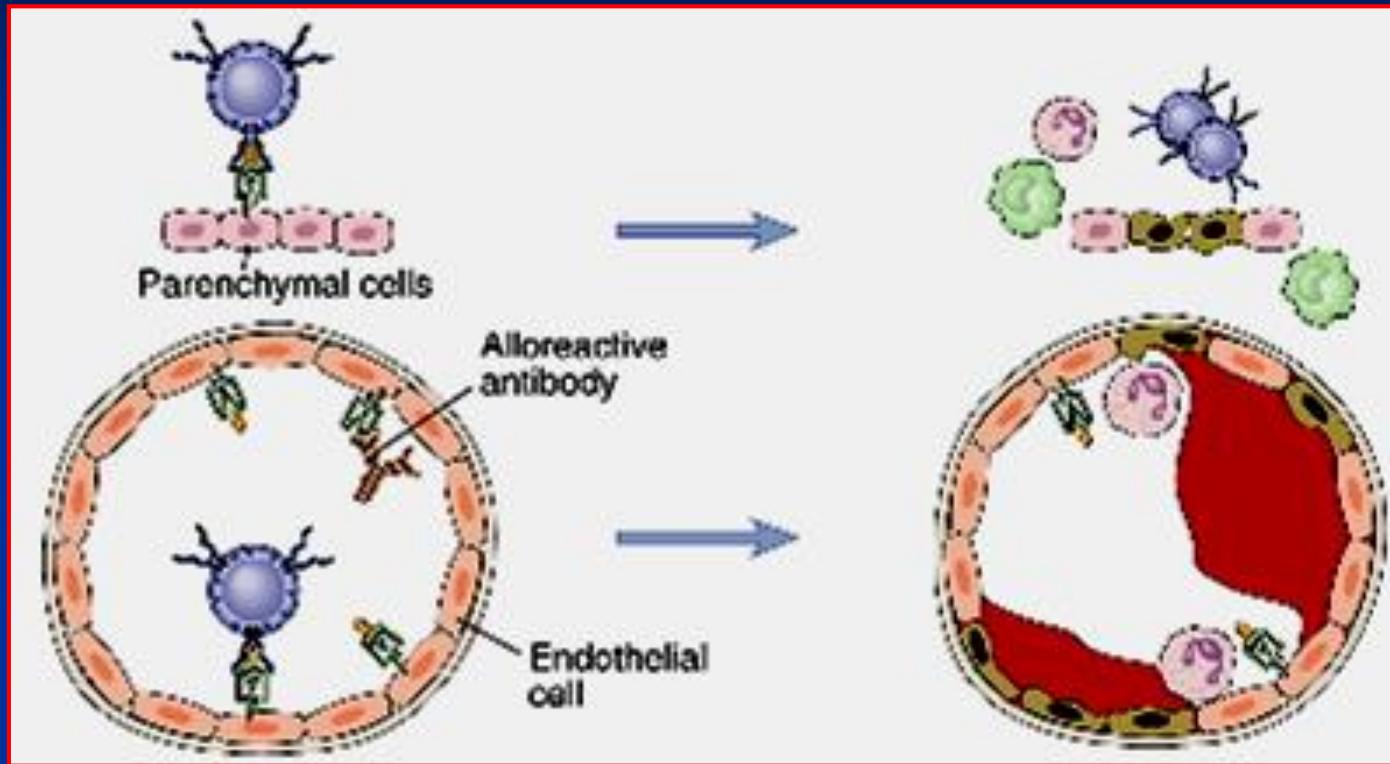


1. KT có từ trước,
2. hoạt hóa bô thê,
3. Chiêu môt bạch cầu,
4. Viêm,
5. Hình thành huyết khối

THẢI LOẠI CẤP TÍNH

- Tổn thương mạch máu và nhu mô bởi tế bào T và kháng thể thường xuất hiện sau tuần đầu tiên nếu không có các liệu pháp ứng chế miễn dịch
- Chiếm tỷ lệ cao (30%) trong 90 ngày đầu

THẢI LOẠI CẤP TÍNH

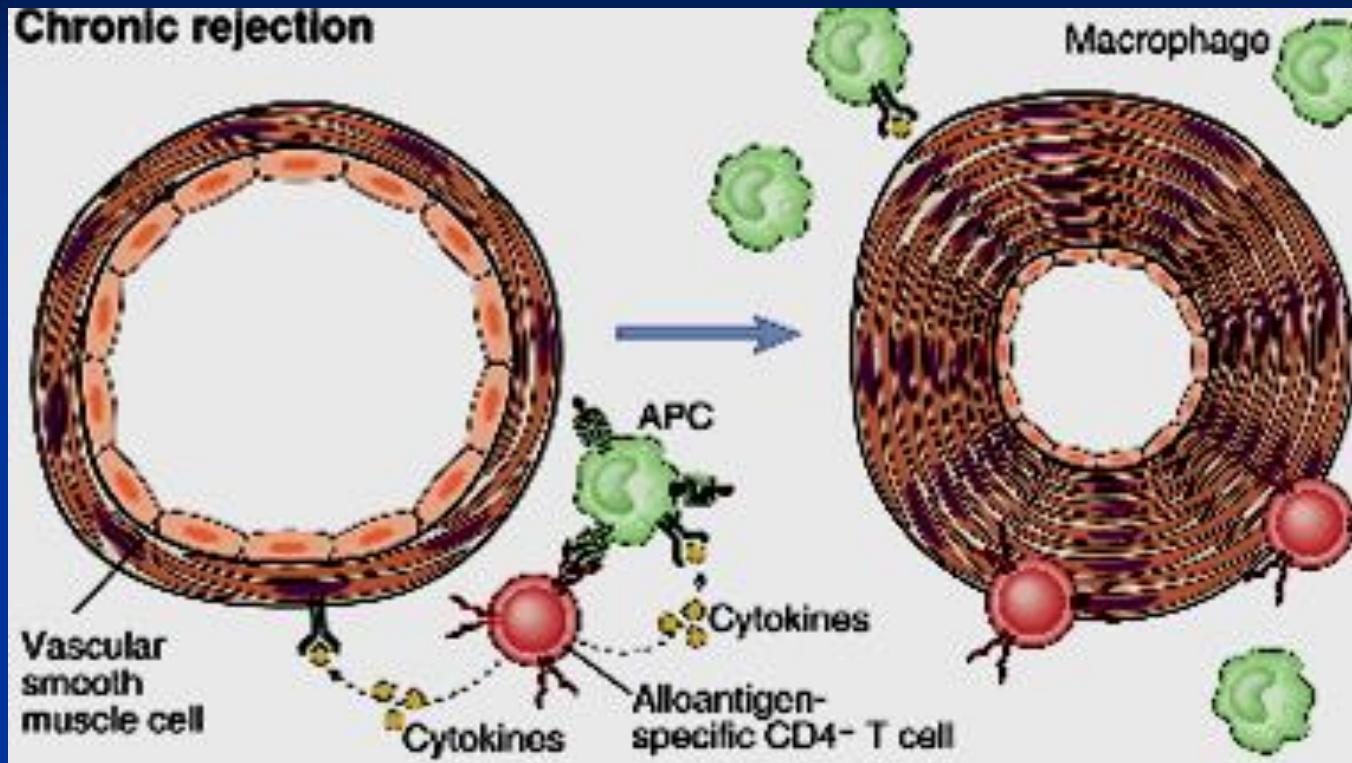


1. Qua trung gian lympho T, đại thực bào và kháng thể,
2. Tồn thương tế bào cơ và nội mô mạch máu,
3. Viêm

THẢI LOẠI MẠN TÍNH

- Xảy ra trong ghép tạng đặc
 - Tim
 - Thận
 - Phổi
 - Gan
- Đặc trưng: xơ hóa và tổn thương các mạch máu trong một thời gian dài dẫn đến mất chức năng của tạng ghép.

THẢI LOẠI MẠN TÍNH



1. Qua trung gian đại thực bào và lympho T
2. Tăng sản đồng tâm lớp áo trong cơ trơn
3. Phản ứng quá mẫn muộn qua trung gian tế bào T

GHÉP MÔ & GHÉP TẶNG

- Hiện nay có thể ghép nhiều loại mô và nội tạng khác nhau bao gồm:
 - Truyền máu có thể xem như là một dạng ghép phổi biến nhất.
 - Ghép tủy xương.
 - Nội tạng : tim, thận, tụy, phổi, gan và ruột.
 - Mô : xương, giác mạc, da, van tim, tĩnh mạch, sụn và các mô liên kết khác.

ĐỊNH TYPE HLA THƯỜNG QUY

- HLA-DR
- HLA-B
- HLA-A

MẨNH GHÉP CHỐNG LẠI KÝ CHỦ

- Do lympho T trưởng thành có trong tủy xương của người cho phản ứng với kháng nguyên của người nhận
- Bệnh lý mảnh ghép chống lại ký chủ cấp tính
 - Gây chết các tế bào biểu mô ở da, đường tiêu hóa, và gan
- Bệnh lý mảnh ghép chống lại ký chủ mạn tính
 - Gây teo và xơ hóa một hoặc nhiều cơ quan đích nói trên và gây xơ hóa phổi

GHÉP KHÁC LOÀI

- Trở ngại chủ yếu của ghép khác loài là sự hiện diện của những kháng thể tự nhiên sẽ gây ra phản ứng thải loại tối cấp.

LiỆU PHÁP ÚC CHẾ MIỄN DỊCH

Có thể úc chế hệ miễn dịch bằng 3 cách :

- Phẫu thuật cắt bỏ
- Chiếu xạ các tổ chức bạch huyết
- Thuốc úc chế miễn dịch

THUỐC Ủ CẤM CHẾ MIỄN DỊCH

Ba loại thuốc chính:

- **Cyclosporins** ức chế sự hoạt hóa tế bào T, qua đó ngăn không cho lympho T tấn công mảnh ghép.
- **Azathioprine** làm gián đoạn quá trình tổng hợp DNA và RNA và sự phân chia tế bào.
- **Corticosteroids** ví dụ như prednisolone ức chế hiện tượng viêm đi kèm với thải loại mảnh ghép.

Các loại thuốc ức chế miễn dịch khác:

- **Basiliximab**
- **Daclizumab**
- **muromonab CD3 (Orthoclone OKT3)**
- **Tacrolimus**
- **Sirolimus**
- **Mycophenolate**
- **Kháng thể đơn dòng**

TÓM TẮT

- Hiện tượng thải loại mảnh ghép xảy ra do hệ thống miễn dịch của người nhận chống lại kháng nguyên lạ, chủ yếu là HLA.
- Mảnh ghép bị thải loại bởi nhiều cơ chế khác nhau: tối cấp qua trung gian kháng thể có sẵn, cấp tính do tế bào T và kháng thể, và慢 tính qua cytokines do tế bào T tiết ra.
- Điều trị chống thải ghép nhằm vào ức chế đáp ứng miễn dịch qua tế bào T và hiện tượng viêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Miễn dịch học, bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh, trường đại học Y Hà nội, 2014
- Basic Immunology, A. Abbas, A. Lichtman, S. Pillai, 5th edition, 2016

Sinh viên làm phản hồi cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy

E-mail: minhvqnq@gmail.com