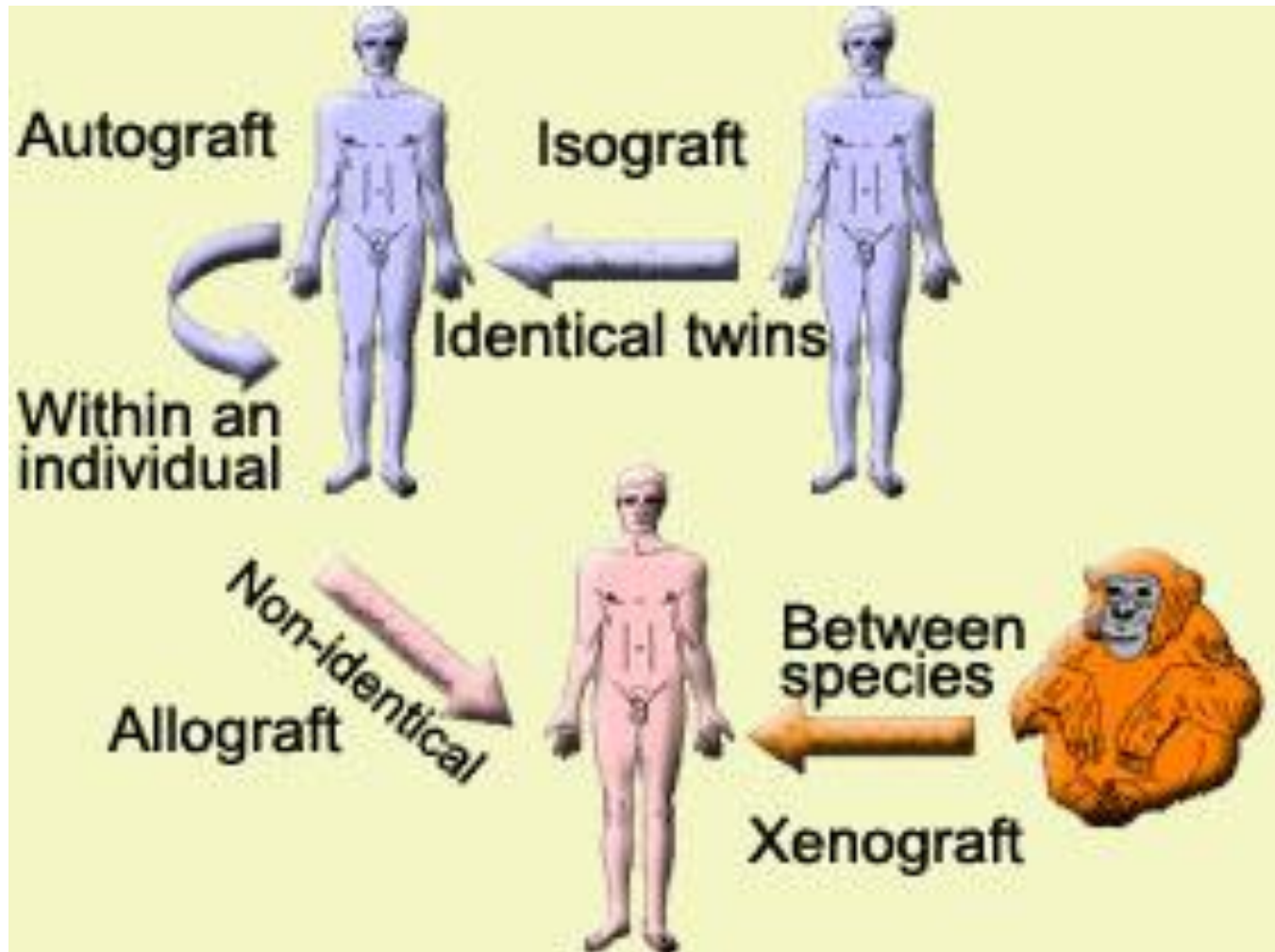


Imunologia dos Transplantes

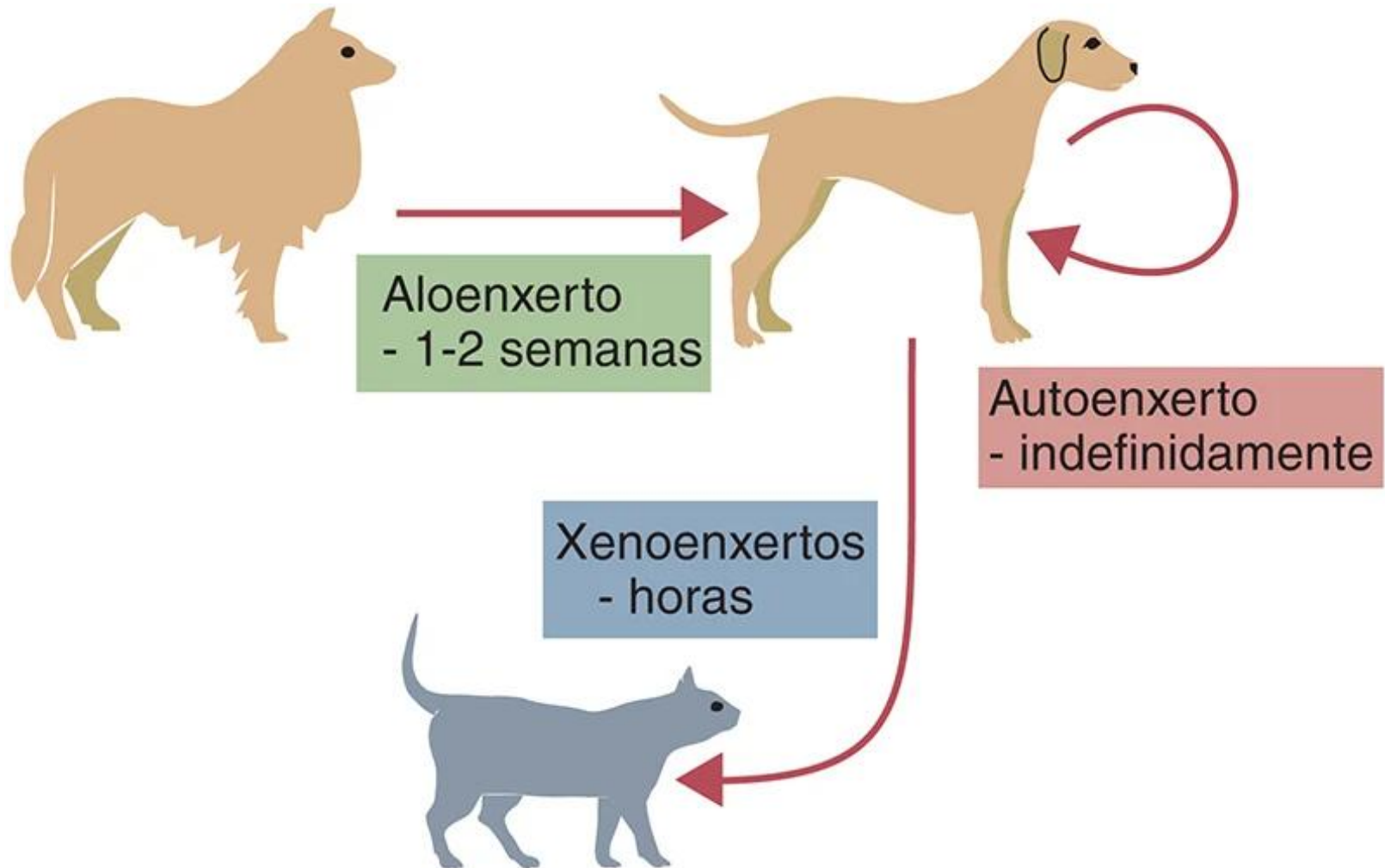


Jean Dausset, Premio Nobel de Medicina em 1980
pela descoberta do sistema HLA

Tipos de Transplantes



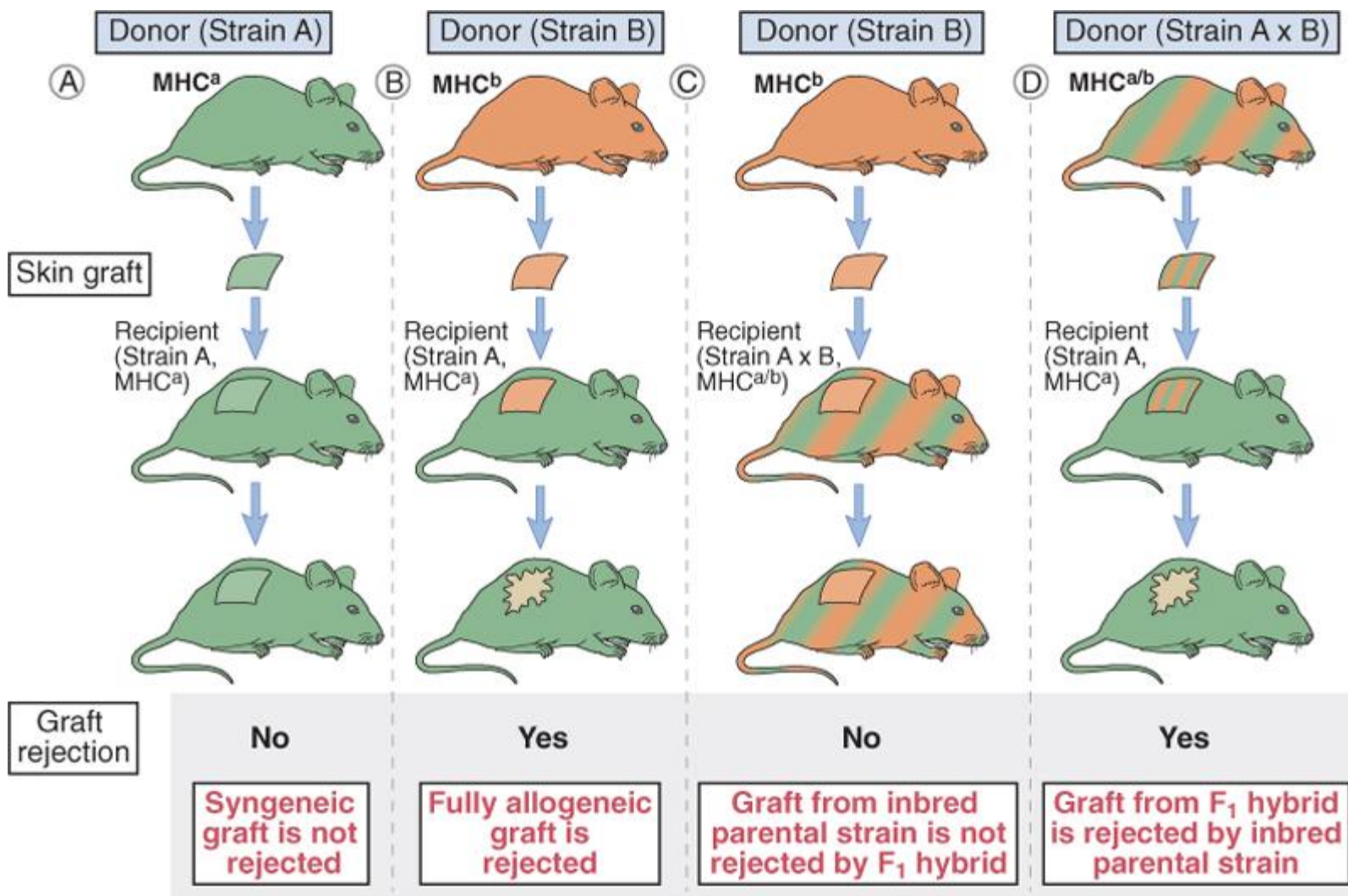
As diferenças entre autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos nos animais



Imunologia dos Transplantes

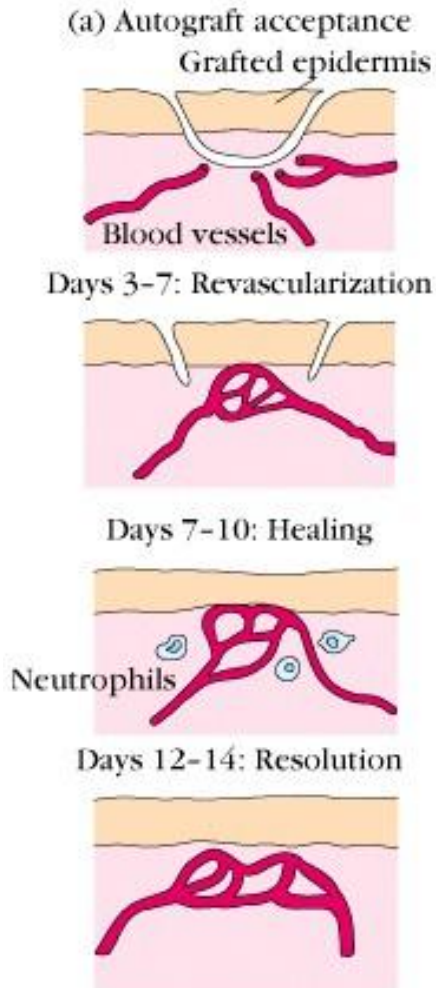
- Um transplante entre indivíduos alogênicos é rejeitado de 7-10 dias devido à rejeição primária.
- Um enxerto cutâneo transplantado pela segunda vez do mesmo doador para o mesmo receptor é rejeitado de 2-3 dias devido à uma resposta secundária.
- Enxerto autólogo, singênico, alogênico, xenogênico

A genética da rejeição de enxertos



Methods of Transplantation:

Autografting



- The transfer of self tissue from one body site to another in the same individual
- Due to the genetic homology of the tissue, the immune system does not respond to it
- Use: synthetic implantation
 - skin grafts
 - bone marrow transplantation
 - hair



MHC e suas espécies correlatas

HLA- Human Leukocyte antigens

BoLA- Bovine Leukocyte antigens

ELA- Equine Leukocyte antigens

SLA- Swine Leukocyte antigens

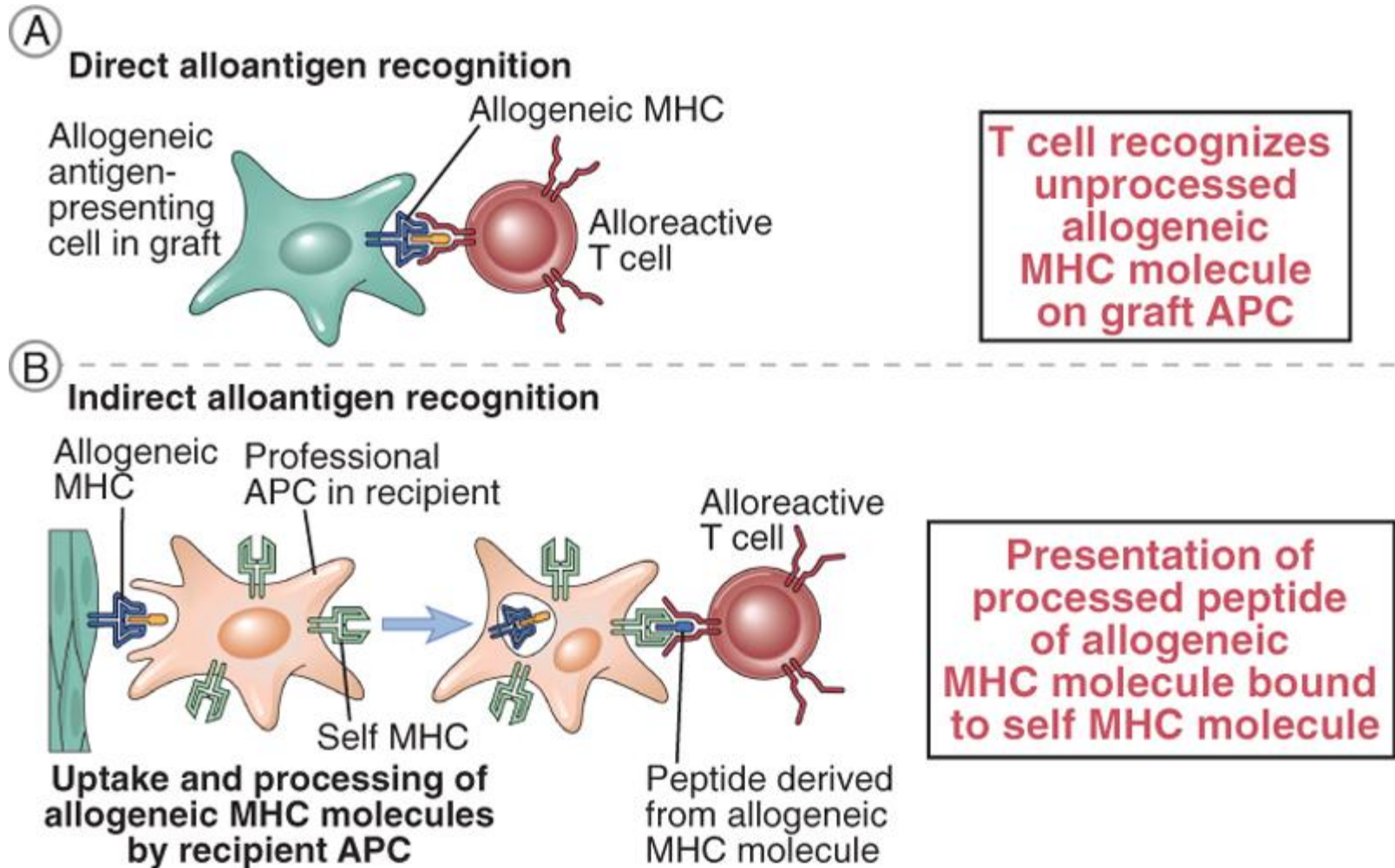
DLA-Dog Leukocyte antigens

FLA- Feline Leukocyte antigens

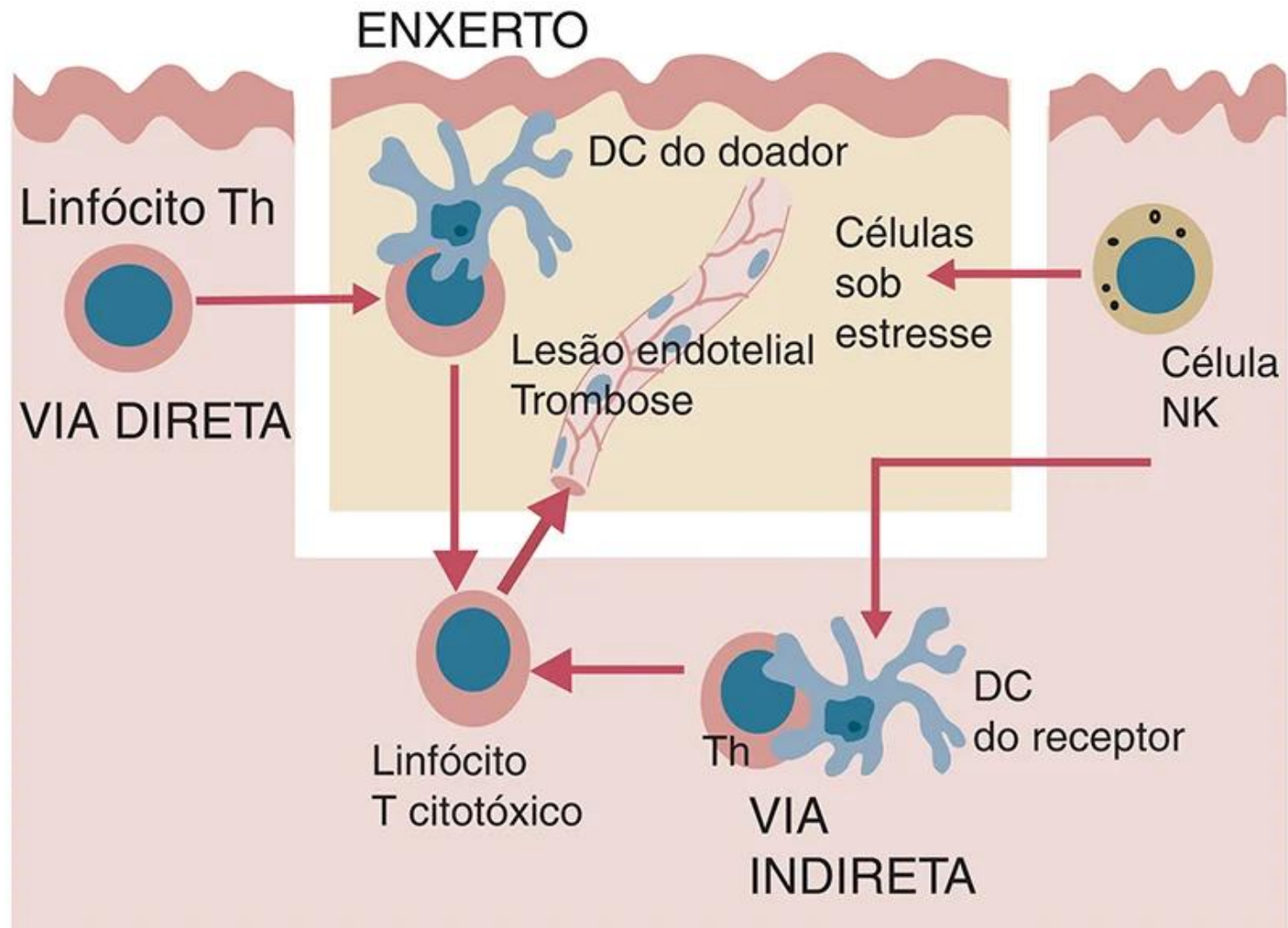
Resposta imunológica aos aloenxertos

- Os aloantígenos desencadeiam respostas imunológicas celular e humoral.
- As moléculas do MHC são responsáveis pela rejeição aguda.
- No reconhecimento direto do aloantígeno, a célula T alorreativa reconhece o MHC alogênico na superfície da APC (mais comum).
- No reconhecimento indireto, o aloantígeno é processado por uma APC e apresentado a célula alorreativa como Ag estranho no contexto de um MHC próprio.

Reconhecimento de aloantígenos



Patogênese da Rejeição do Aloenxerto



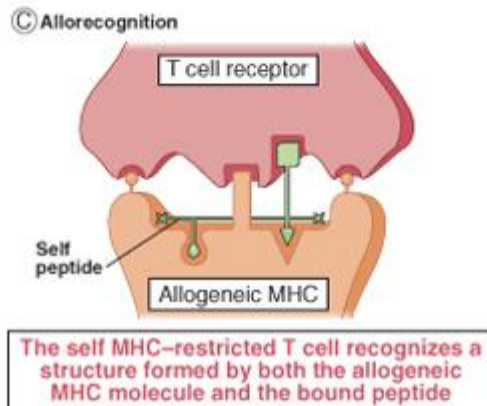
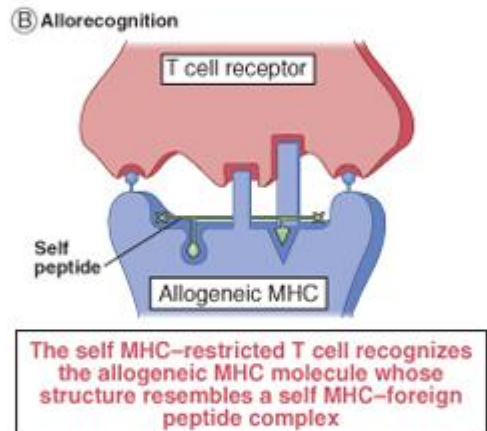
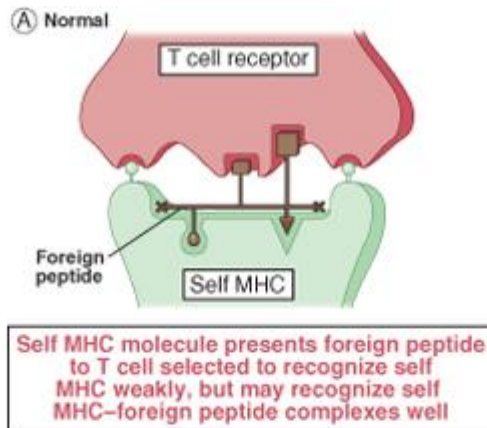
Reconhecimento direto aos aloantígenos

- Durante a seleção no timo os linfócitos T com fraca reatividade ao MHC próprio são selecionados, mas não ocorre uma deleção nos clones de linfócitos que reagem fortemente aos MHC alogênicos.
- Uma molécula do MHC alogênico com um peptídeo próprio ligado pode se assemelhar com o complexo formado entre o MHC próprio e o peptídeo estranho.

Reconhecimento direto dos aloantígenos

- Em torno de 2% das células T de um indivíduo são capazes de reconhecer e responder a uma dada molécula de MHC alogênica.

Reconhecimento do MHC alogênico



Reconhecimento indireto dos aloantígenos

- Moléculas de MHC alogênicos podem ser processadas e apresentadas por APC e as moléculas do MHC são reconhecidas como antígenos proteicos estranhos no contexto de um MHC próprio.

Ativação de linfócitos alorreativos

- A ativação de linfócitos alorreativos depende do reconhecimento de aloantígenos pela via direta ou indireta.
- Células T alorreativas do indivíduo receptor migram para o enxerto e causam a sua rejeição.
- Células T CD4+ alorreativas se diferenciam em células efetoras produtoras de citocinas que lesam o enxerto por reações similares a da DTH.

Ativação de linfócitos alorreativos

- Os linfócitos T CD8+ alorreativos ativados pela via direta se diferenciam em CTL e destroem células do enxerto transplantado, mas não pela via indireta.
- Reação de cultura mista de linfócitos é um modelo de reconhecimento direto de moléculas de MHC pelas células T e pode ser utilizado como teste preditivo de rejeição.

Mecanismos efetores da rejeição de aloenxertos

- Células T alorreativas CD4+ ou CD8+, ou aloanticorpos podem mediar a rejeição de aloenxertos.
- As rejeições podem ser divididas em rejeição hiperaguda, rejeição aguda e rejeição crônica.

Rejeição Hiperaguda

- A rejeição hiperaguda se caracteriza por oclusão trombótica da vasculatura do enxerto e é mediada por anticorpos pre-existentes que se ligam nos antígenos endoteliais do doador.
- A ligação de anticorpos ao endotélio ativa o complemento, e Acs e complemento promovem alterações no endotélio enxerto causando trombose e oclusão intravascular e órgão sofre lesão isquêmica irreversível.
- A lesão endotelial também leva à ativação de plaquetas.

Rejeição Hiperaguda

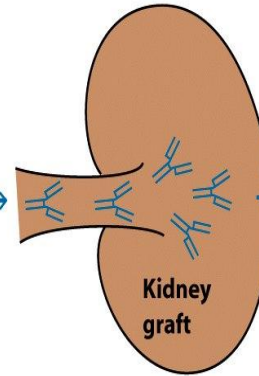
- A rejeição hiperaguda pode ser mediada por anticorpos naturais (IgM) provenientes em resposta a Ags de carboidratos presentes em bactérias que colonizam o intestino.
- Ou por IgG dirigidos contra a aloantígenos proteicos tais como moléculas de MHC estranhas. Tais Acs surgem por uma exposição prévia a aloantígenos por transfusão de sanguínea, transplante prévio.

Clinical Manifestations of Graft Rejection

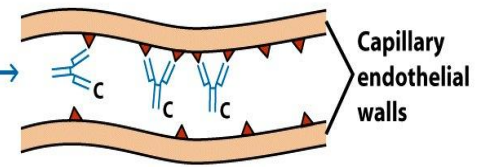
Hyperacute

- Pre-existing recipient antibodies
- Graft never become vascularized

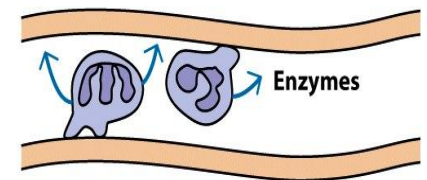
①
Preexisting host
antibodies are carried
to kidney graft



② Antibodies bind to antigens of renal capillaries and activate complement (C^+)



③ Complement split products attract neutrophils, which release lytic enzymes



④ Neutrophil lytic enzymes destroy endothelial cells; platelets adhere to injured tissue, causing vascular blockage

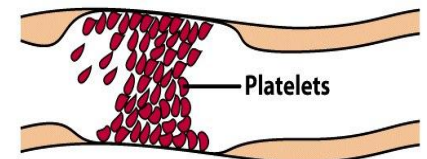


Figure 17-7
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Rejeição Aguda

- A rejeição aguda é um processo de lesão vascular e parenquimatosa mediada por células T e anticorpos que se inicia na primeira semana de transplante.
- Linfócitos T exercem um papel central na rejeição aguda, através da produção de citocinas e ativação de células inflamatórias que lesam o enxerto.
- As células endoteliais são os primeiros alvos da rejeição aguda.

Rejeição Aguda

- Tanto linfócitos T CD8+ como CD4+ podem participar da rejeição aguda.
- Os linfócitos CD8+ CTL podem destruir células alogênicas na rejeição aguda.
- Os anticorpos também podem mediar a rejeição aguda, através da ligação dos anticorpos nas paredes dos vasos com a ativação do complemento.

Rejeição Crônica

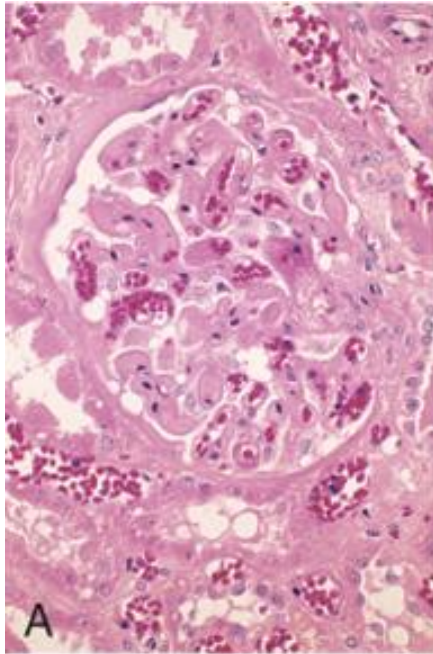
- Os enxertos vascularizados que perduram por mais de 6 meses podem desenvolver oclusão arterial como resultado da proliferação das células musculares lisas e eventualmente ocorre lesão isquêmica.
- Vasculopatia ou arteriosclerose acelerada, são mais comuns em aloenxertos cardíacos ou renais.

Rejeição Crônica

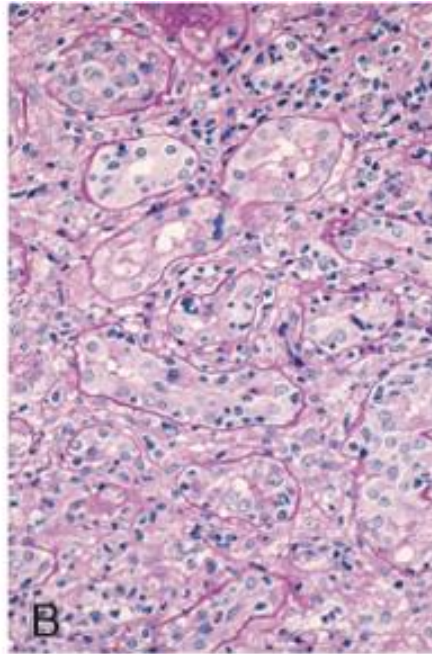
- A patogenia das lesões envolve uma combinação de processos, resposta do vaso causada pela isquemia aliado à uma reação semelhante à DTH dos linfócitos alorreativos.
- O acúmulo de células lisas na artéria do enxerto pode ser estimulado por fatores de crescimento e quimiocinas secretadas por células endoteliais, macrófagos em resposta ao IFN- γ , TNF- α produzidas pelas células alorreativas.
- A fibrose nos enxertos é o resultado final da lesão parenquimatosa e é estimulado pelo TGF- β e IL-13.

Histopatologia das diferentes formas de rejeição de enxerto renal

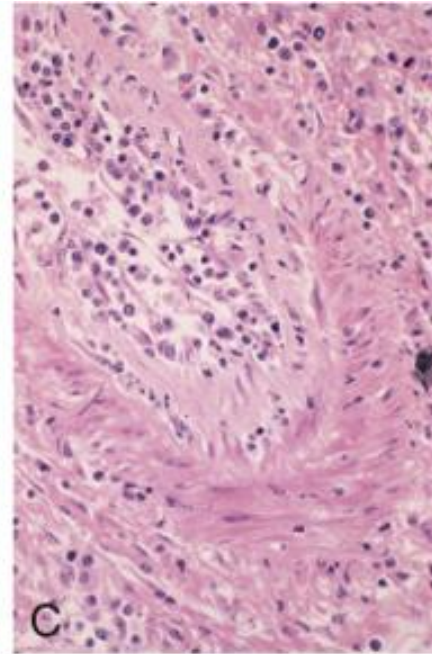
Hiperaguda



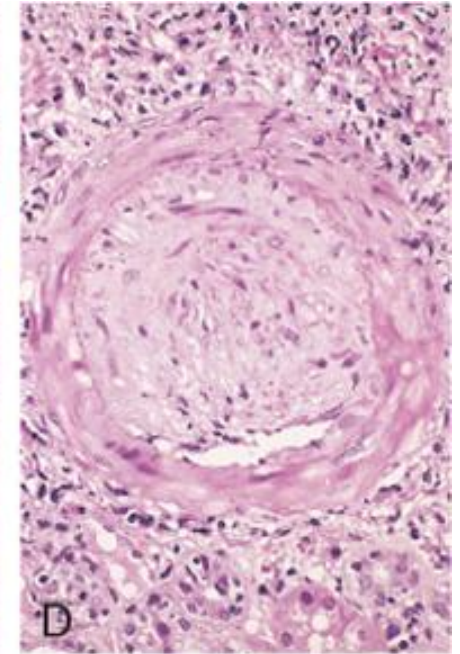
Aguda



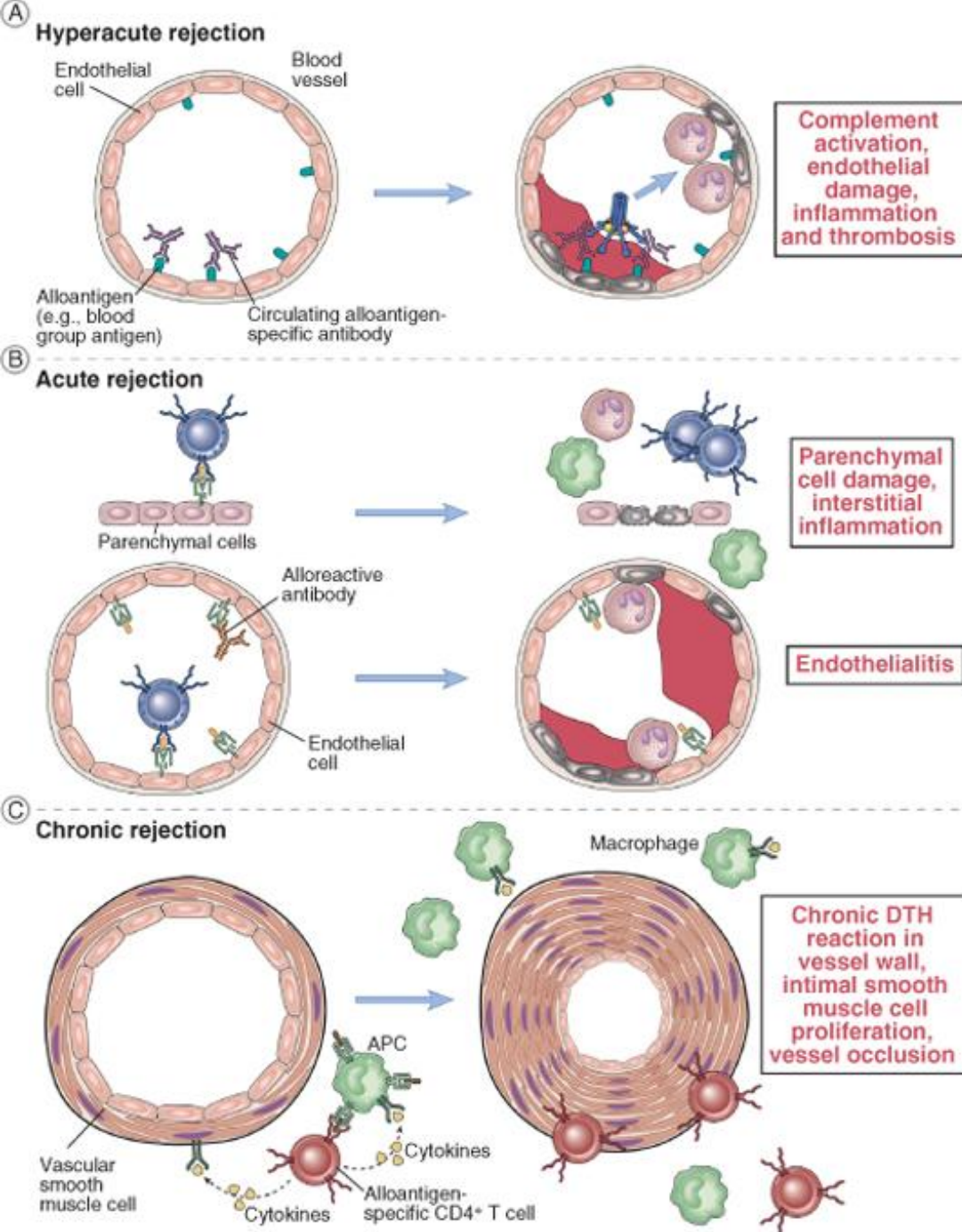
Aguda



Crônica



Mecanismos imunológicos da rejeição de enxertos



Rate of rejection: The rate of rejection depends on the type underlying effector mechanisms:

<i>Type of rejection</i>	<i>Time taken</i>	<i>cause</i>
Hyperacute	Hours-days	Anti-donor Ab and complement
Acute	Days- weeks	Primary activation of T cells
Chronic	Months- Years	T cells

Prevenção e tratamento da rejeição de aloenxertos-Imunossupressão

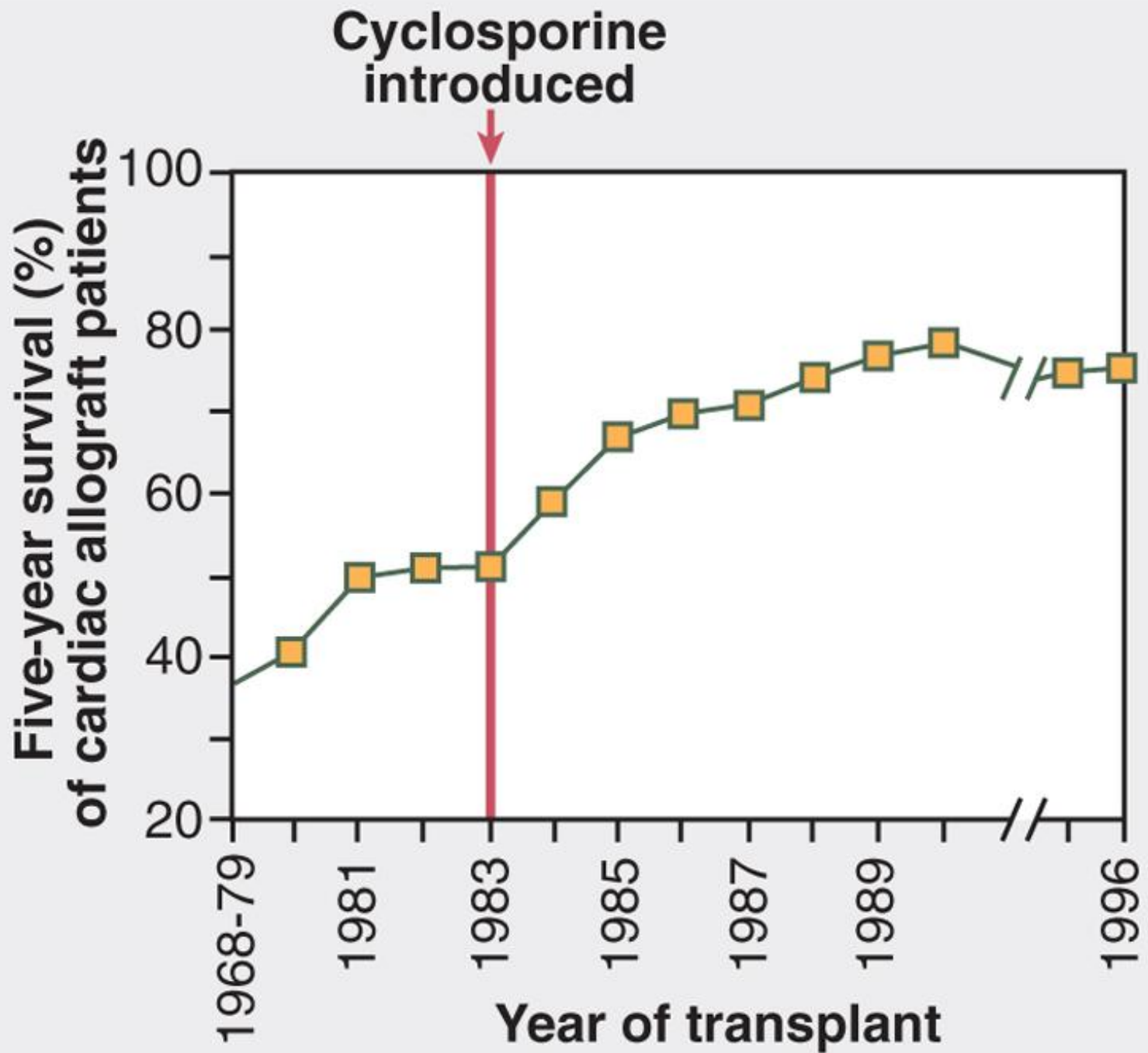
- Drogas imunossupressoras que inibem os linfócitos T (inibidores de calcineurina-ciclosporina e o FK-500).
- Drogas que inibem a transcrição de certos genes que levam ao crescimento dos linfócitos T, como a IL-2.
- Ciclosporina inibe a ativação da enzima fosfatase calcineurina ativada por Ca^{+} /calmodulina inibindo a transcrição do NFAT (fator nuclear de células T ativadas)

Prevenção e tratamento da rejeição de aloenxertos-Imunossupressão

- Rapamicina inibe a serina/treonina cinase mTOR importante na proliferação de células T.
- Toxinas metabólicas que destroem as células T e evitam sua proliferação também são usadas (micofenolato mofetil e azatioprina).
- Anticorpos que se ligam a moléculas na superfície dos linfócitos T (anti-CD3, anti-CD25).

Prevenção e tratamento da rejeição de aloenxertos-Imunossupressão

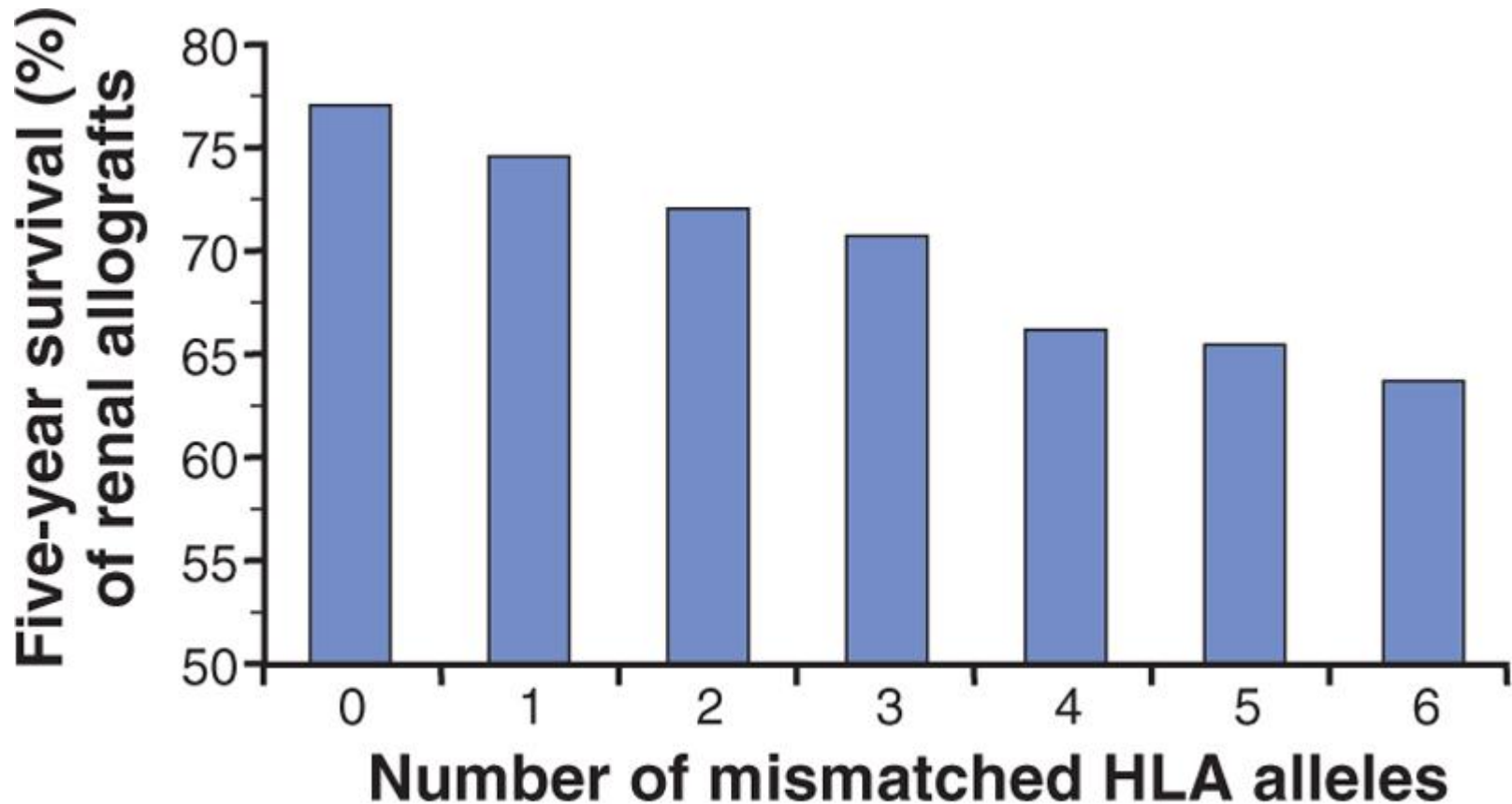
- Drogas que bloqueiam a co-estimulação (Ig-CTLA-4, anti-CD40L).
- Agentes anti-inflamatórios (corticósteroides)
- A rejeição crônica é menos reversível pela imunossupressão.
- A imunossupressão continuada leva a uma maior susceptibilidade a infecções.



Prevenção e tratamento da rejeição de aloenxertos- Redução da Imunogenicidade

- Minimizar as diferenças entre aloantigênicas entre o doador e o receptor (teste anticorpos pré-formados, teste de compatibilidade em transplante)
- Maior números de alelos do HLA compatíveis entre o doador e o receptor (HLA-A, B e DR).

Influência da compatibilidade do MHC na sobrevida do enxerto



Prevenção e tratamento da rejeição de aloenxertos- Indução da Tolerância

- A rejeição a aloenxertos pode ser prevenida pela indução da tolerância.
- Indução de linfócitos T reguladores específicos para os aloantígenos do enxerto.

Transplante Xenogênico

- Uma barreira para o transplante xenogênico é a presença de anticorpos naturais que causam rejeição hiperaguda.
- Mais de 95% dos primatas apresentam IgM naturais contra carboidratos presentes nas células de membros de espécies evolutivamente distantes, como o porco.
- Esses anticorpos ativam complemento humano em células dos porcos.
- Os xenoenxertos também podem ser rejeitados por células T contra xenoantígenos

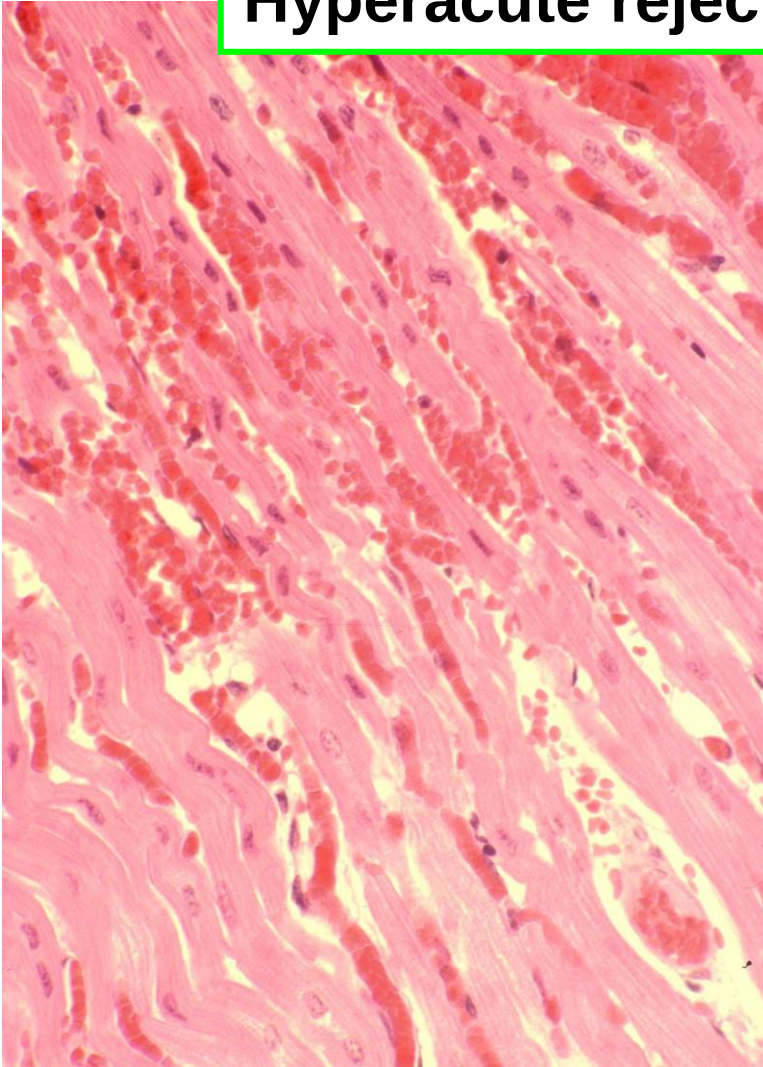
Clones de mini-pig



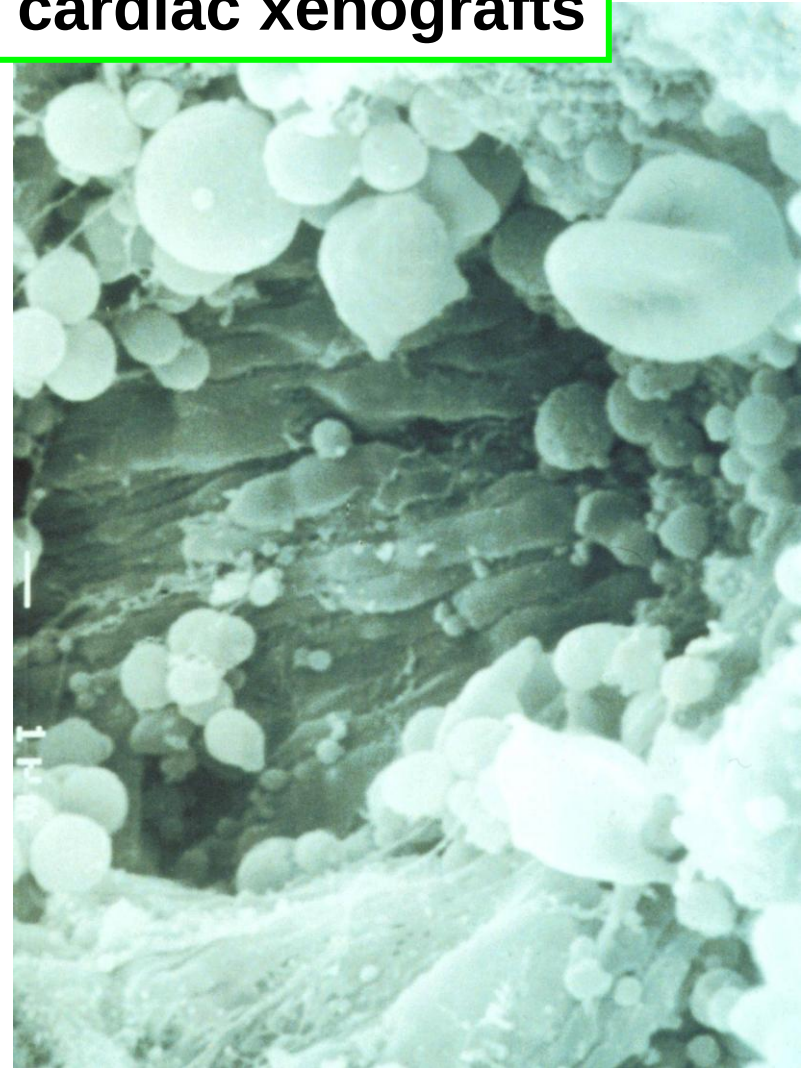
USP e Xenotransplantes

<https://www.youtube.com/watch?v=a46UF6c7Wb0>

Hyperacute rejection of cardiac xenografts



Pig to baboon; 30 min.



Guinea pig to rat; 5 min.

Courtesy of Dr. Jeff Platt, Transplantation Biology, Mayo Clinic

Transfusão Sanguínea

- Antígenos ABO são expressos em todas as células inclusive as hemácias (glicoesfingolipídeos).
- Anticorpos naturais (IgM) presentes no sangue do receptor pode reagir com antígenos do sangue do doador ativando complemento e lisando as hemácias.
- A lise de hemácias leva a reações transfusionais ocasionando liberação de grandes quantidades de hemoglobina que é tóxica, podendo causar a morte do paciente.
- AB receptores universais e O doadores universais

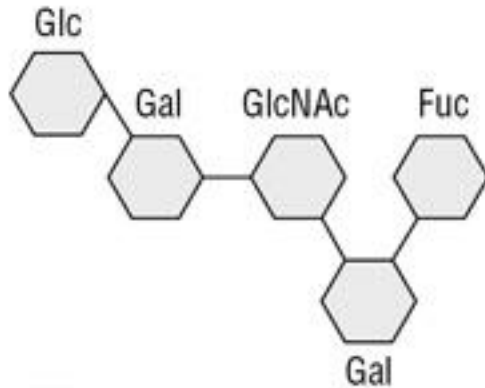
Transplantation antigens

ABO system

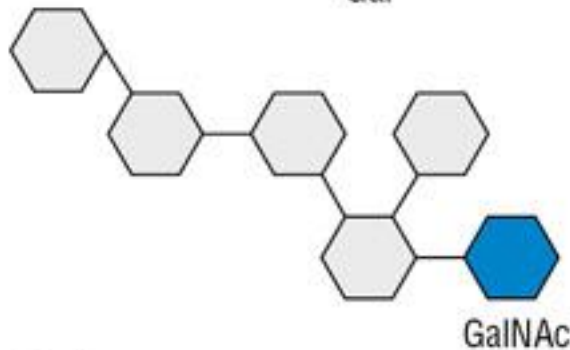
- ABH antigens are complex carbohydrate (polysaccharide) structures on surface of many cell types including graft cells & RBC; genes encode production of specific glycosyltransferases catalyze addition of terminal trisaccharide
- nomenclature
 - H antigen: base chain; defines blood type O (donors)
 - A trisaccharide on H chain: blood type A
 - B trisaccharide on H chain: blood type B
 - A and B trisaccharides on H chains: blood type AB (recipients)



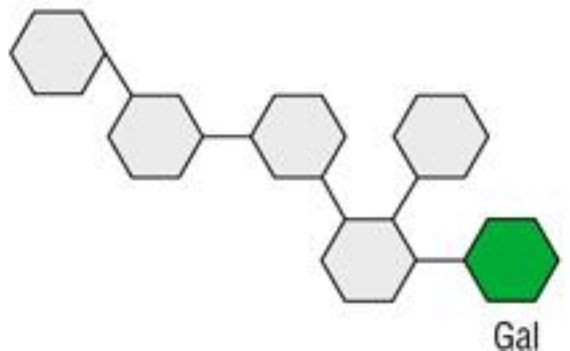
H



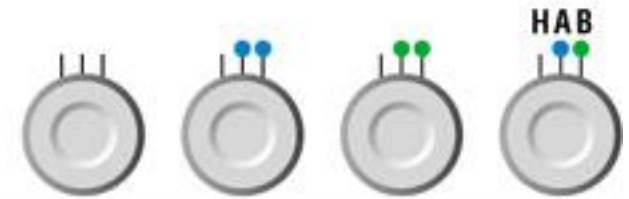
A



B



cells



antibodies



none

'isohemagglutinins'

blood
types

O

A

B

AB

ABO compatibility between donor and recipient is crucial to avoid rapid graft rejection

TIPOS SANGUÍNEOS

- DEA 1
(DEA 1.1, DEA 1.2, DEA 1 negativo)
- DEA 3
(DEA 3 positivo, DEA 3 nulo)
- DEA 4
(DEA 4 positivo, DEA 4 nulo)
- DEA 5
(DEA 5 positivo, DEA 5 nulo)
- DEA 6
(DEA 6 positivo, DEA 6 nulo)
- DEA 7
- DEA 8



- A
- B
- AB

Trasnfusão em cães e gatos



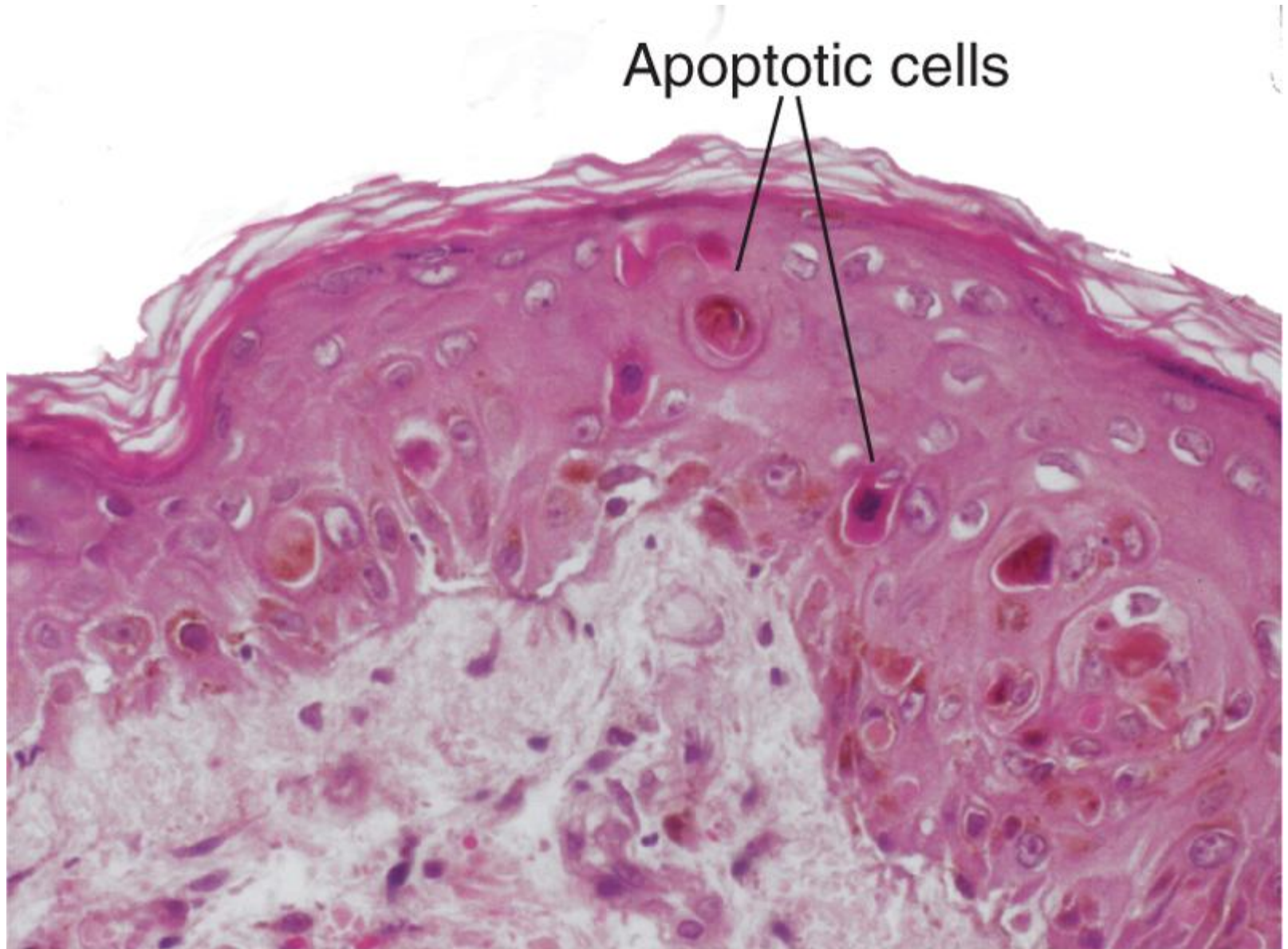
Transplante de Medula Óssea

- Geralmente utilizado nos casos de leucemia.
- O receptor são sujeitos a radiação e quimioterapia para depletar as suas próprias células medulares.
- Contudo mesmo após um transplante bem sucedido pode ocorrer a doença do enxerto-versus-hospedeiro.

Doença do enxerto-versus-hospedeiro

- É uma doença causada pela reação de células T maduras do inóculo da medula do doador com aloantígenos do receptor.
- GVHD pode ser aguda e ocorrer em células epiteliais na pele, fígado e trato gastrointestinal levando a icterícia, diarreia e hemorragia gastro-intestinal, podendo levar a morte.
- A GVHD crônica, é caracterizada por fibrose dos órgãos.

Histopatologia da GVHD

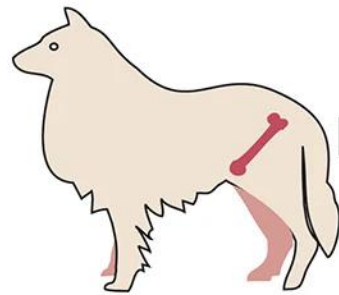
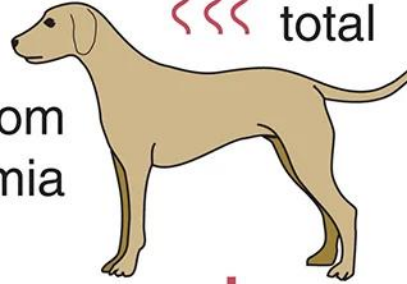


GVH disease in humans



Irradiação
corpórea
total

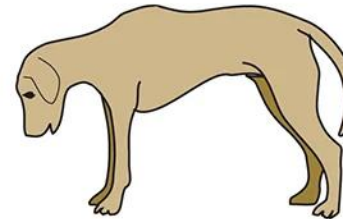
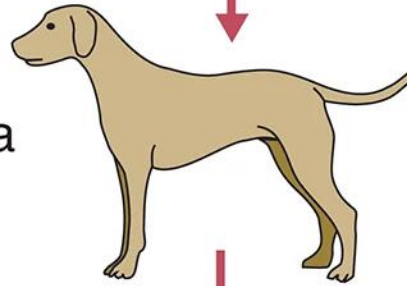
Cão com
leucemia



Doador



Medula
óssea



Doença do enxerto
versus hospedeiro

Lesões cutâneas eritematosas muito graves na face de um cão com doença do enxerto versus hospedeiro decorrente de um aloenxerto de medula óssea.

