

Curso de Odontologia - Noturno
Disciplina BMI0277 – Imunologia

Transplantes

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Como funciona:



O que seria ideal



Transplantes: Tópicos Essenciais da Aula

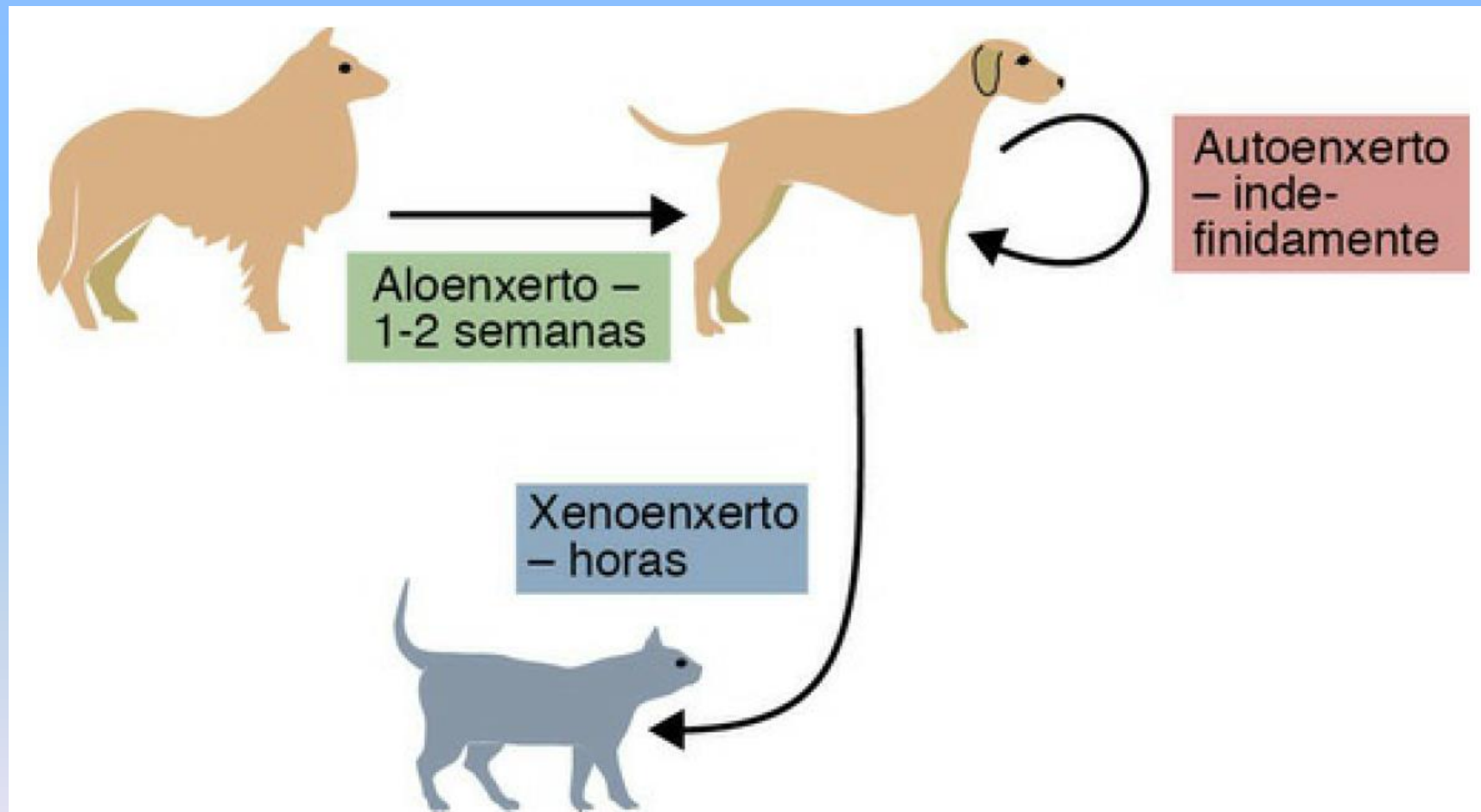
- 1. Definições importantes***
- 2. Importância das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade***
- 3. Tipos de rejeição e mecanismos imunológicos adjacentes***
- 4. Doença do enxerto-versus-hospedeiro***
- 5. Terapias em uso***

Transplantes: definições

Transplante é o processo de transferência de células, órgãos e tecidos (enxertos) de um indivíduo (doador) para outro (receptor ou hospedeiro)

- Enxerto Autólogo (auto-enxerto): quando realizado de um indivíduo para ele mesmo***
- Enxerto Singênico (isoenxerto): quando realizado entre dois indivíduos geneticamente idênticos***
- Enxerto Alogênico (aloenxerto): quando realizado entre indivíduos diferentes, mas da mesma espécie***
- Enxerto Xenogênico (xenoenxerto): quando realizado entre espécies diferentes***

Distância entre doador e receptor define tempo de rejeição



Camundongos Isogênicos

<http://phenome.jax.org/db/q?rt=projects/details&id=220>



Transplantes



George Snell
(*linhagens*)

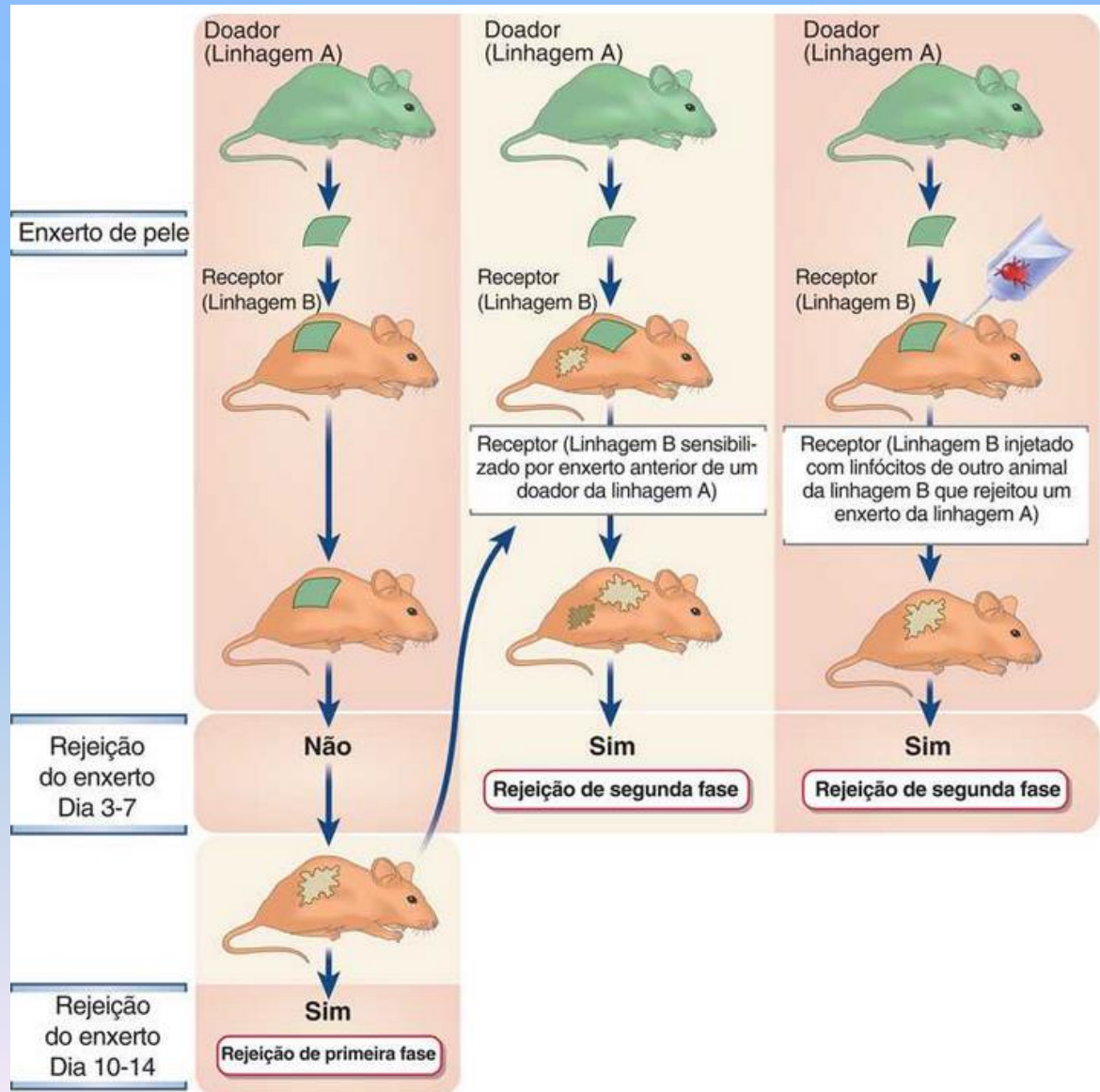
Peter Gorer
(*locus H2*)



Camundongos Singênicos ou “inbred”
Camundongos Alogênicos ou “outbred”

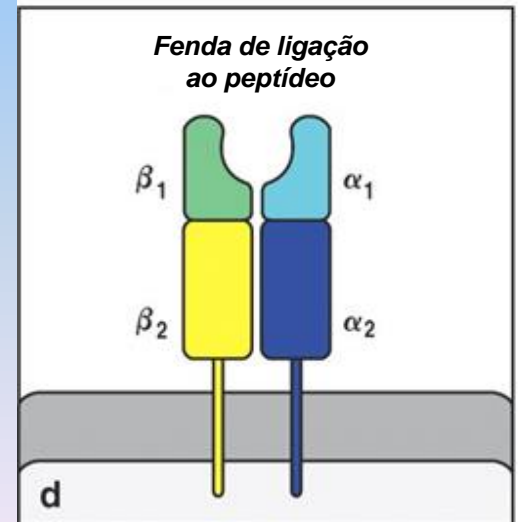
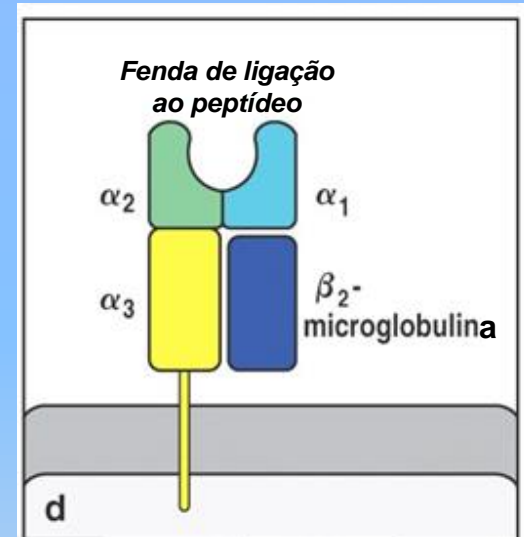
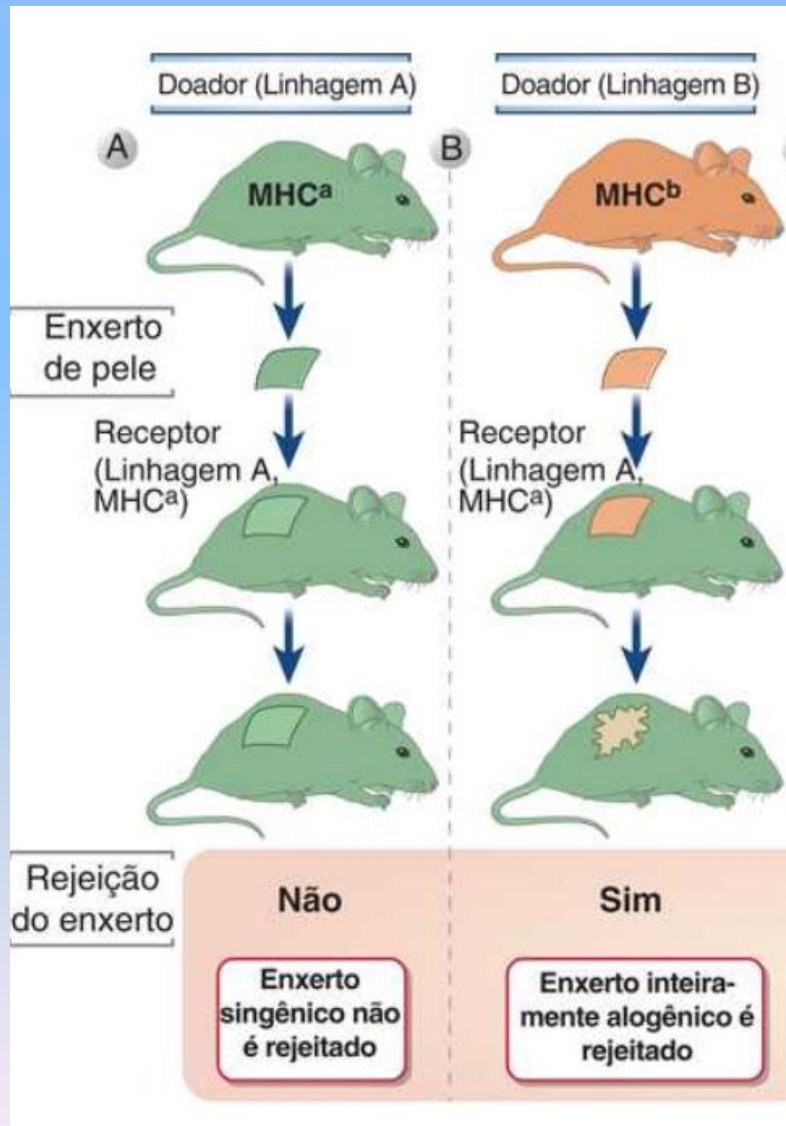
GENES DE HISTOCOMPATIBILIDADE: POLIMORFISMO

Rejeição envolve imunidade adaptativa



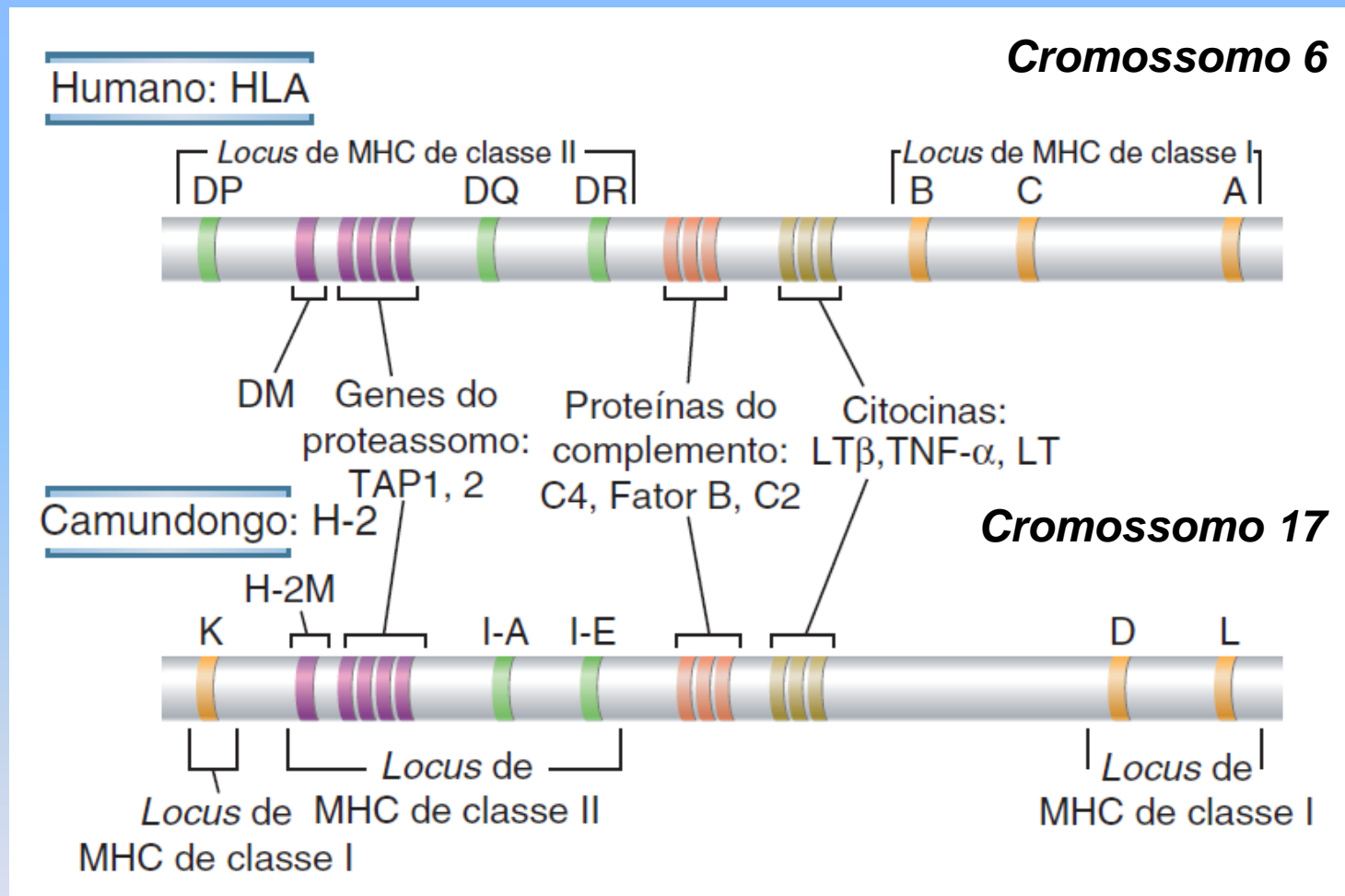
Reconhecimento de Aloantígenos

Papel do MHC



Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mapa do locus do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)



β_2 -microglobulina:

(humanos = cromossomo 15; camundongos = cromossomo 2)

Distribuição das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)

Tecido	MHC classe I	MHC classe II
Tecidos linfóides		
Células T	+++	-
Células B	+++	+++
Macrófagos	+++	++
Células Dendríticas	+++	+++
Células Epiteliais do Timo	+	+++
Outras células nucleadas		
Cérebro	+++	-
Hepatócitos	+	-
Rim	+	-
Cérebro	+	- †
Células não-nucleadas		
Hemácias	-	-

- 
- Endotélio das artérias
 - Glomérulos renais

MHC: polimorfismo e co-dominância

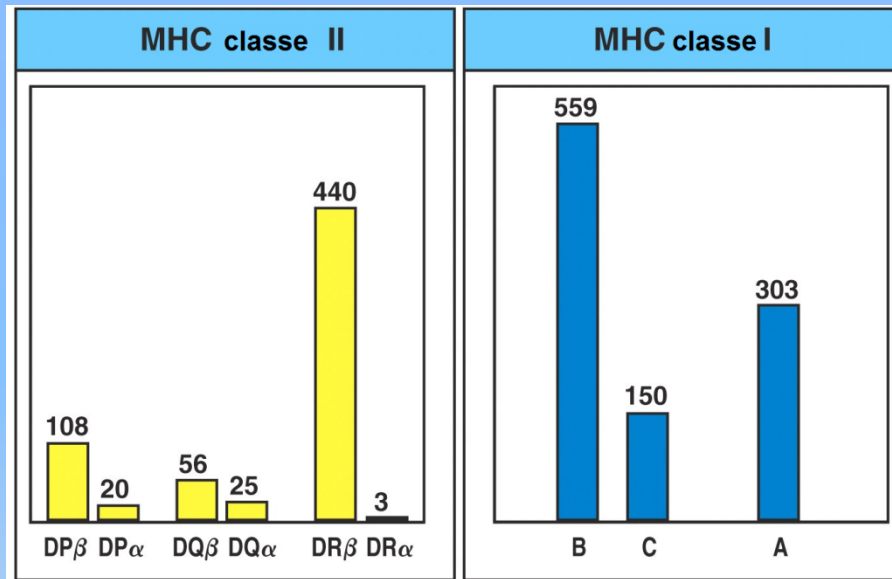
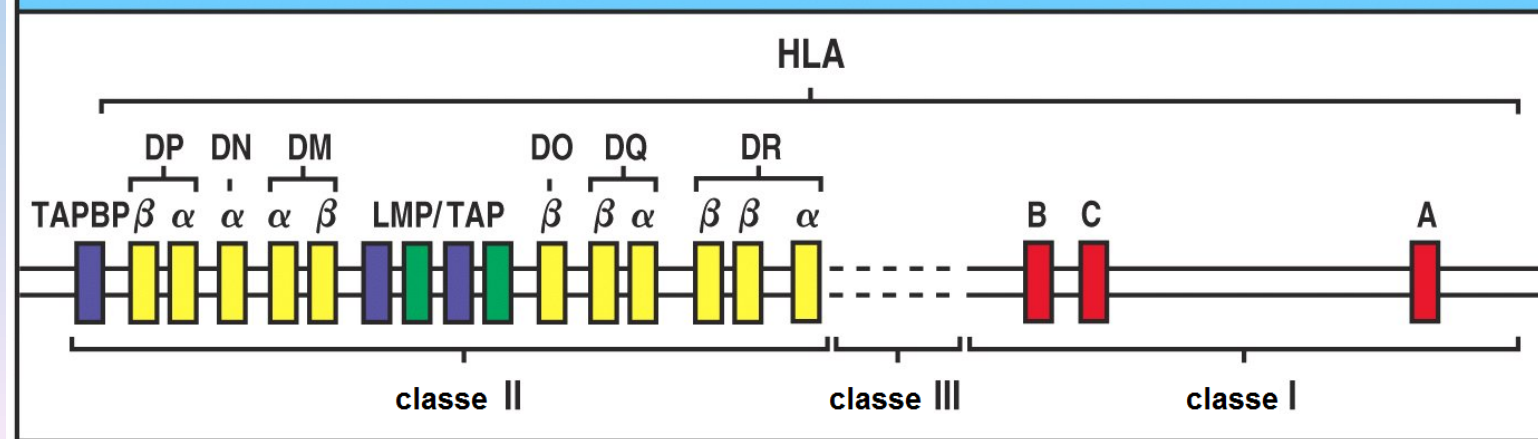
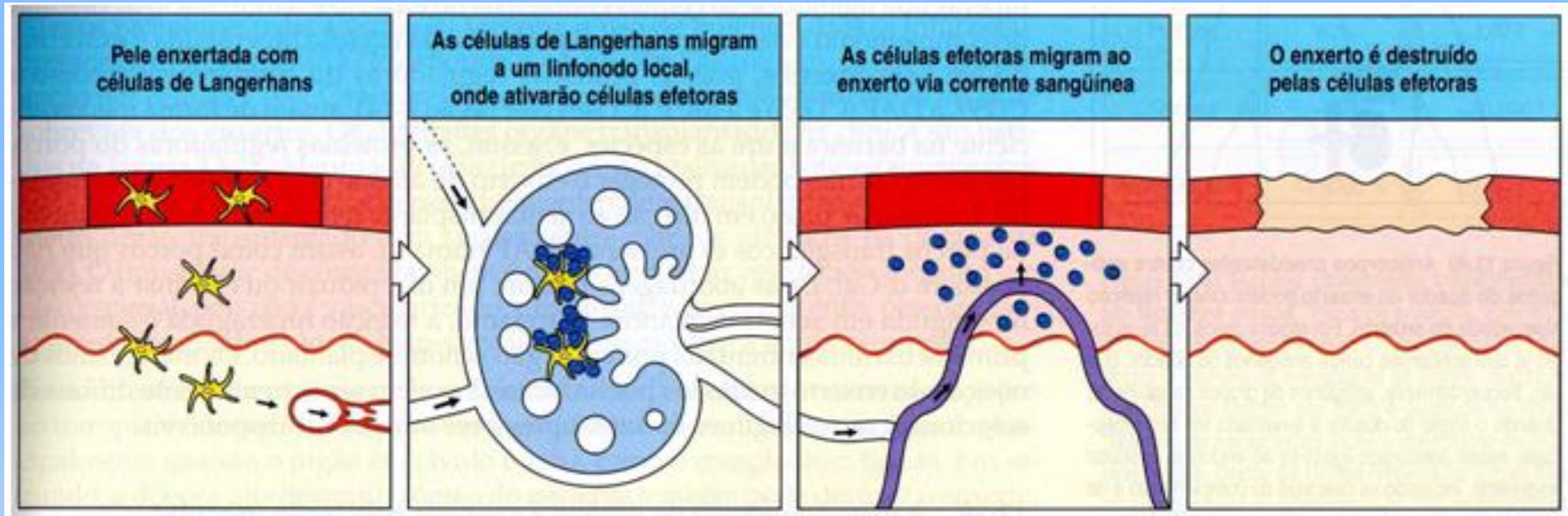


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Estrutura do locus gênico do MHC humano



Resposta Imunológica ao Enxerto

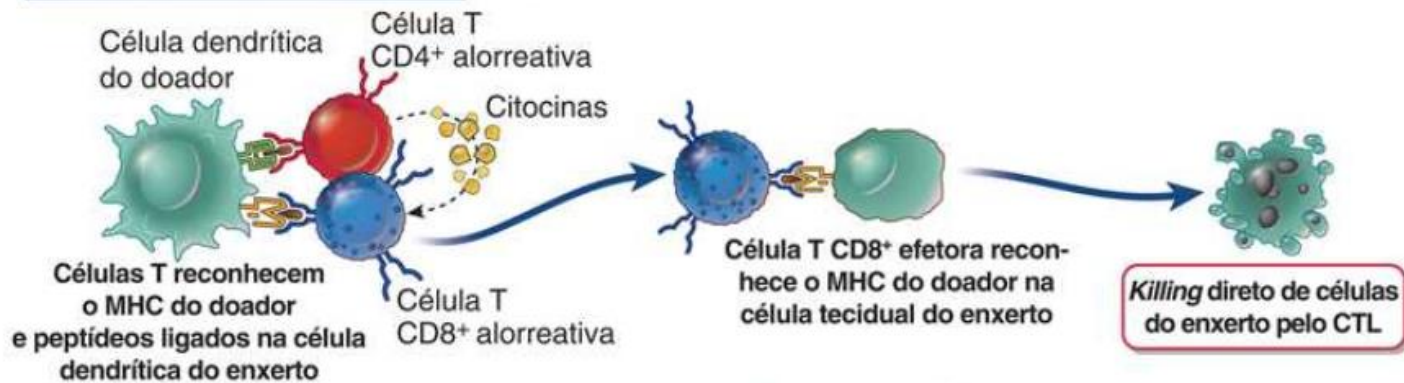


Rejeição normalmente envolve uma sequência de eventos:

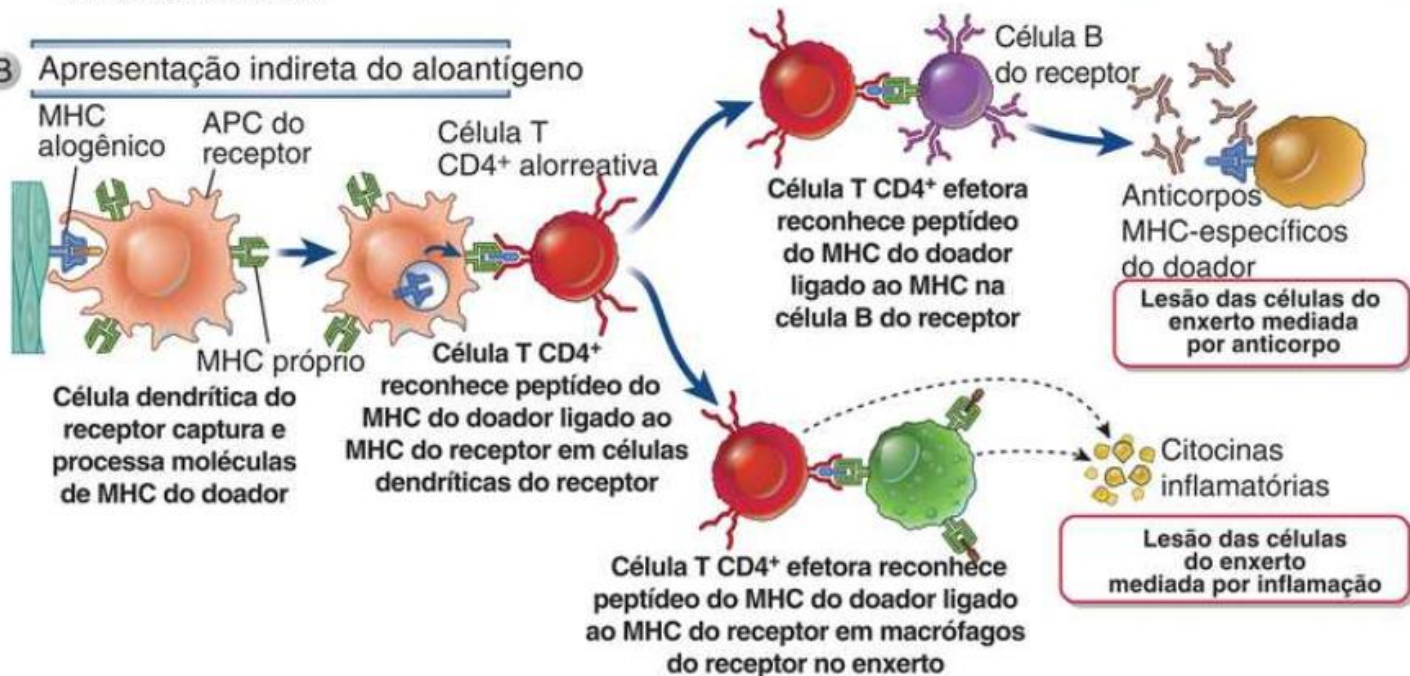
- APC do enxerto migram para órgãos linfóides secundários***
- apresentação de antígenos do enxerto e ativação de células efetoras***
- migração de células efetoras ao enxerto***
- destruição do enxerto pelas células efetoras***

Reconhecimento Direto ou Indireto

A Reconhecimento direto do aloantígeno

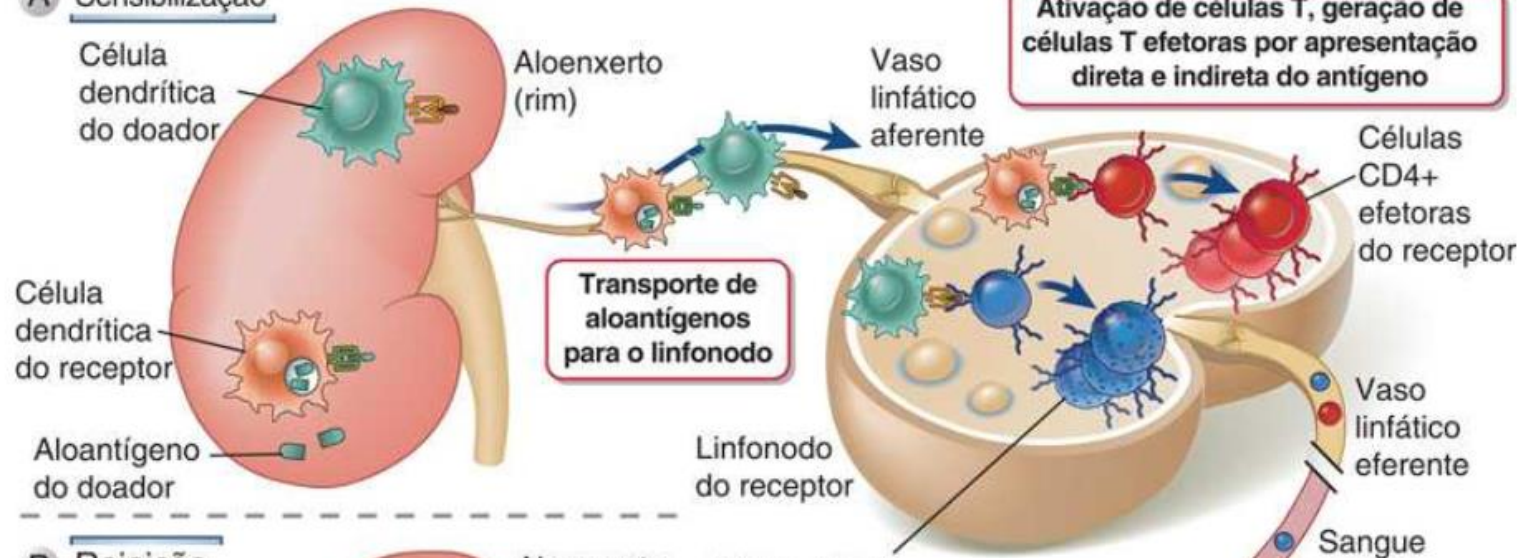


B Apresentação indireta do aloantígeno

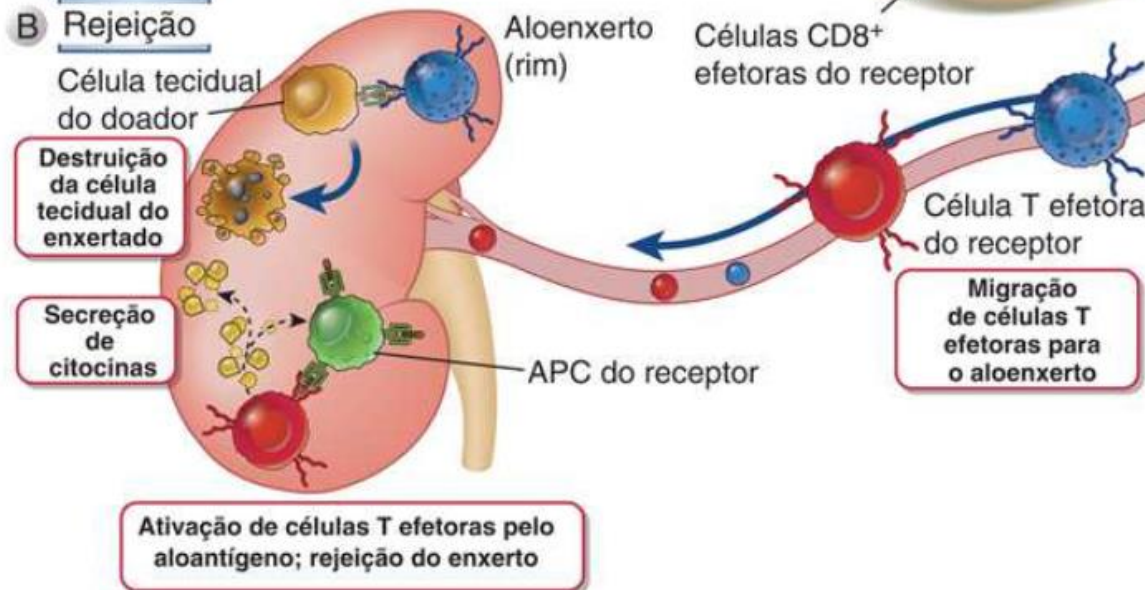


Ativação de Linfócitos Alorreativos

A Sensibilização



B Rejeição



Reconhecimento do MHC próprio pelo TCR

A Normal

Receptor da célula T

Peptídeo estranho

MHC próprio

Molécula de MHC própria apresenta peptídeo estranho à célula T selecionada para reconhecer fracamente o MHC próprio, mas que pode reconhecer fortemente os complexos MHC próprio-peptídeo estranho

B Alorreconhecimento

Peptídeo próprio

MHC alogênico

A célula T restrita ao MHC próprio reconhece uma estrutura formada pela molécula de MHC alogênica e o peptídeo ligado

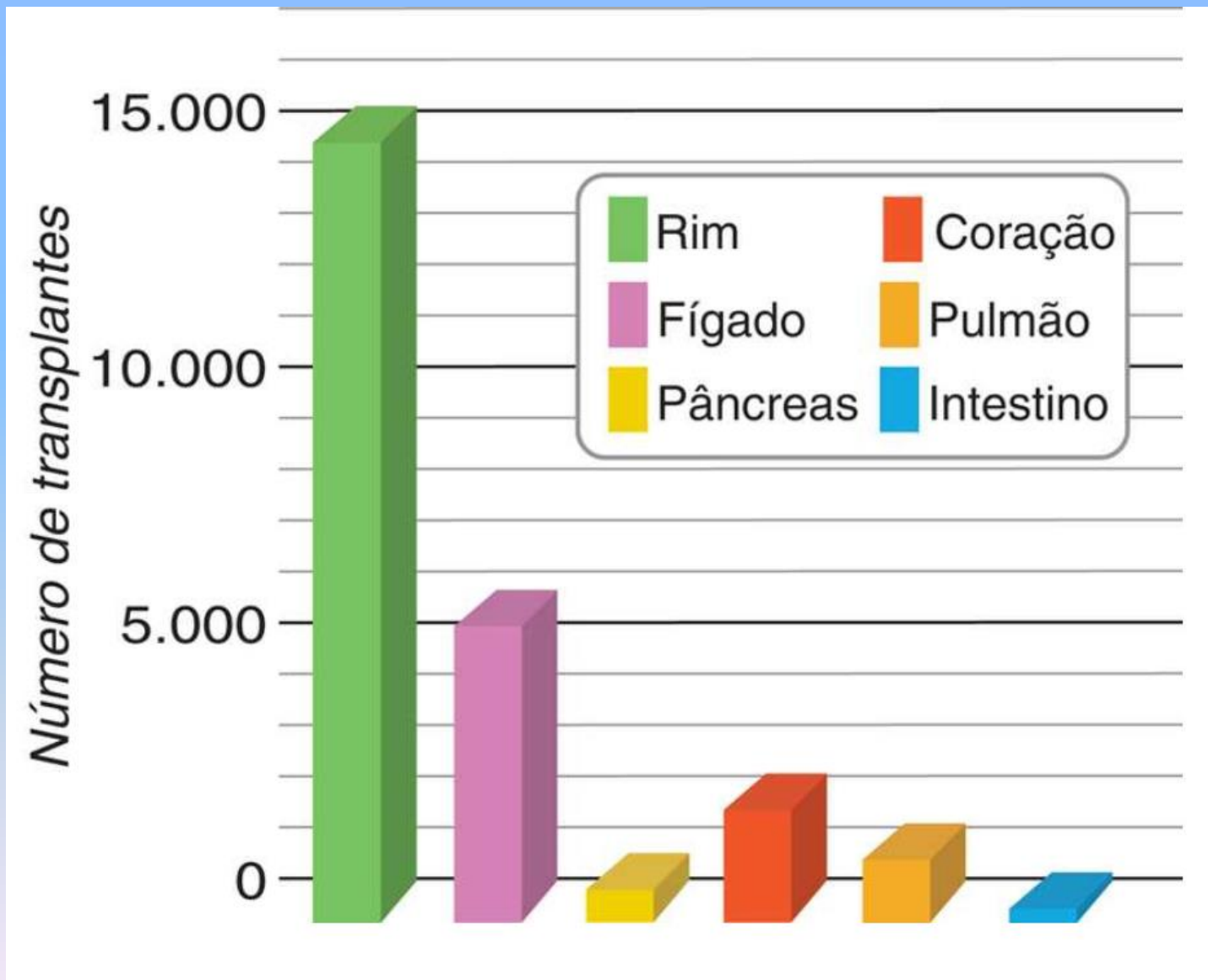
C Alorreconhecimento

Peptídeo próprio

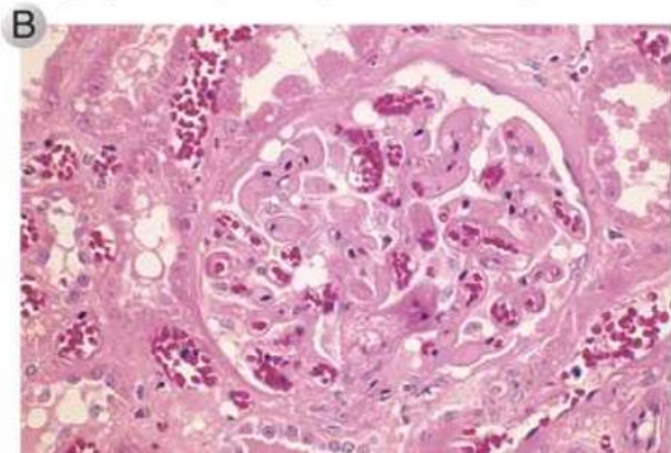
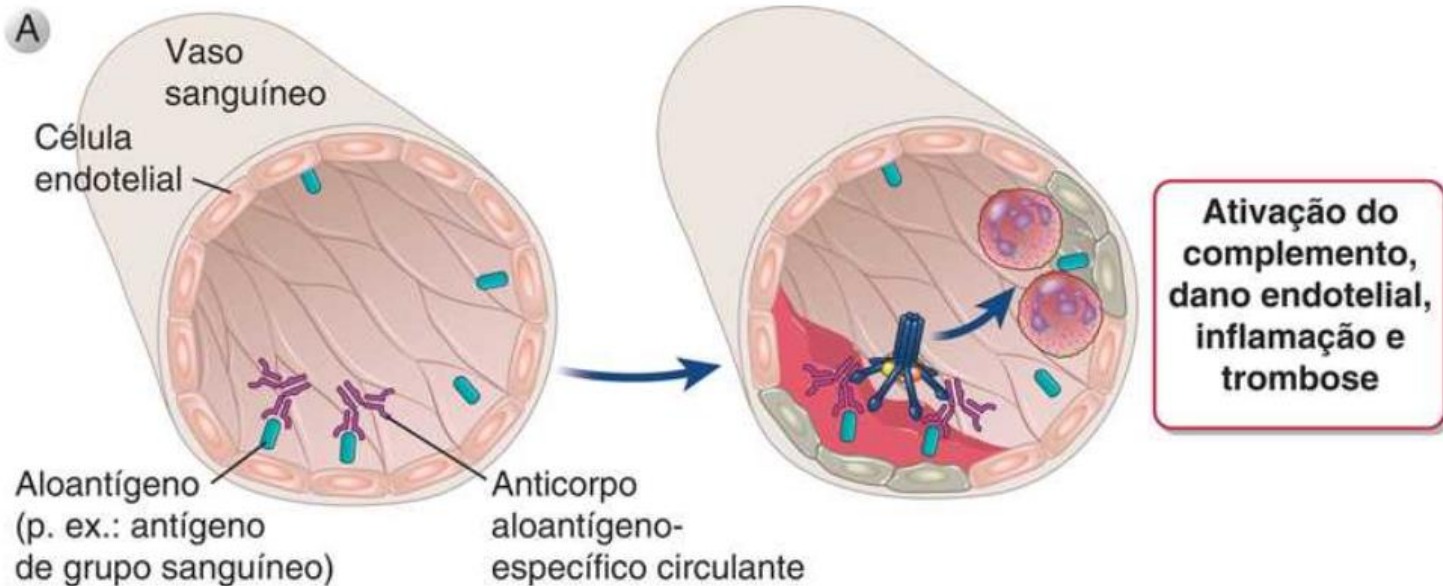
MHC alogênico

A célula T restrita ao MHC próprio reconhece a molécula de MHC alogênica cuja estrutura assemelha-se a um complexo MHC próprio-peptídeo estranho

Tranplantes mais comuns



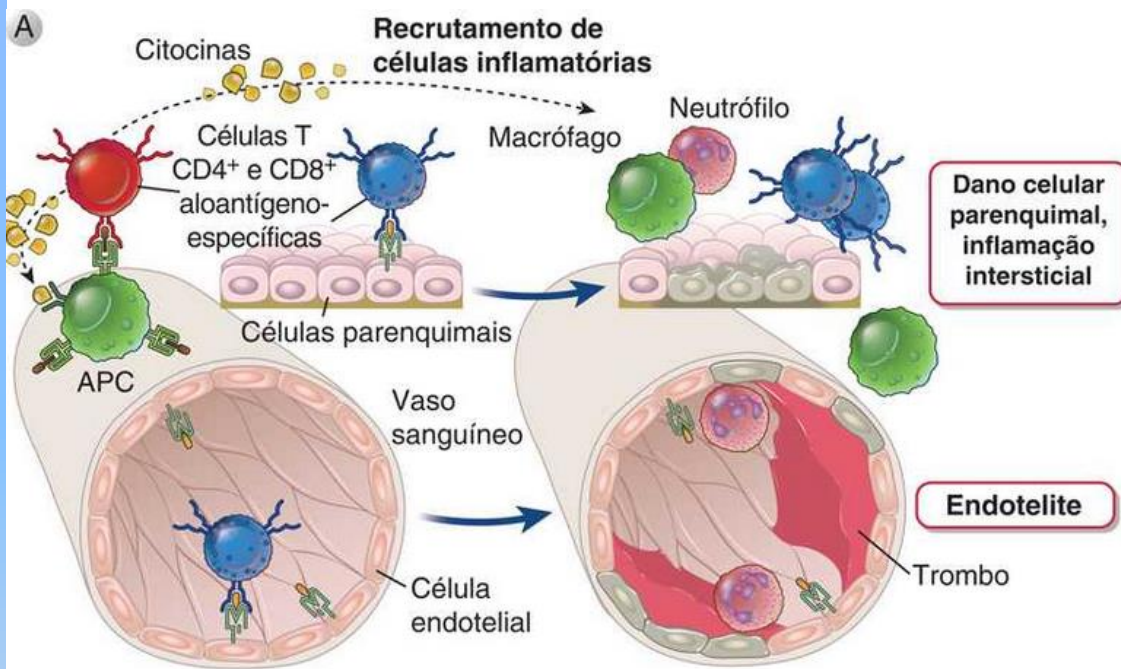
Rejeição Hiperaguda



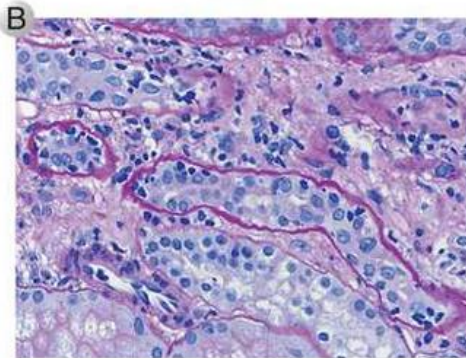
Trombose e infiltrado de neutrófilos em um glomérulo

- **Minutos a horas após a anastomose dos vasos do hospedeiro e do doador**
- **Mediada por anticorpos IgM e IgG pré-existentes**
- **Ativação do complemento lesa o endotélio, levando a exposição das proteínas da membrana basal que ativa as plaquetas**
- **Trombose e oclusão vascular do enxerto**
- **Necrose isquêmica irreversível**
- **Cinética depende da concentração de anticorpo**
- **Perda do enxerto**

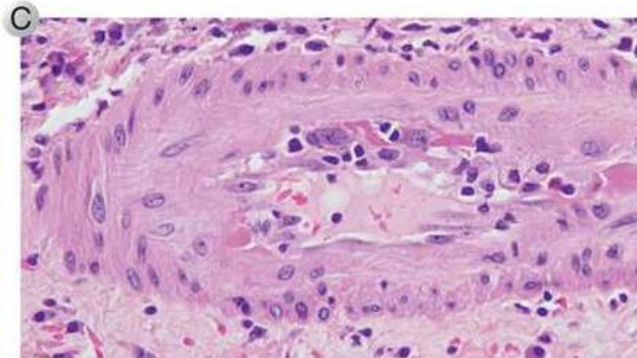
Rejeição Celular Aguda



- Alguns dias a semanas após o transplante (ou mais tarde se a terapia imunossupressora for reduzida)
- Mediada por células T CD4+ (citocinas) e CD8+ (citotóxicas) formadas após o transplante
- Lesão vascular e parenquimatosa
- Necrose das paredes dos capilares e pequenas artérias
- Citocinas Th1 e Th17 promovem inflamação, ativando macrófagos e o endotélio
- Coexiste com a rejeição humoral aguda

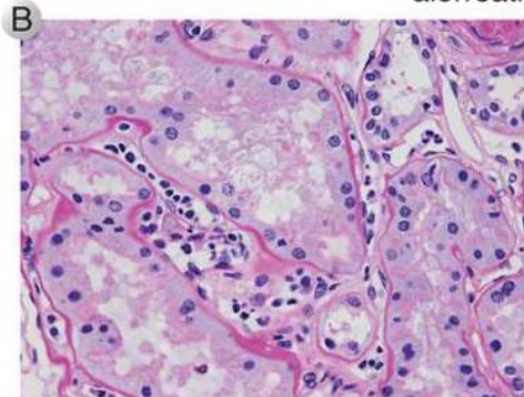
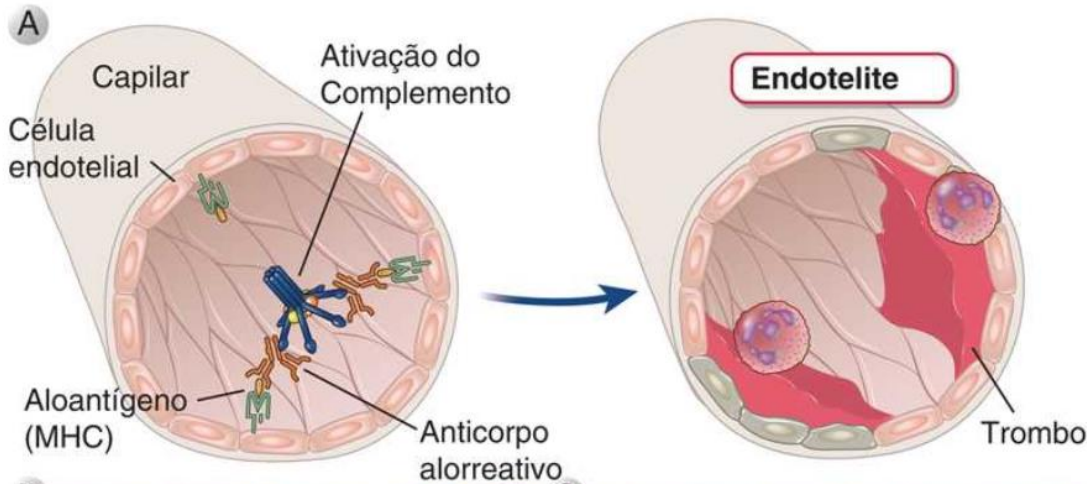


Células inflamatórias no tecido conjuntivo ao redor dos túbulos e entre as células epiteliais dos túbulos

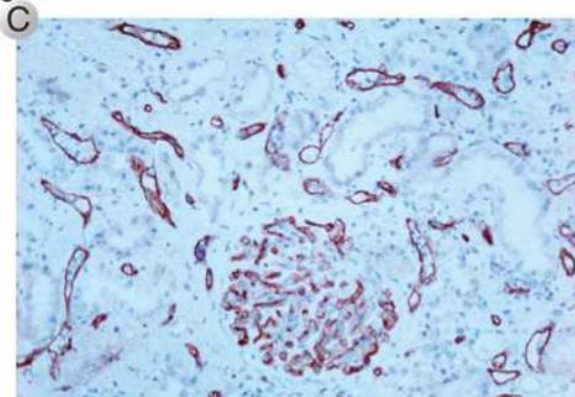


Vasculite com lesão de endotélio

Rejeição Humoral Aguda



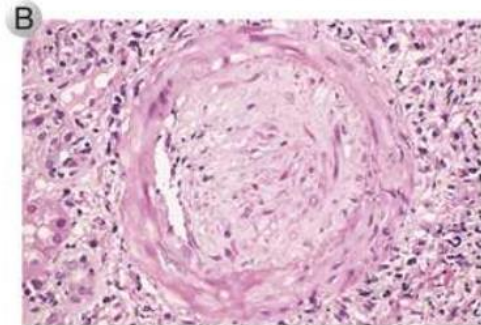
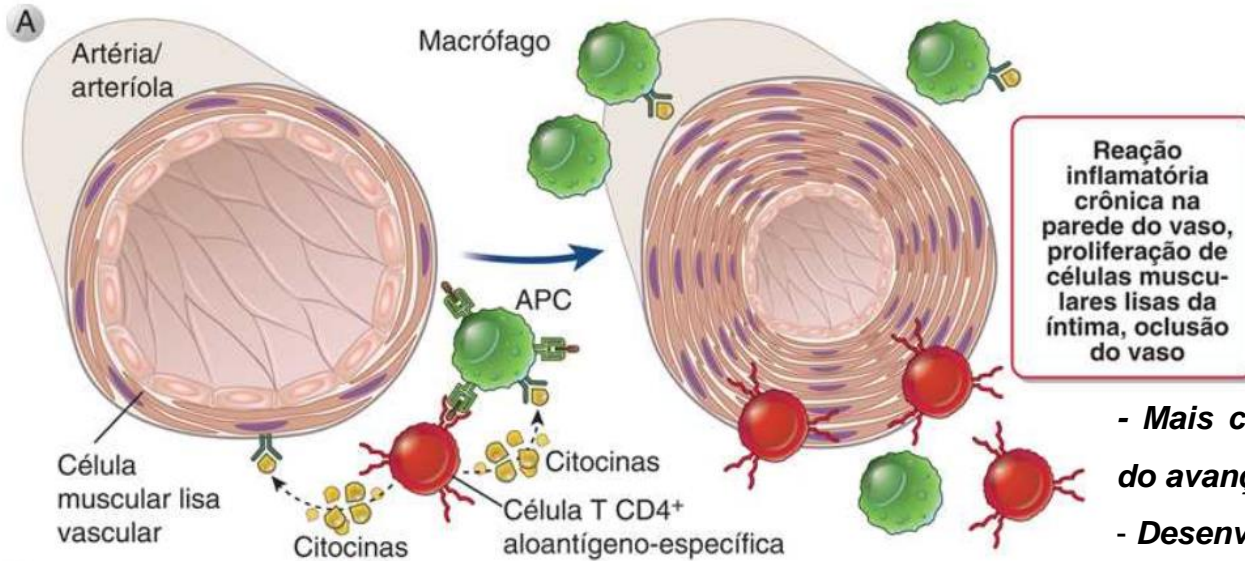
Rejeição mediada por anticorpos com células inflamatórias nos capilares peritubulares



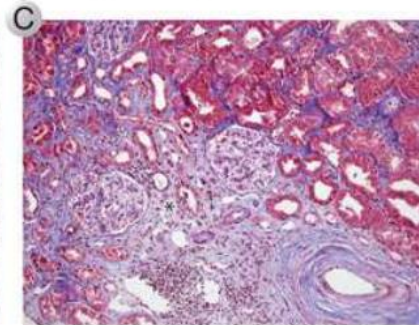
Deposição de C4d em capilares (marrom)

- Alguns dias a semanas após o transplante (ou mais tarde se a terapia imunossupressora for reduzida)
- Mediada por células T CD4+ e linfócitos B
- Aloanticorpos se ligam à superfície das células endoteliais (ex.: moléculas de MHC)
- Ativação local do complemento, levando a lise das células, recrutamento e ativação de neutrófilos e formação de trombos
- Receptores para a porção Fc presentes em neutrófilos e células NK, que destroem as células endoteliais
- Ligação do aloanticorpo altera a função endotelial induzindo expressão de moléculas pró-inflamatórias e pró-coagulantes
- Coexiste com a rejeição celular aguda

Rejeição Crônica



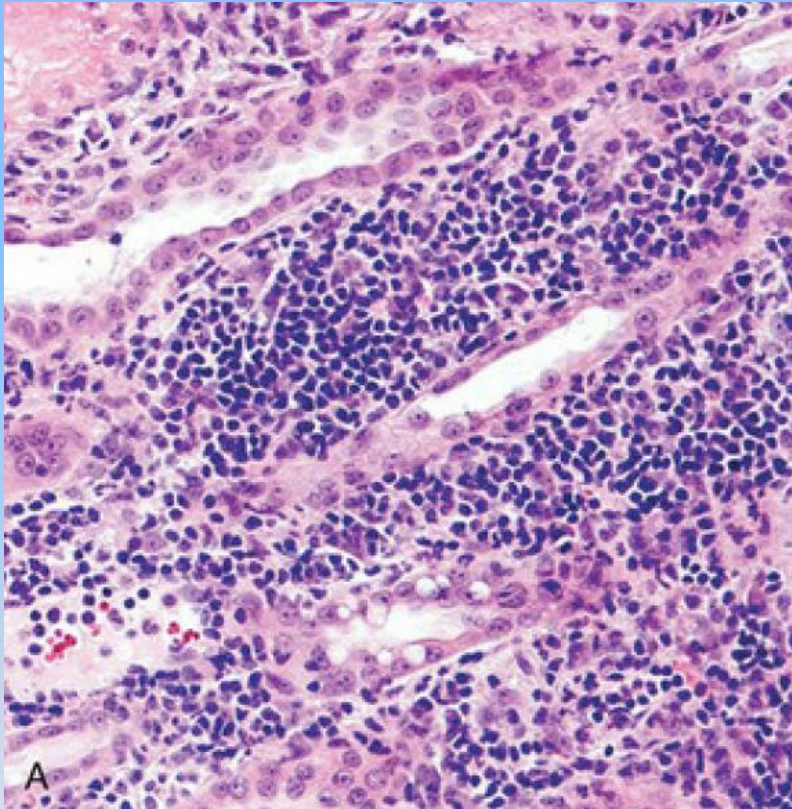
Rejeição de aloenxerto renal com arteriosclerose (lúmen vascular substituído por acúmulo de células musculares lisas e tecido conjuntivo)



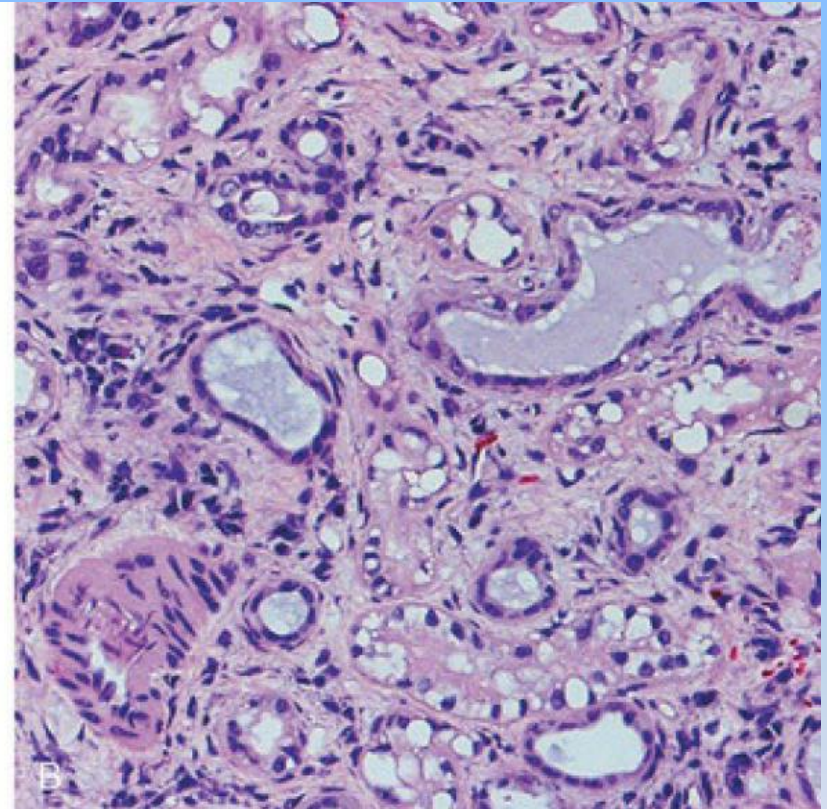
Fibrose e perda dos túbulos renais

- Mais comuns atualmente em decorrência do avanço das terapias imunossupressoras
- Desenvolvem-se durante meses ou anos (pode ou não ter episódio de rejeição aguda)
- Alterações arteriais (arteriosclerose): vasculopatias crônicas
- Mediada por inflamação contendo células T CD4⁺ (Th1) e macrófagos
- Diferentes sintomas dependendo do órgão: bronquite obliterativa (pulmão e vias aéreas inferiores), fibrose e desaparecimento dos dutos biliares (fígado)

Diferença entre rejeição aguda e rejeição crônica em transplante de rim em cães

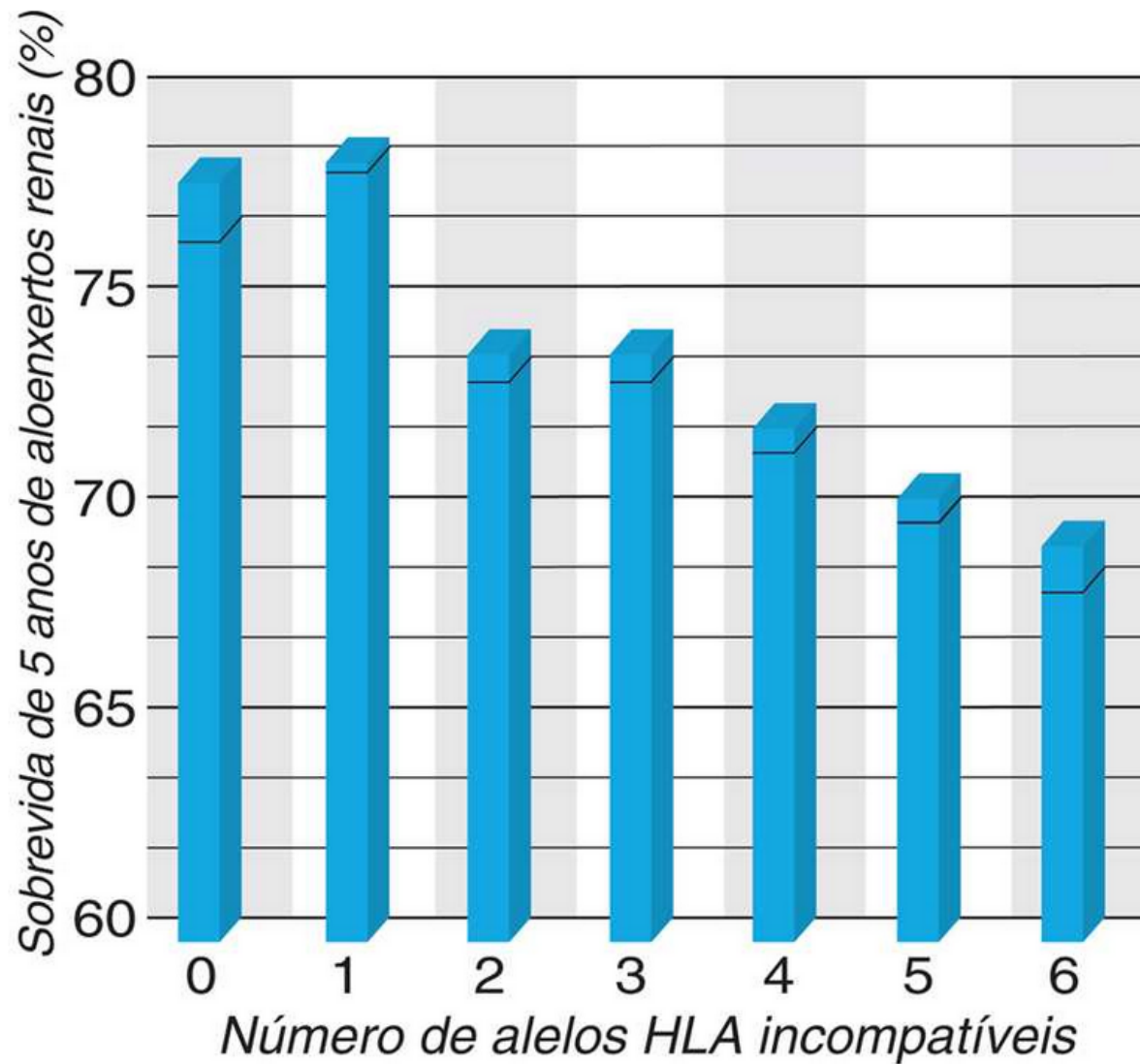


Infiltrado celular linfocitário



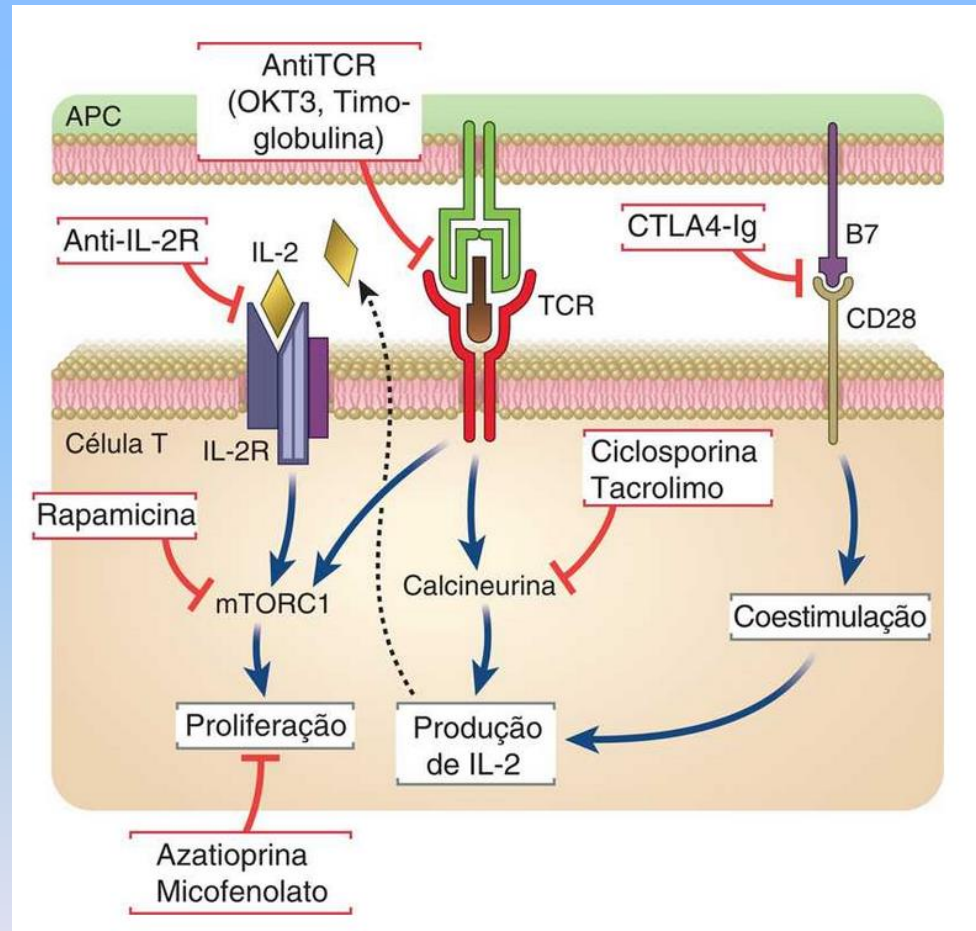
Fibrose intersticial, atrofia tubular e infiltrado linfocitário discreto

Importância da Compatibilidade do HLA

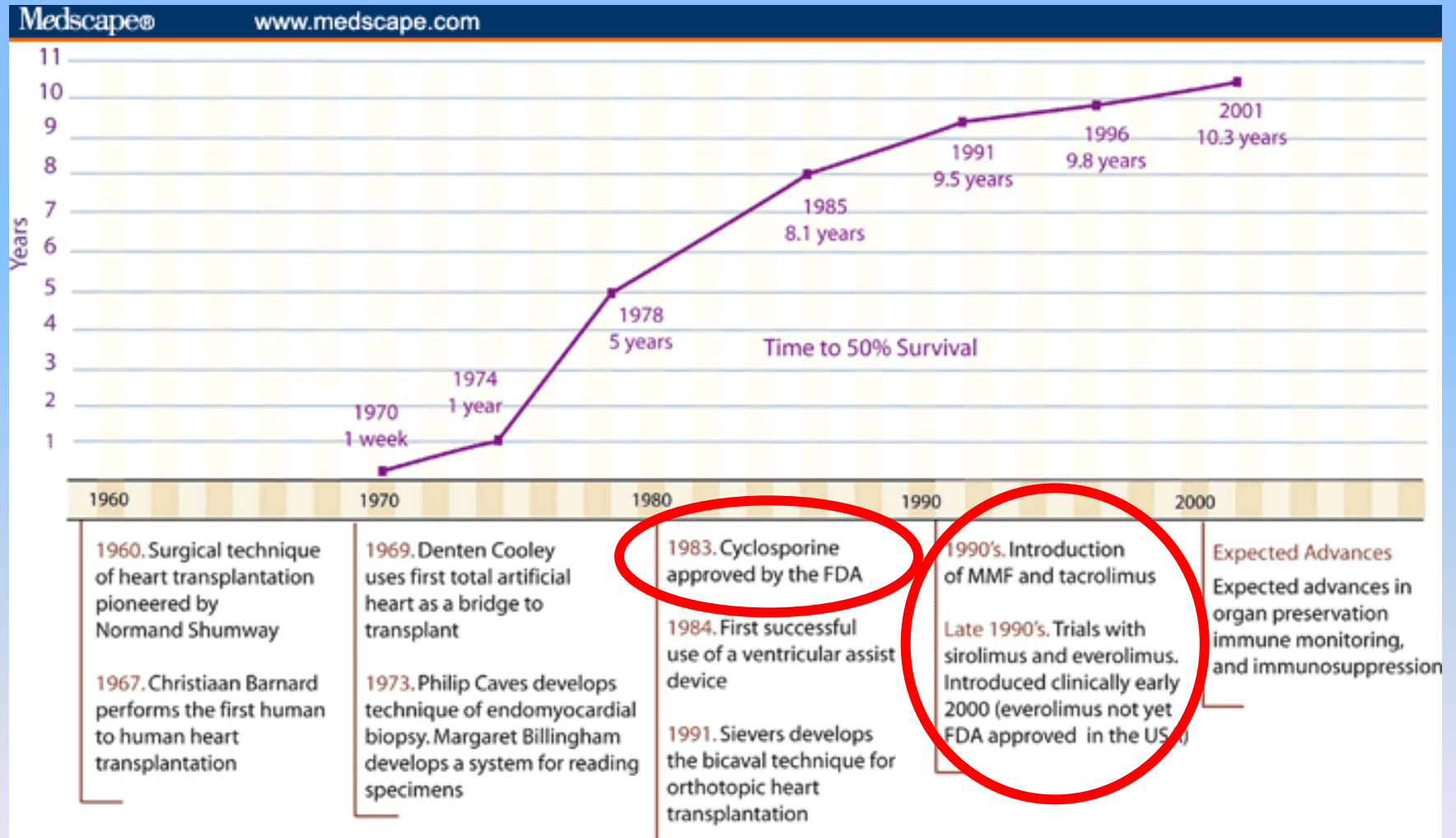


Imunossupressão: drogas usadas na clínica

Droga	Mecanismo de ação
Ciclosporina e FK-506	Bloqueiam a produção de citocinas das células T ao inibirem a ativação do fator de transcrição NFAT
Azatioprina	Bloqueia a proliferação de precursores dos linfócitos
Micofenolato mofetil	Bloqueia a proliferação dos linfócitos ao inibir a síntese de guanina nucleotídeos nos linfócitos
Rapamicina	Bloqueia a proliferação dos linfócitos ao inibir sinalização por IL-2
Corticosteróides	Reduzem a inflamação ao inibirem a secreção de citocinas dos macrófagos
Anticorpo monoclonal anti-CD3	Esgota as células T ao se ligar a CD3 e promover fagocitose ou lise mediada pelo complemento (usado para tratar rejeição aguda)
Anticorpo anti-receptor a IL-2 (CD25)	Inibe a proliferação de células T ao bloquear a ligação de IL-2 e esgota células T ativadas que expressam CD25
CTLA-4-Ig	Inibe a ativação das células T ao bloquear a ligação do co-estimulador B7 à célula T CD28; em experiências clínicas
Antiligante a CD40	Inibe ativação de macrófagos e endotelial ao bloquear a ligação de ligante a CD40 das células T a CD40; em experiências clínicas



Imunossupressão: aumento da sobrevida em transplante cardíaco



Source: JACC © 2008 American College of Cardiology Foundation

Implantes, reimplantes, alotransplantes e autotransplantes dentários

- ***Implante dentário: cilindro (pino) de titânio colocado dentro do osso (logo abaixo da gengiva), que funcionará como a raiz do dente e onde será fixado o novo dente***



Implantes, reimplantes, alotransplantes e autotransplantes dentários

- ***Reimplante dentário: tentativa de reintegrar o elemento dentário na sua posição anatômica, normalmente após trauma***
- ***Alotransplante dentário: transferência de um órgão dental de um indivíduo para outro***
- ***Autotransplante dentário: transferência de um órgão dental para outro local em um mesmo indivíduo***



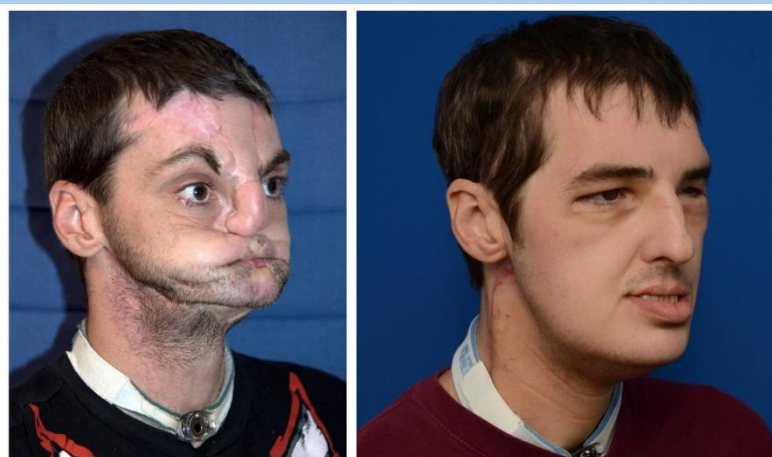
Transplante de face



<https://exame.abril.com.br/ciencia/homem-tem-recuperacao-surpreendente-apos-transplante-de-rosto/>



<https://www.gazetadopovo.com.br/mundo/cinco-anos-depois-de-transplante-facial-americano-mostra-mudanca-impressionante-2hwxbd5g2g09j7j5ir7arzxuf/>



<https://www.netdentista.com/familia-de-doador-de-transplante-de-rosto-se-emociona-ao-ver-face-do-donatorio/>



<https://www.youtube.com/watch?v=N01EiR3P5Sc>