

TRANSPLANTEEN INMUNOLOGIA

Jorge Ochoa Garay*

Gizakien arteko organo-transplante gehienak oso gutxitan egiten dituzte medikuek, porrotak maiz gertatzen dira eta. Hala ere, zenbait kasu (giltzurrun-transplantea, esaterako) eguneroko lan bihurtu da gaur egun hainbat ospitaletan. Errefusaren oinarria ez datza, ordea, transplanteen konplexutasun kirurgikoan (egungo teknikak oso aurreratu eta zehatzak bait dira); Sistema Imune Adaptatiboan baizik.

Goiko ondorio horretara zenbait daturari esker heldu dira ikerlariak.

Alde batetik, transplante-errefusa ez da kirurgikoa, teknika kirurgikoez izan dituzten hobekuntzak arrakasta-portzentaiarekin bat etorri ez direlako (nahikoa baxua da oraindik).

Bestalde, errefusa immunologikoa da, Inmunitate Adaptatiboaren ezaugarriak betetzen dituelako: memoria eta espezifikotasuna.

Zer dira hauek?

Memoria immunologiko, honi deritzogu: hartzaileak arinago eta biziago errefusatzen du emaile beretik harturiko

bigarren txertoa lehenengoa baino (1. irudia).

Sistema Imuneak txertoarekiko lehen kontaktua oroiteratzen du, eta bigarren mekanismoak oro prest ditu errefusari bortitzago ekiteko.

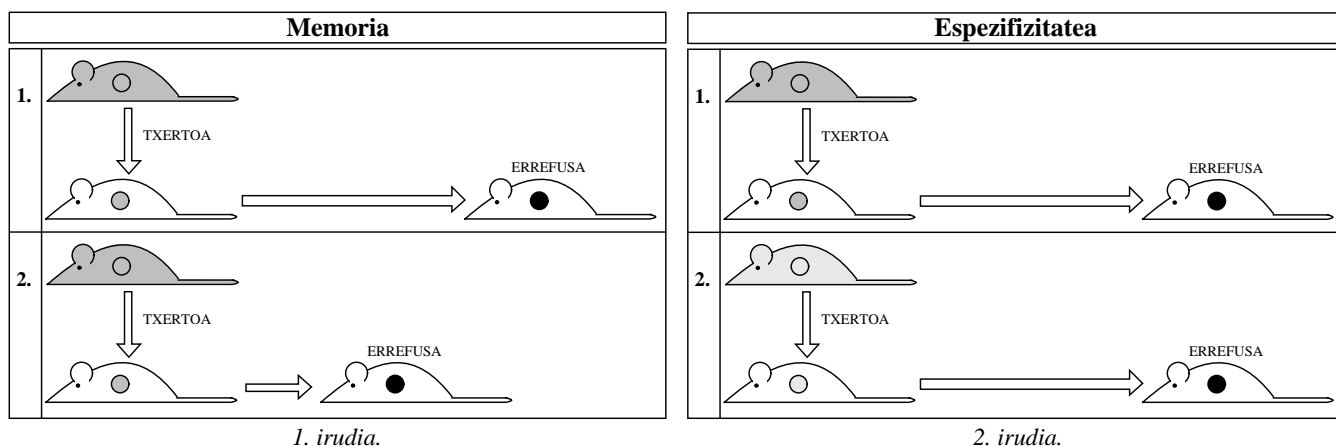
Espezifizitatea, berriz, hauxe da: bigarren errefusa arinago eta biziago gertatzen da emaile beretik harturiko txertoen kontra, baina ez beste edozein emaitatik jasotako aurka (2. irudia).

Sistema Imuneak txerto (antigeno) batekin kontaktu egiten duenean, txerto espezifiko horren kontra soil-soilik sentiberatzen da.

Badago, egon, errefusak burutzeko gaitasuna Sistema Imuneari leporatzen dion beste daturik ere. Adibidez, zelula immuneak gorputzaren organo edota ehun batzuetara (betzuringora, hezurra, kartilagora) heltzen ez direnez gero, ehun horiek inolako arazorik gabe txerta daitezke, errefusa gutxitan gartatu ohi da eta.

Errefusaren oinarri immunologikoa

Oro har, txerto-errefusa honetan datza: hartzailearen Sistema Imuneak arrotz ikusten ditu txertoaren zelulak, eta



* Mikrobiologi eta Immunologi Saila. Medikuntz Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea.



Bihotz-transplantean bihotza ur/izotzetan sartzen da prestatzeko.

jarraian erasoari ekiten dio. Ondoren, txertaturiko ehuna hil egiten da; errefusatua izaten da alegia.

Histokonpatibilitate-Antigenoak (HLA Ag)

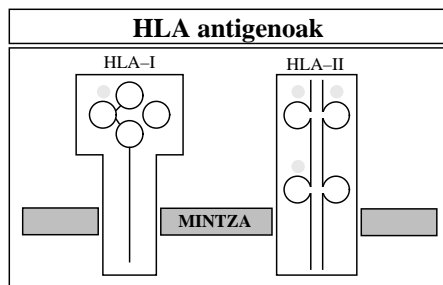
Hartzaileak arrotz ikusten ditu txertoaren zelulak, hauek azalean duten zenbait molekula dela medio. Molekula hauei Histokonpatibilitate-Antigeno deritze.

Antigenoak dira, beste edozein antigeno bezala erantzun immunea sortzeko gai direlako. Histokonpatibilitatekoak ere badira, txertoaren onarpen-(konpatibilitate) edo errefusa-(inkonpatibilitate) fenomenoetan parte hartzen dutelako.

Konposatu hauek bi motakoak dira (I klasekoak eta II klasekoak hain zuzen) eta ezberdinak, bai morfologiaz, bai funtzioz.

Biokimikoki, mintz zelularrean ainguraturik dauden glikoproteinak ditugu. I klaseko molekulak, pisu ezberdi-

neko bi katea peptidiko osatuak dira. II klaseko molekulak, aldiz, pisu berdintsuko bi katea peptidiko osatuak dira. Hauek hiru karbohidrato dituzte erantsirik. (3. irudia).



3. irudia.

Nahiz eta transplante errefusan oso zeregin garrantzitsua bete, HLA antigenoen jatorrizko funtzioa ez da hau, jakina; Naturan ez bait da berez transplanterik gertatzen. Haien benetazko funtzioa Sistema Immunearentzako itu izatea da.

Beraiei esker, gizabanakoaren zelula immuneak propioa eta arrotza bereizteko gai dira. Hau da, norberaren zelula inmu-

neek propioztat hartzen dituzte gorputzaren gainerako zelulak, azken hauek mintzean dauzkaten HLA antigenoak propioztat hartzen dituztelako.

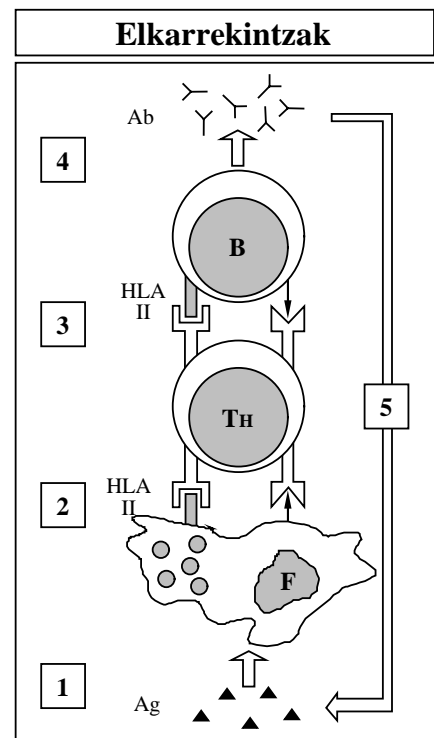
Eta batekoz bestera, arrotz ikusten dituzte txertoaren zelulak, haien HLA antigenoak arrotz ikusten dituztelako.

Beraz, nortasun-agiri bailiren jokatzen dute HLA antigenoek.

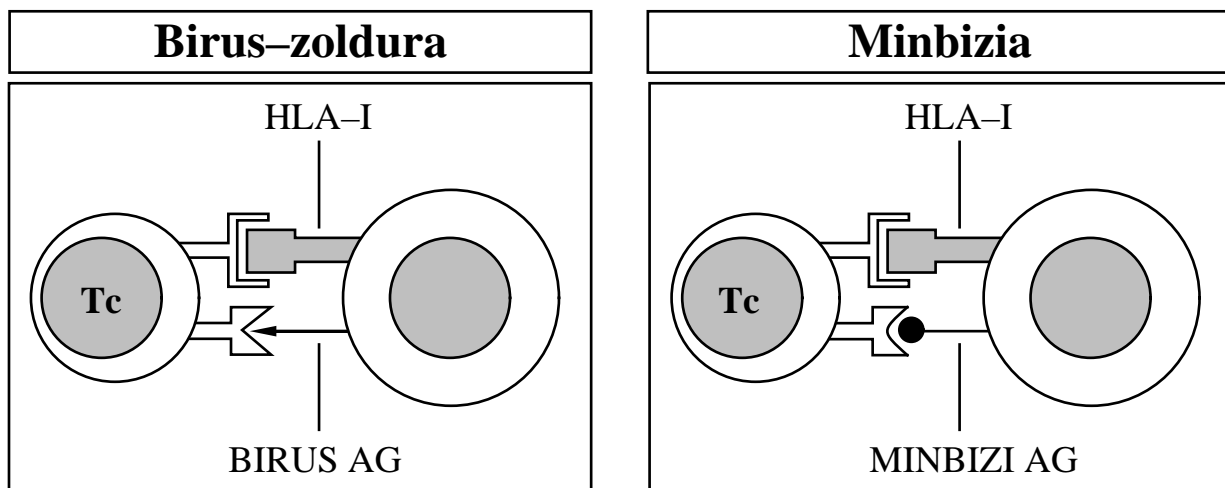
Antigenoek garrantzi handiko zenbait funtziotan hartzen dute parte ditu gisa, hala nola (1) Sistema Immunearen zelulen arteko elkarrekintzetan, (2) zelula arrotzen deuseztatenean eta (3) zelula propio zoldu edo aldatuen suntsipenean.

1. Substantzia arrotz bat (Ag) gorputzera sartzen denean, Sistema Immunearen zelulek ezagutu egiten dute HLA-II antigenoen bitartez, substantzia horren aurkako erantzun koordinatua burutuz. Fagozitoak (F) bere gain hartzen du antigeno arrotza, eta azalean duen HLA-II antigenoarekin batera T laguntzaile linfozitoari (T_H) aurkezten dio. T laguntzaileak, orduan, B linfozitoa (B) kinatu egiten du azken zelula honen mintzean dauden antigeno berberak (arrotza eta HLA-II) ezagutzuz gero. B linfozitoak, azkenik, antigorputzak (Ab) ekoizten ditu, hauek antigeno arrotzari heldu eta ezabatu egiten dutelarik. (4. irudia).

2. Era berean, zelula immuneek (T zitotoxiko linfozitoek, zehazki esan)



4. irudia.



5. irudia.

HLA-I antigenoen laguntzaz, lorrin ikusten dituzte zelula propio zoldu (birus-zoldura) edo alteratuak (minbizia). Ondoren, deuseztatzeari ekiten diote (5. irudia).

3. Orobat, T zitotoxiko linfzitoek txerto edo transplante arrotza suntsitu egiten dute (errefusatu egiten dute, alegia) haren mintzeko HLA-I antigenoak kanpotartzat hartu ondoren (6. irudia).

Lehenbiziko bi funtzioak naturalak diren bitartean, hots, gizakia sortu zenetik esistitzen diren bitartean, hirugarren hau artifiziaia da zeharo; trans-

planteak azken mendean baino ez bait dira burutu. Geroxeago azaltzen da xehe-mehe azken puntu hau, hauxe da eta artikularen gakoetariko bat.

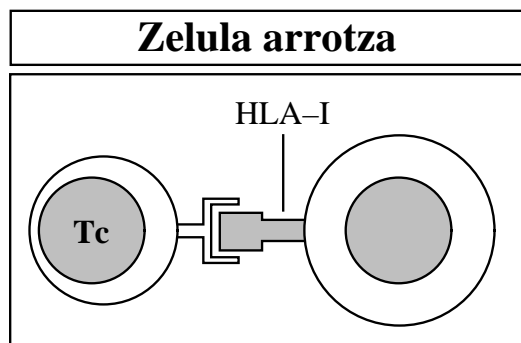
Histokonpatibilitate Konplexu Nagusia (MHC)

Proteina guztiak bezala, HLA antigenoak gene-sorta batek kodetuak dira (HLA geneak). Geneok gizakiaren 6. kromosomaren zati txiki batean daude kokaturik; Histokonpatibilitate Konplexu Nagusi deritzon gunean hain zuzen.

Gune hori bost azpigunek osatzen dute. Hauetatik hiruk -A, B eta Ck-HLA-I antigenoak kodetzen dituzte. Lau garrenak -D-HLA-II antigenoak kodetzen ditu. Bitarteko azpigunek, berriz, HLA antigenoak ez diren baina erantzun inmunearekin zerikusirik duten faktore disolbagarri batzuk kodetzen ditu (7. irudia).

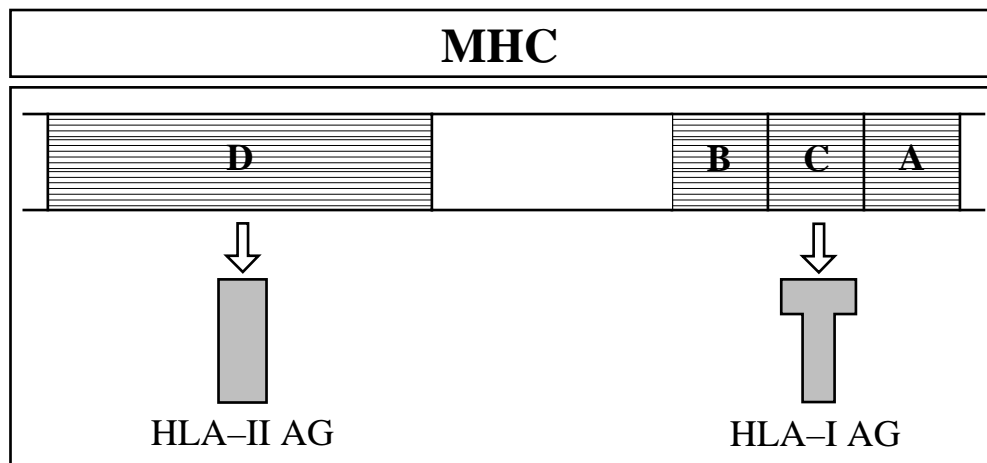
HLA geneak oso polimorfikoak dira, hots, bakoitzak alelo ezberdinak ditu. Alelo guzti hauen konbinazioak konposizio genetiko ezberdinen kopuru izugarria sortzen du.

Honexegatik, bakoitzak konposizio genetiko berezia dauka; beste gizakiekiko, senideak barne, ezberdina (biki ho-



6. irudia.

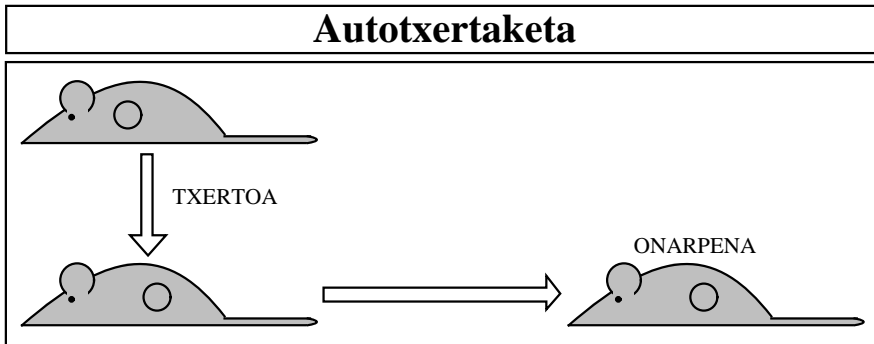
		Zelulak	Faktore disolbagarria
Sistema Imunea	Sortzetikoa	FAGOZITOAK NK ZELULAK	KONPLEMENTUA INTERFERONA
	Adaptatiboa	B LINFOZITOAK T LINFOZITOAK	ANTIGORPUTZAK



7. irudia.

mozigotiko izan ezik).

Horren ondorioz, HLA antigeno-konbinazio ezberdina eta berezia dauka gizaki bakoitzak. Eta ezaugarri hau dugu gizaki ezberdinen arteko txerto-errefusa ugariaren nahiz bikien arteko txerto-errefusa urriaren kausa. Bi ertz hauen artean oso tarte zabala dago. Tarte horretan, emaile eta hartzailearen artean zenbat eta parekotasun estuagoa izan, hainbat eta txerto-onarpenaren tasa handiagoa. Eta alderantziz.



8. irudia.

Esandakotik erator daitekeenez, auto-transplanteak (hau da, emalea eta hartzailea gizaki bera direnean) arrakastatsuak dira erabat; gizakiaren Sistema Immuneak propiotzat hartzen eta onartzen bait du txertaturiko ehuna (8. irudia).

Autotxertaketak erabiltzen dira, esaterako, azal-erredura handiak jasan dituzten gaixoengan. Kasu hauetan, gorputzaren gune erreak, gune sanoetatik erauziriko azal-txertoez estaltzen dira.

Errefusaren mekanismoak

Sistema Immuneak bi adar ditu: sortzetikoa eta inespezifikoa eta adaptatiboa edo espezifikoa. Adar biak, hainbat zelulaz eta faktore disolbagarriz osaturik daude.

Lehenbizikoa, izenak azaltzen duen bezala, jaiotzatik existitzen da eta edozein Ag-motaren kontra jotzen du.

Bigarrena berriz, Sistema Immuneak

gizakiaren bizitza osoan zehar molekula arrotzekin (Ag) kontaktu egiten duen heinean garatzen da eta molekula horien aurkakoa soilik da (koadroa).

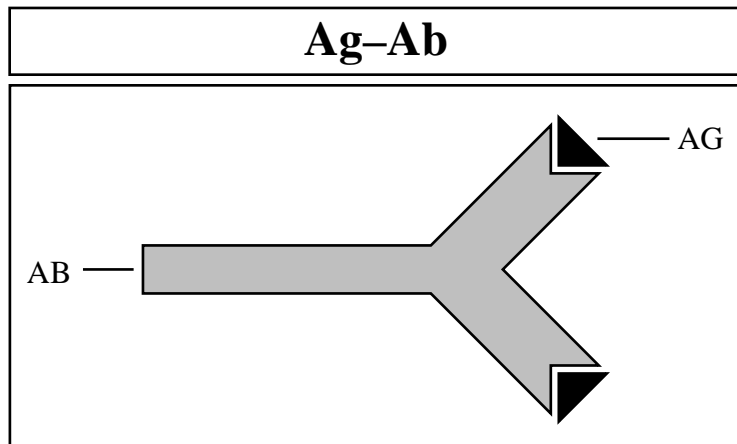
Aipatu dugun legez, transplante-errefusaren eragilea hartzailearen Sistema Immune Adaptatiboa da; adar humoral (B linfozitoak) eta zelularra (T linfozi-

toak) dauzkana.

B linfozitoak, antigorputzak (Ab) ekoizten dituzten zelulak dira. Antigorputzak, haien ekoizpena eragin zuten molekula arrotzekin (Ag) elkartzeko gai diren proteinak dira (9. irudia).

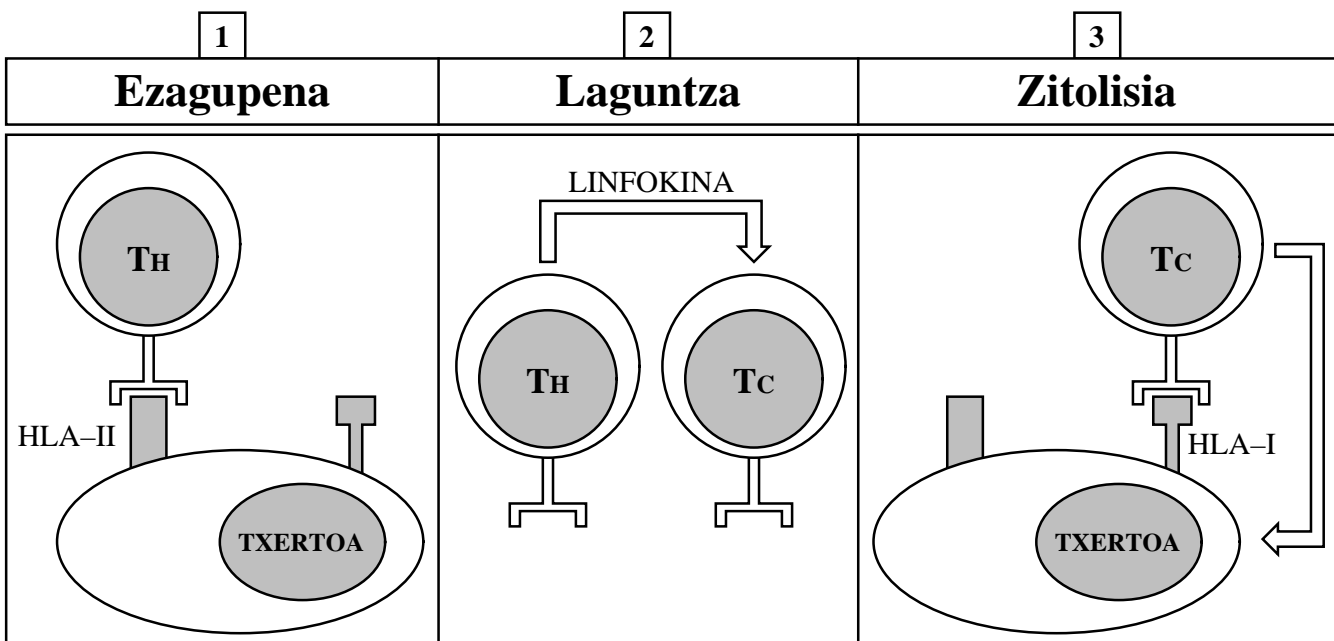
Horrela erantzun inmunezko mota ugari sor dezakete odol, sistema linfatiko eta gorputzaren mukosetan.

Hala ere, ez dute betebeharririk burutzen lehen txerto-errefusuan, bigarrenan (baldin eta egiten bada) garran-



9. irudia.

tzitsuak diren arren. Honen zergatia hau da: txerto arrotzarekin lehen kontaktua burutu ondoren, hainbat egun behar dute B linfozitoek antigorputzak ekoizti ahal izateko, eta ekoizten dituztenerako, txertoa T linfozitoez errefusatu izan da jadanik; azken hauek askoz arinago jotzen bait dute.



10. irudia.

Emaille beretik jasotako bigarren txertoan (jasotzekotan, noski) haatik, B linfozitoek antigorputzak ekoizteko mekanismoak prest dituzte, eta arinago erasotzen diote txertoari (gogoratu 1. irudia). Dena dela, oso gutxitan burutzen dira emaille beretiko txertoak, eta beraz, B linfozitoen zeregina transplanteetan txit murriztu da.

T linfozitoek, aitzitik, txerto-errefusaren zelula eragile nagusiak dira. Zelula hauek bost populaziotan banatzen dira, bakoitzak funtzio berezia betetzen duelarik.

Transplante-errefusan bi dira populazio eragileak: T laguntzaile (T_H) eta T zitotoxiko (T_C) linfozitoak, hain zuzen. T laguntzaileek HLA-II klaseko antigenoak ezagutzeko hartzailera daukate

Honen ondorioz, txertoaren zelulak hil egiten dira; errefusatuak izaten dira, alegia.

Beraz, transplantea errefusatu denean, berez zelula propio zoldu edo aldatuak suntsitzeko sortua den mekanismo natural honek (HLA Ag eta T linfozitoek osatzen duten mekanismoak) ez du betetzen bere jatorrizko betebeharra (5. irudia); funtzio artifizial bat baino (transplanteak artifizialak bait dira) (6. irudia).

Nola saihestu errefusa

Emaille-hartzailera parekamendua

Aipatu bezala, HLA adostezintasun kopuruaren eta errefusa-portzentaiaren artean erlazio zuzena dago, hau da, batek

Laburdurak

- HLA: Human Leucocyte Antigen
- MHC: Major Histocompatibility Complex
- Ag: Antigenoa
- Ab: Antigorputza
- T_H : T Laguntzailea
- T_C : T Zitotoxikoa

nekin erlazio naturik ez dauden emaillei aplikatutakoan, eragozpen batzuk direla eta.

Zoritxarrez, Ehun-Tipaketarik artatuena erabilia ere, beti dago adostezintasunen bat edo beste. Beraz, medikuek Inmunosupresiora jo behar dute gehiengotan.



Inmunosupresioa

Inmunosupresioa, hartzaileren Sistema Inmunearen supresioa alegia, zenbait metodoen bidez lor daiteke. Hauen artean irradiazioa, droga antimitotikoak eta gazur edo sero antilinfotitikoak aipa daitezke.

Hartzaileren ehun linfoidearen irradiazioak, ekintza zitolitikoak burutzen duten zelulak ezabatzen ditu, eta ondorioz, errefusaren indarra murriztu egiten du.

Droga antimitotikoek hartzaileren linfozitoen ugalketa galerazten dute, emaillearen antigenoen aurkako erantzun immune zelularra desagertaraziz. Gehien erabili ohi diren

drogak, A ziklosporina, azatioprina eta ziklofosfamida ditugu.

Gaur antilinfotitikoak, hartzaileren LT-en kontrako antigorputzak dira. Horrela T zelulak blokeatu egiten dira, eta errefusatzeko gaitasunak behera egiten du.

Errefusa saihestu edota txikiagotzeko bitartekoak ugari badira ere, bat ere ez da erabatekoa, eta are okerrago, orok dute eragozpenik (zoldurak, alergiak, etab.).

Horregatik, transplante-errefusari aurre egiteko erabateko irtenbidea urrun omen dago oraindik. Etorkizunean arlo honetan atzemango diren lorpenak Inmunologiaren aurrerapausuekin estuki loturik izanzen bide dira. ■

mintzean (ikus 4. irudia). T zitotoxikoek berriz, HLA-I klaseko antigenoak ezagutzekoa (ikus 5. irudia).

Transplante-errefusaren mekanismoa honako hau da:

1. ezagupena: hartzaileren T laguntzaileek arrotz ikusten dituzte txertoaren zelulak beren HLA-II antigenoen bitartez.

2. laguntza: T laguntzaileek T zitotoxikoak kintzen dituzte faktore disolbagarri (linfokina) baten bidez.

3. zitolisia: T zitotoxikoek berriz, txertoaren zelulekin egiten dute kontaktu (oraingoan ordea, HLA-I antigenoen bitartez) eta zitotoxizitate edo zitolisi ekintza burutzen dute haien kontra (10. irudia).

gora egiten duenean besteak ere bai, eta alderantziz.

Aleloak oso aldakorak, eta ondorioz gizakien genotipoak, ezberdinak diren arren, errefusa-arriskuari ihes egiteko modu bat hartzailereko ahalik eta HLA genotiporik antzekoena duen emaille aurkitzean datza.

Hauetarako hainbat proba erabiltzen da, besteak beste aipagarrienetarikoa Ehun-Tipaketa izanik.

Ehun-Tipaketaren bitartez zenbait emaileraren HLA espezifizitateak zehazten dira, hartzailereko konpatibleena hautatuz.

Nahiz eta teknika hau hartzaileren senideengan aplikatzen denean txit baliagarria den, ez da berdin gertatzen bero-