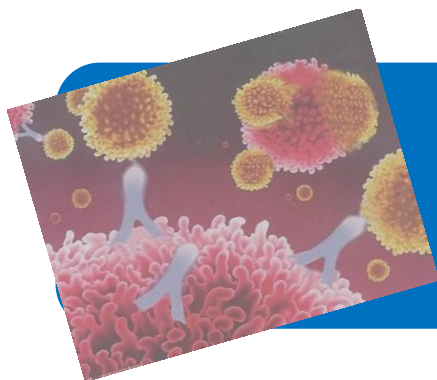


Universidade de São Paulo- USP
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Bioquímica e Imunologia



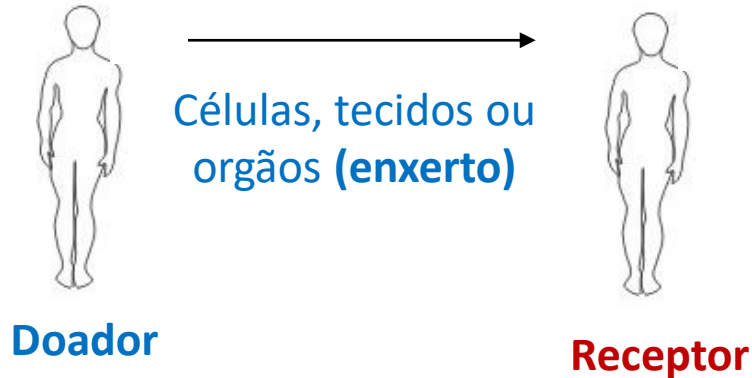
Imunologia dos transplantes

Dra. Daniela Carlos Sartori

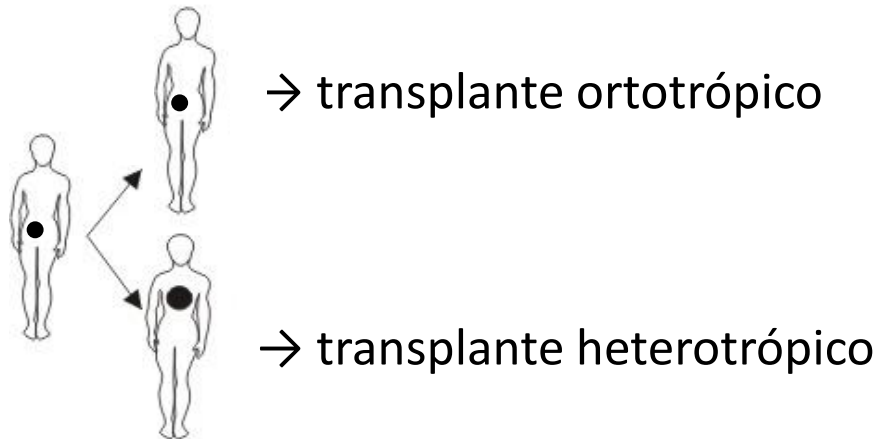
Março de 2020

Transplante

» Transplante:



» Enxerto



» **Transfusão de sangue é um transplante**

» **Transplante é realizado para suprir um déficit funcional ou anatômico**

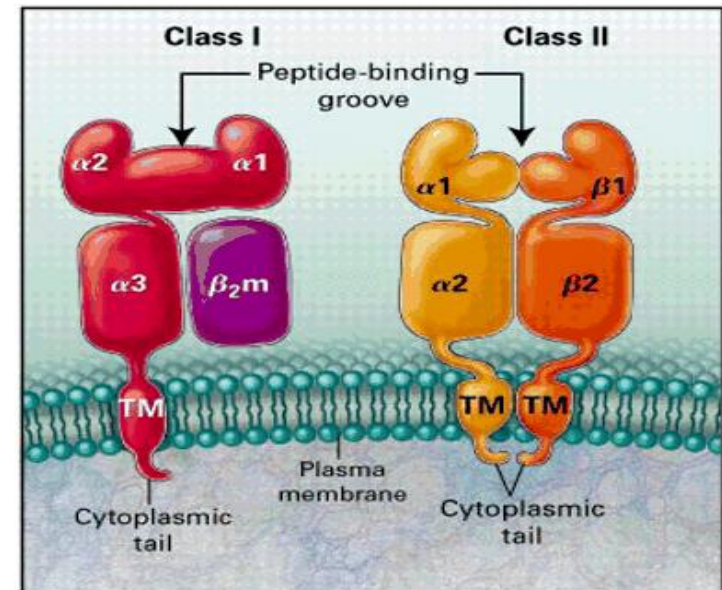
Importância

Estudo da compatibilidade de órgãos ou de tecidos entre doador-receptor:

- 1) Os genes do complexo principal de histocompatibilidade ou MHC.**
- 2) A expressão de moléculas codificadas conhecidos como antígenos de histocompatibilidade (MHC I e II) ou leucocitários humanos (HLA)**
- 3) Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de rejeição.**

Descoberta do MHC e seu papel na resposta imune

- O **MHC (complexo de compatibilidade principal)** em camundongo foi descoberto como um locus genético cujos produtos são responsáveis pela rejeição ou aceitação de enxertos;
- Jean Dausset et al: as proteínas reconhecidas por estes anticorpos foram denominadas **antígenos leucocitários humanos (HLA)**
- **Leucocitário:** anticorpos foram testados pela sua ligação aos leucócitos;
- **Antígenos:** pelo fato das moléculas serem reconhecidas por anticorpos;

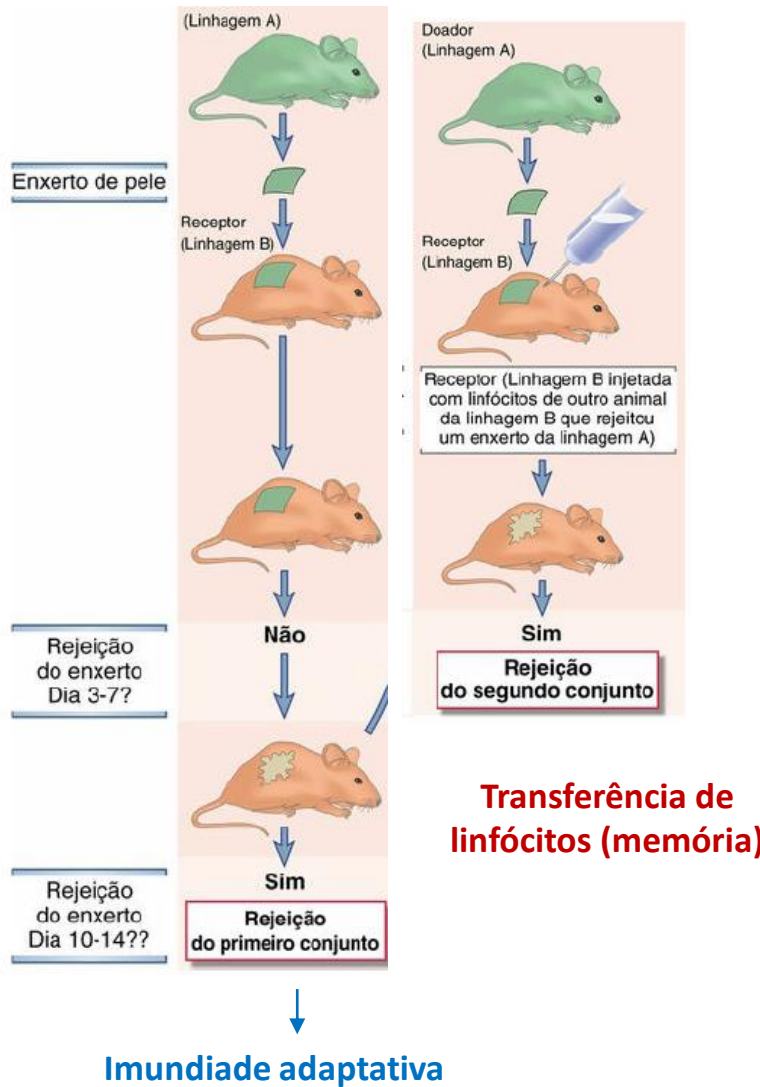


Estimativa dos transplantes realizados no Brasil

Tabela 21.I. Número de Equipes Transplantadoras Ativas e Número de Transplantes Realizados no Brasil no Período Compreendido entre 1995 a 2006, segundo Dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO)

<i>Tipo de Transplante</i>	<i>Número de Equipes Ativas em 2006</i>	<i>Número de Transplantes Realizados</i>	<i>Número de Pacientes Aguardando Transplante*</i>
Rim	165	25.434	29.389
Coração	46	1.312	256
Fígado	59	4.712	6.288
Pâncreas	15	217	145
Pâncreas/Rim	27	633	299
Pulmão	7	224	104
Intestino	1	2	Não há dados
Córnea	272	35.529	24.638
Medula Óssea	52	6.755	Não há dados
Ossos	15	3.242	Não se aplica

Evidências experimentais



» **Rejeição:** falha do enxerto decorrente de um processo inflamatório

» É o resultado de uma resposta imunológica adaptativa com características de memória e especificidade e foi mediado por linfócitos

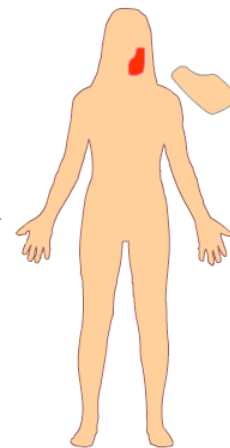
» As moléculas que são reconhecidas como estranhas em enxertos são chamadas de **aloantígenos**

Tipos de enxertos

Autólogo e Singênico

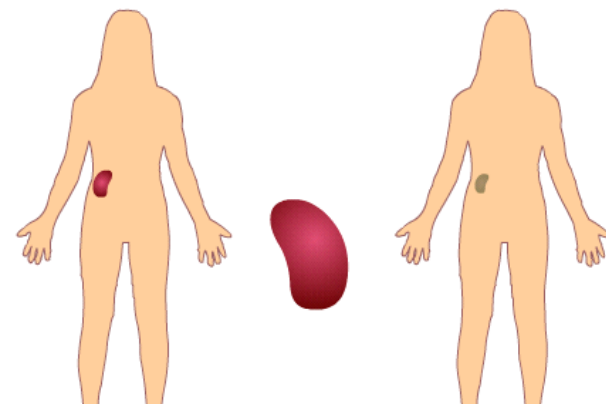
Autólogo: transplante de órgãos ou tecidos procedentes do próprio indivíduo

- Não há rejeição
- Exemplos: enxerto de pele, medula óssea



Singênico: transplante de órgãos ou tecidos entre indivíduos geneticamente idênticos

- Não há desenvolvimento de resposta

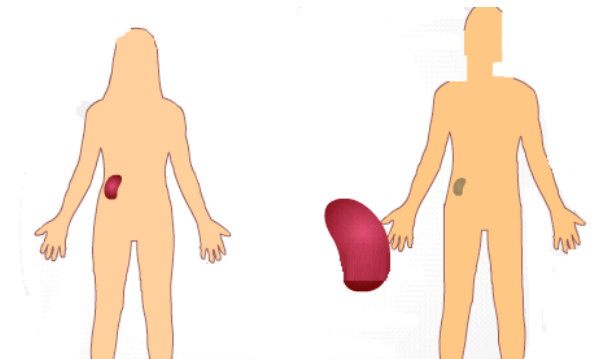


Tipos de enxertos

Alogênico e Xenogênico

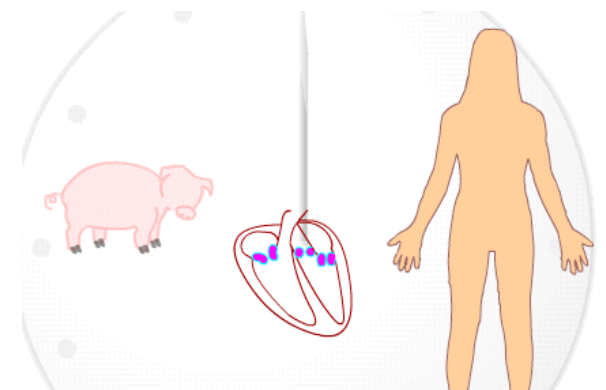
Alogênico: transplantes entre indivíduos da mesma espécie, porém geneticamente diferentes

- Enxerto é rejeitado
- Grande maioria dos enxertos



Xenogênico: transplantes entre indivíduos de espécies diferentes

- Enxerto fortemente rejeitado (rejeição hiperaguda).

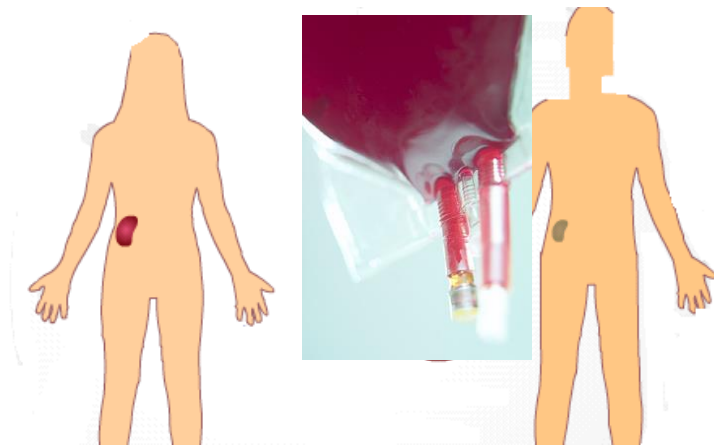


Transfusão Sanguínea

Transfusão: o sangue total ou células sanguíneas são transferidos por via intravenosa para a circulação.

- É a resposta imune contra moléculas da superfície celular que diferem entre indivíduos (sistema ABO)

» As moléculas que são reconhecidas como estranhas em enxertos são chamadas de **aloantígenos (antígenos do sistema ABO)**

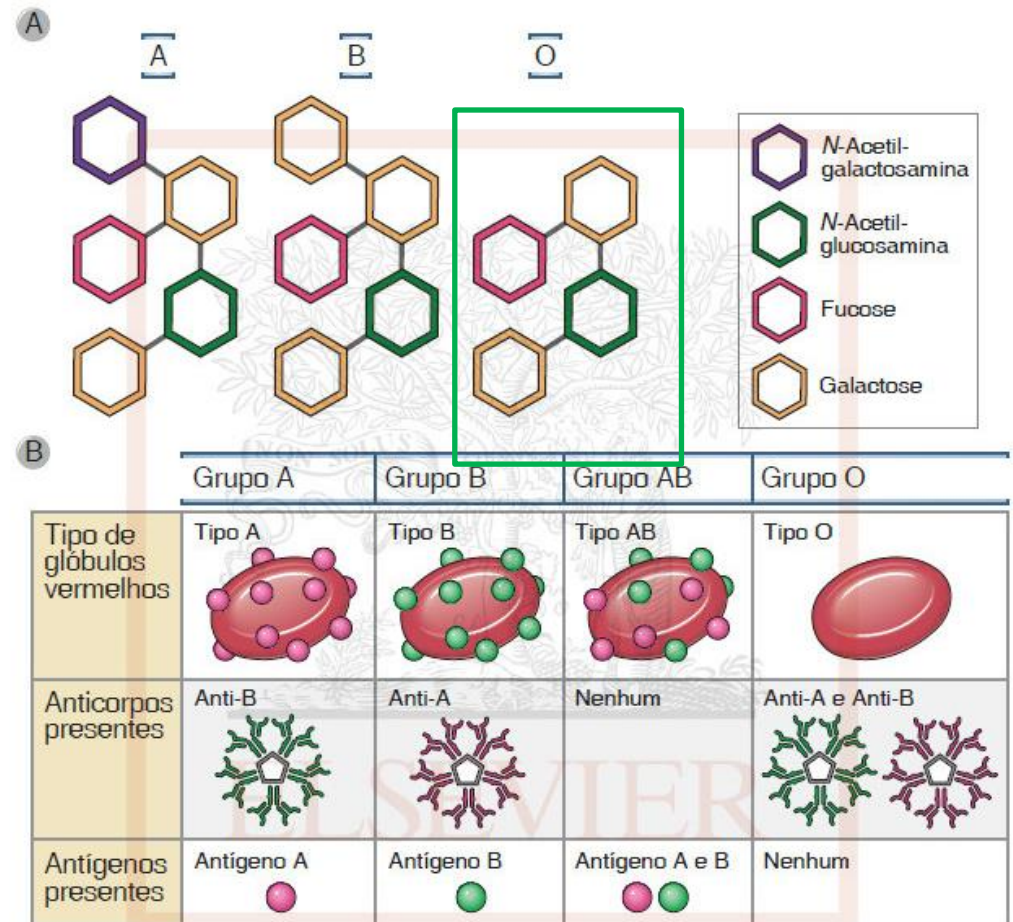


Sistema ABO

1) Todos os indivíduos normais sintetizam o **antígeno O**.

2) A enzima codificada pelo **antígeno A** transfere um região terminal N-acetilgalactosamina.

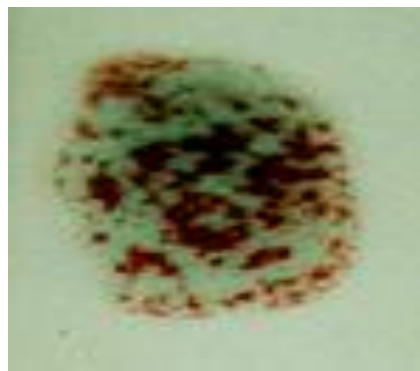
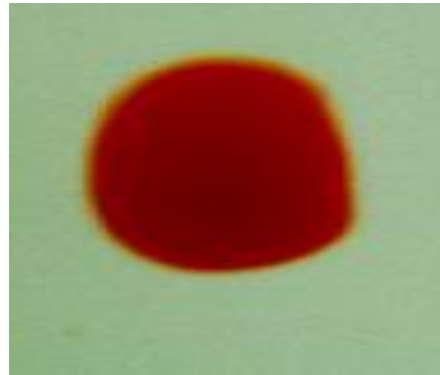
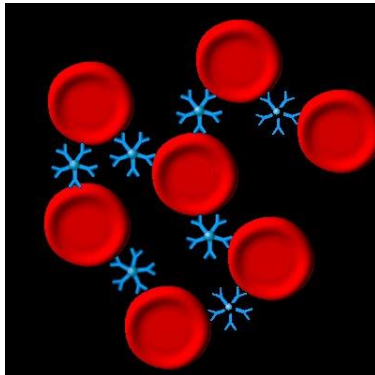
3) A enzima codificado pelo **antígeno B** trasnfere um região terminal galactose.



Tipagem sanguínea (Sistema ABO)

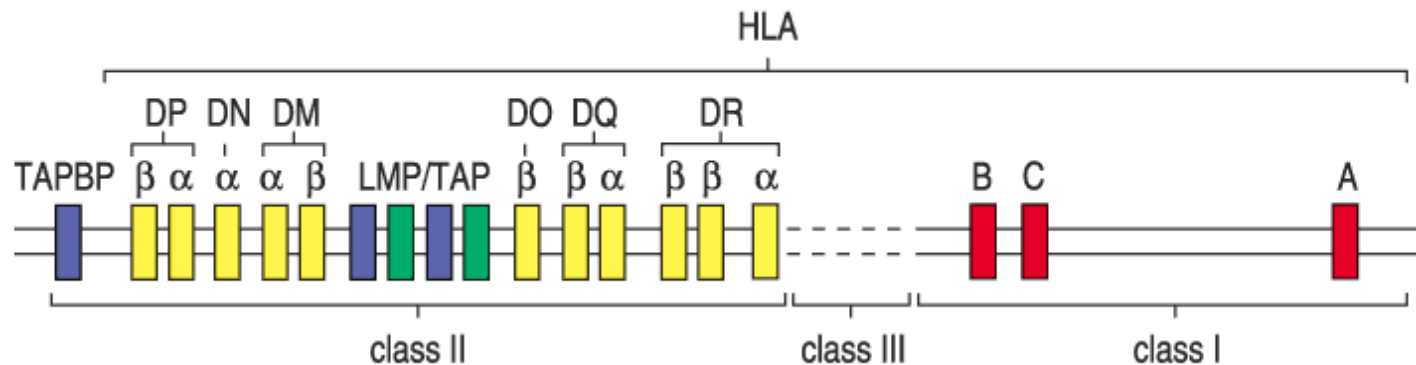
✓ Aglutinação direta

- Ex.: tipagem de grupos sanguíneos (hemácias do paciente com soros anti-A e anti-B)
- Agregação de eritrócitos: hemaglutinação



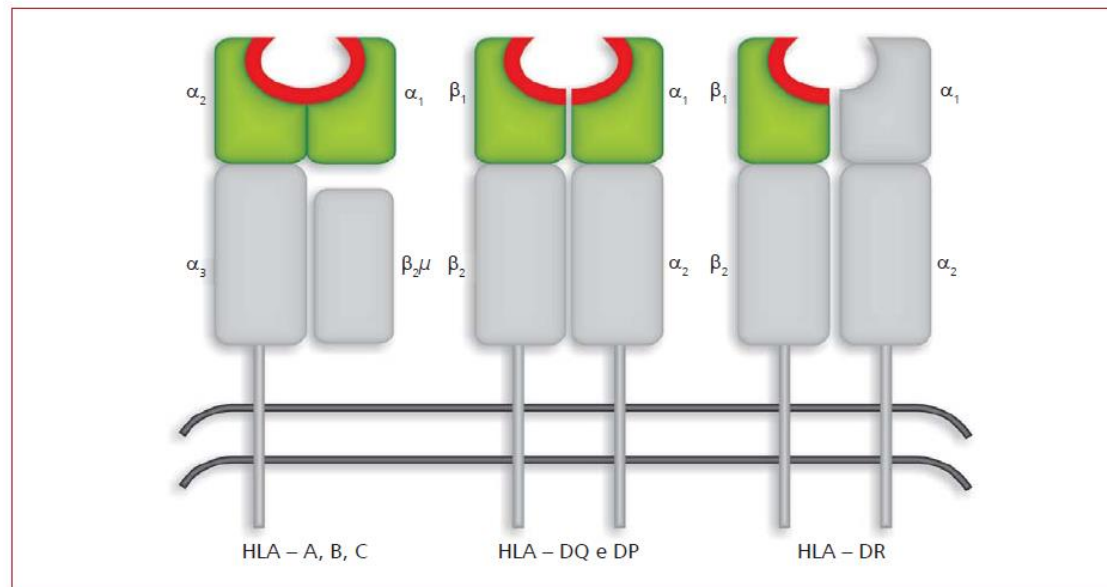
Características do complexo HLA

- Polimorfismo (refere-se ao fato do HLA do enxerto diferirem entre os indivíduos de uma mesma espécie:
 - Alguns genes apresentam um mesma sequência de bases nitrogenadas em todos os membros de uma população (β 2-microglobulina)
 - Outros genes apresentam variantes que estão presentes em diferentes membros da população (1%) caracterizado como **polimorfismo genético** (HLA é o conjunto de genes mais polimórficos entre os mamíferos)



Moléculas de HLA I e II

- **O MHC I** é composto por duas cadeias diferentes (heterodímeros). A cadeia pesada α , polimórfica é codificada pelos loci HLA-A, B e C. A β_2 microglobulina não é polimorfica
- **O MHC II** é composto por duas cadeias α e β . As cadeias α e β da molécula HLA-DQ e DP são codificadas por genes polimórficos.



Expressão das moléculas HLA de classe I e II

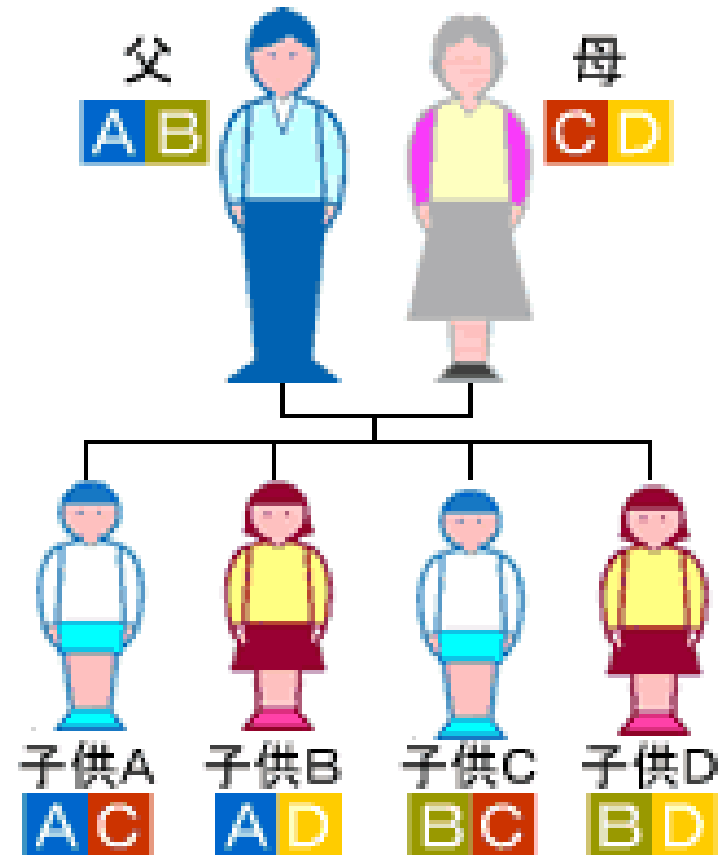
- **Perfil de expressão:**

- MHC de classe I – constitutivo em todas as células nucleadas. Exp: HLA-A, B e C.
- MHC de classe II – constitutivo em células apresentadoras de antígenos como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B. Exp: HLA-DR, DQ, DP.
- **Inflamação – aumenta MHC de classe II – maior ativação de linfócitos T.**

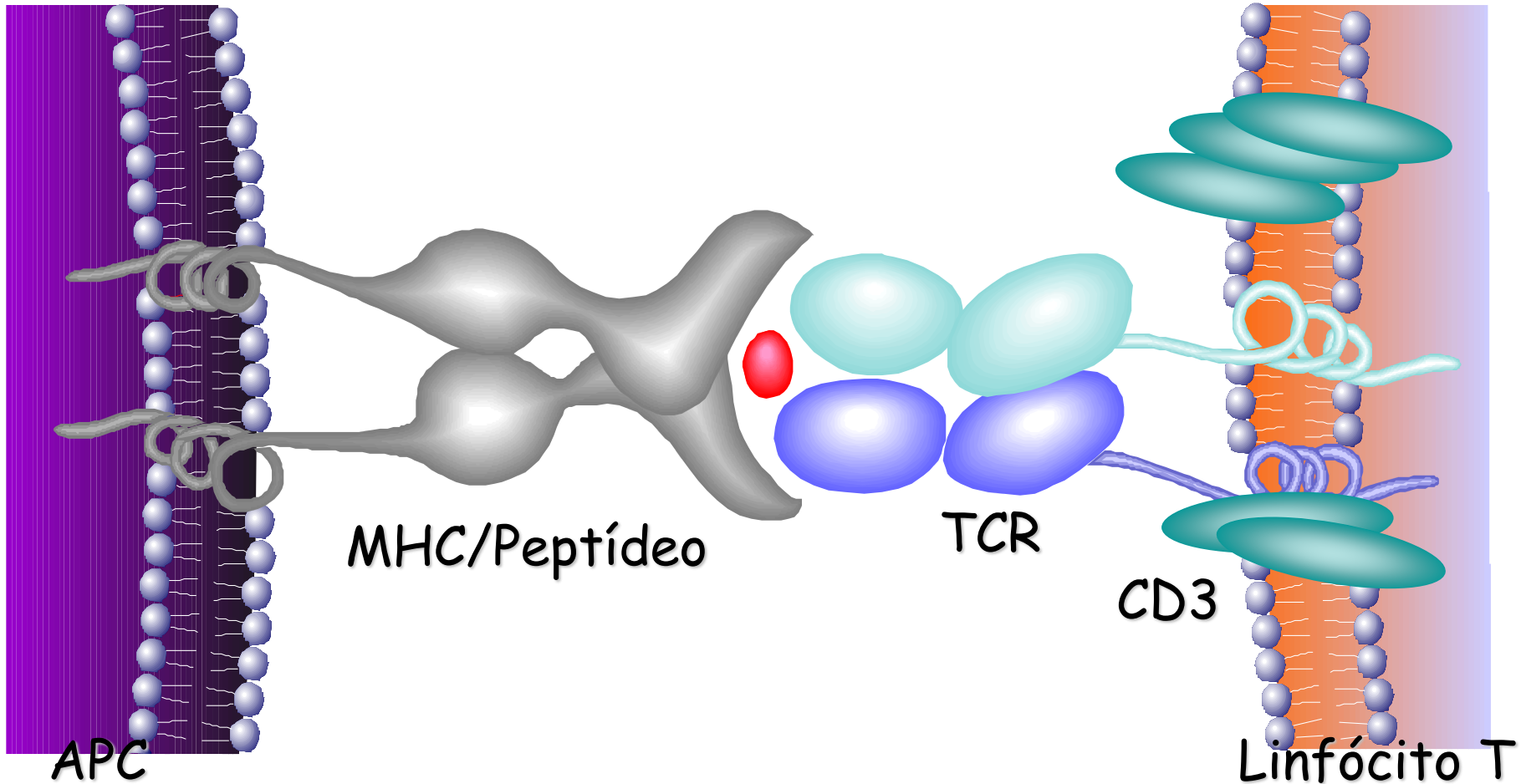
Herança do HLA

- **Co-dominância:**

- **Genes de HLA classe I:** total de até 6 moléculas podem ser expressas na superfície celular. Ex: duas moléculas HLA-A, duas moléculas HLAB e duas moléculas HLA-C.
- **Genes de HLA classe II:** total de até 8 moléculas podem ser expressas na superfície celular. Ex: dois genes HLA-DQA, dois DQB (2 moléculas DQ), dois DPA e dois DPB (2 moléculas DP) e dois DRA e 2 DRB (2 moléculas DR) de cada um de cada genitor.

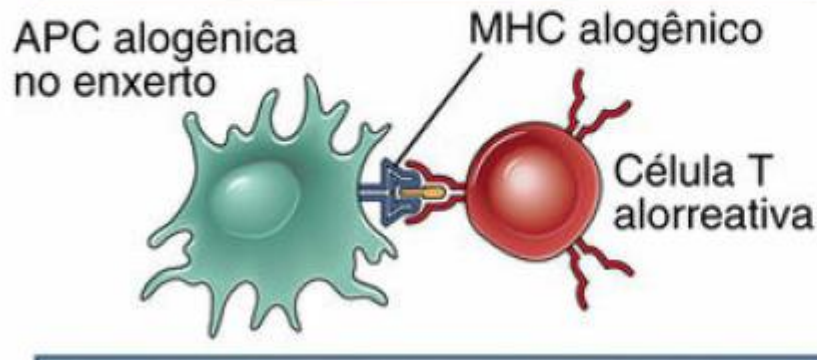


O complexo trimolecular confere a especificidade ao reconhecimento



Reconhecimento direto de aloantígenos

A Reconhecimento direto do aloantígeno



A célula T reconhece moléculas de MHC alogênicas não processadas nas APC do enxerto

Moléculas MHC intactas
(não processadas)
por APC no enxerto

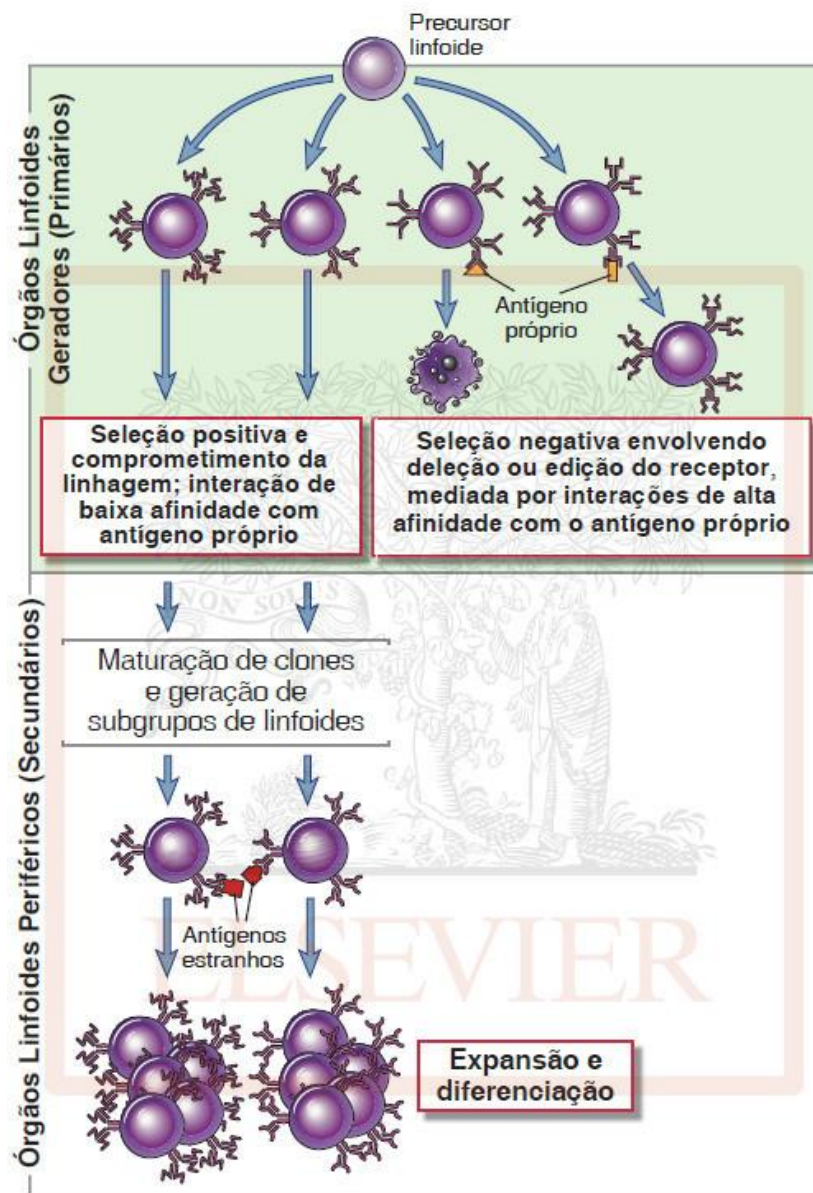
Células T do
receptor

» As moléculas que são reconhecidas como estranhas em enxertos são chamadas de **aloantígenos**

Seleção Positiva e Negativa

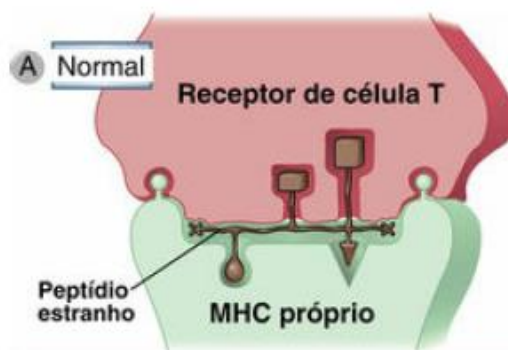
1) A seleção positiva resulta na sobrevivência de células com fraca reatividade ao MHC próprio.

2) Elimina linfócitos que reconhecem o MHC próprio com alta afinidade, mas não elimina linfócitos contra MHC alogênicas (repertório 10%)

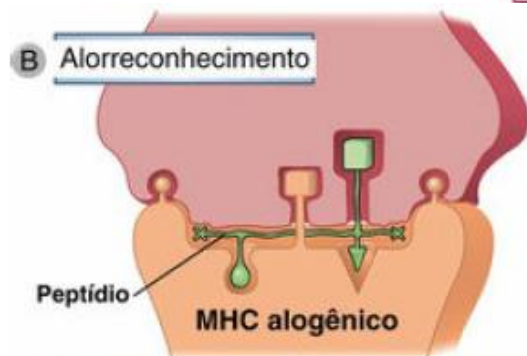


Bases moleculares da aloreatividade

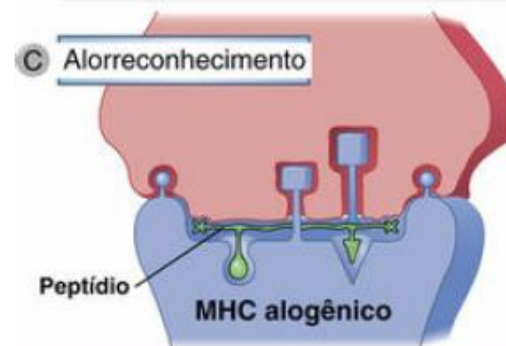
2) Reação cruzada ocorre pela grande similaridade entre os vários alelos dessas moléculas.



A molécula de MHC apresenta o peptídeo estranho para a célula T relacionada para reconhecer um MHC próprio fracamente, mas pode reconhecer complexos de MHC próprio-peptídeo estranho

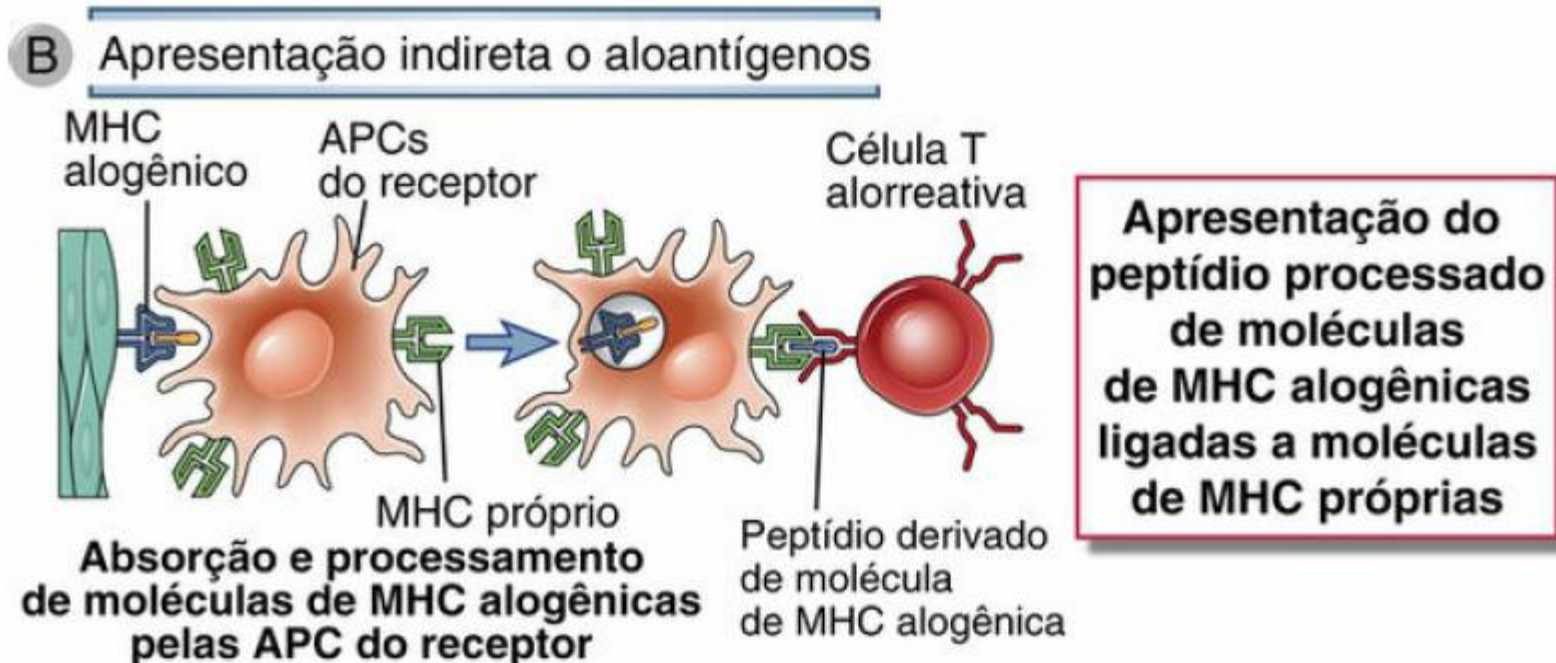


O MHC próprio-célula T restrita reconhece uma estrutura formada tanto pela molécula do MHC alogênica quanto pelo peptídeo ligado



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

Reconhecimento indireto de aloantígenos



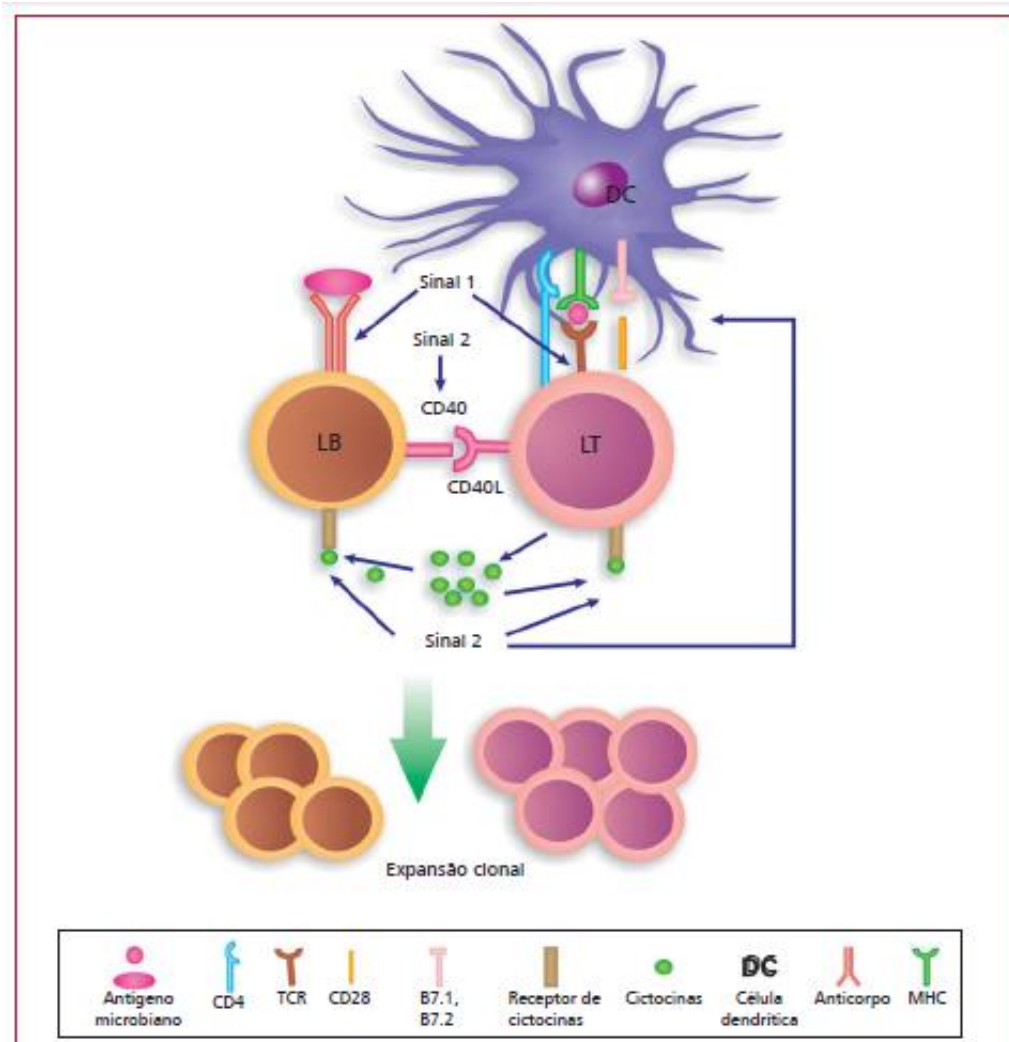
Moléculas de MHC são capturadas do enxerto e processadas por APC

Células T do receptor reconhece peptídeos processados do MHC alógeno

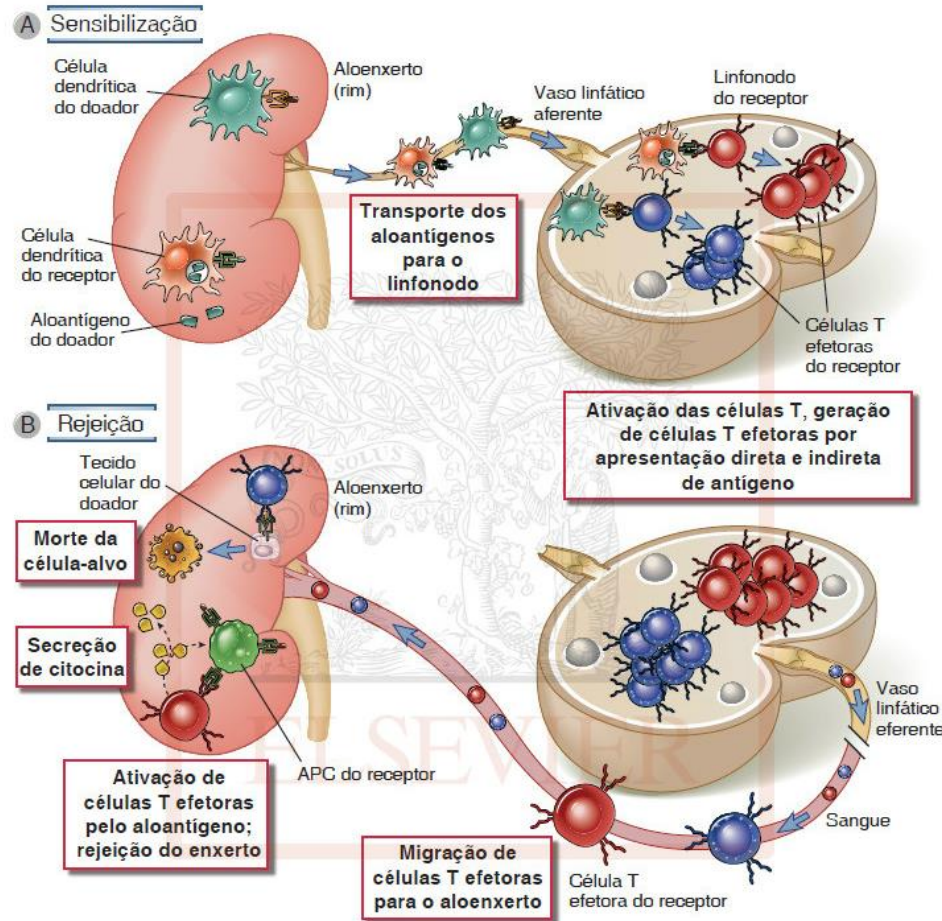
Ativação de linfócitos B e T

Sinal 1:
reconhecimento do
antígeno

Sinal 2: moléculas co-
estimulatórias
(CD28/CD80/CD86 ou
CD40/CD40L)



Fases da resposta imune contra o enxerto



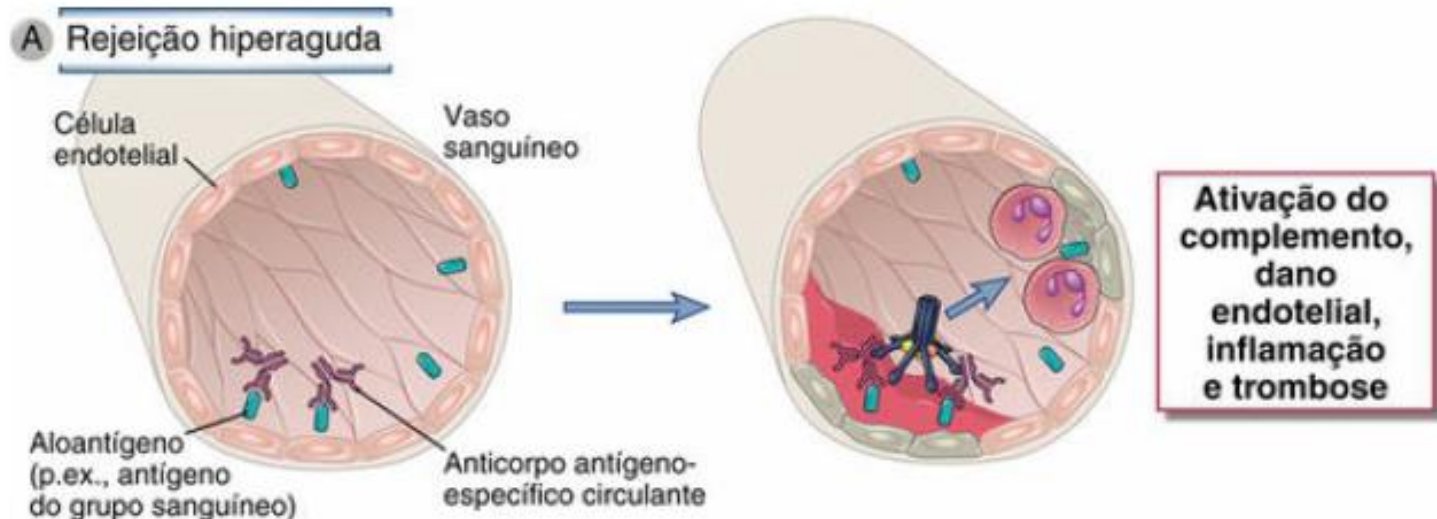
A maioria dos órgãos contém APCs residentes, tais como as células dendríticas e, conseqüentemente, o transplante desses órgãos num receptor alôgênico fornece APCs que expressam as moléculas de MHC do doador, bem como coestimuladores.

Rejeição hiperaguda

- Ocorre minutos ou dias após a anastomose (comunicação) dos vasos sanguíneos do hospedeiro e do órgão transplantado.
- É mediada por anticorpos IgM dirigidos contra antígenos do sistema ABO também expressos no endotélio vascular (enxerto) ou antígenos HLA.
- Atualmente, indivíduos que tenham recebido transfusão sanguínea ou transplantes anteriores podem apresentar IgG contra antígenos do MHC.

Mecanismos imunológicos da rejeição hiperaguda

Os anticorpos envolvidos podem ser dirigidos contra antígenos do grupo sanguíneo ABO ou contra antígenos HLA, mais especificamente anticorpos IgG anti-HLA classe I.

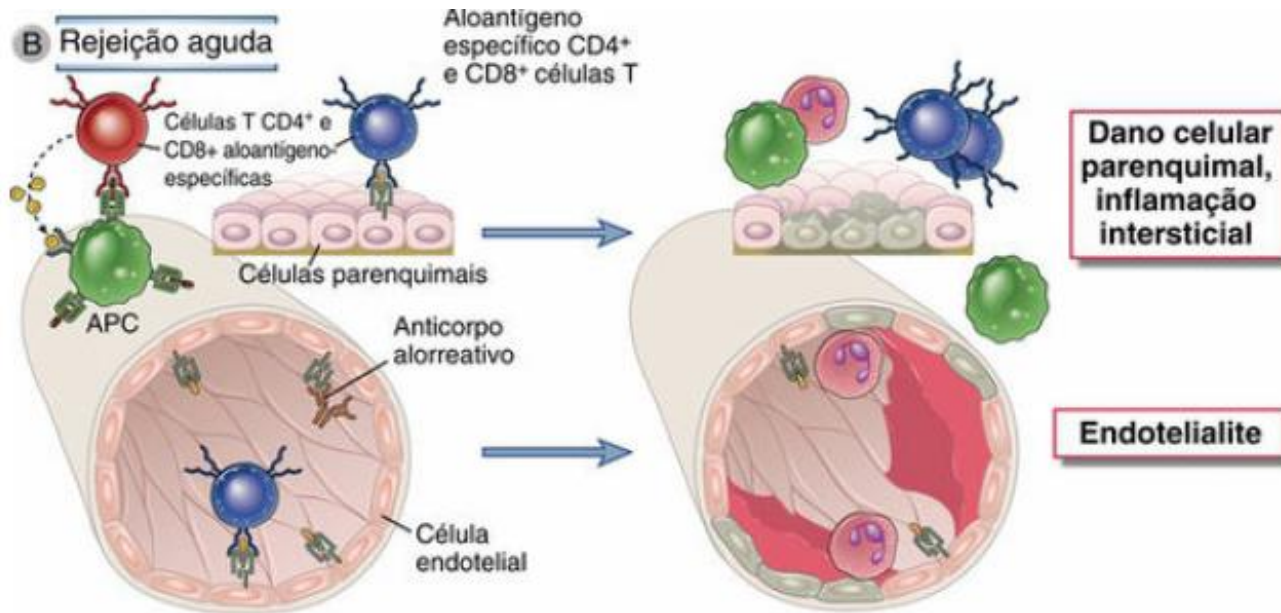


- 1) Ativação do sistema complemento (SC) via C1q
- 2) Lise endotelial mediada pelo SC (MAC)
- 3) Ativação e agregação plaquetária - Trombose vascular, oclusão e necrose isquêmica

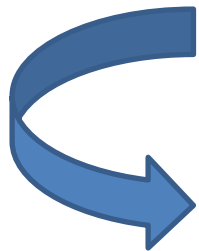
Rejeição aguda

- É a mais comum a ser desenvolvida e ocorre em duas etapas:
 - Reação inflamatória atua sobre as células do endotélio vascular;
 - Acesso das células do sistema imune ao parênquima do órgão.
- Pode ocorrer durante poucos dias ou semanas (ligação a aloantígenos, principalmente as moléculas HLA, em células endoteliais vascular);
- Mediado por células T (rejeição celular) e anticorpos (rejeição humoral) que respondem aos aloantígenos, especialmente as moléculas do MHC expressas na vasculatura endotelial e células parenquimatosas;
- As drogas imunossupressoras são muito eficazes na prevenção deste tipo de rejeição.

Mecanismos imunológicos da rejeição aguda



1) **Rejeição aguda celular:** inflamação causada por citocinas IFN- γ (linfócitos T CD4) ou morte celular (linfócitos T CD8) das células do parênquima do enxerto ou células endoteliais (endotelite)

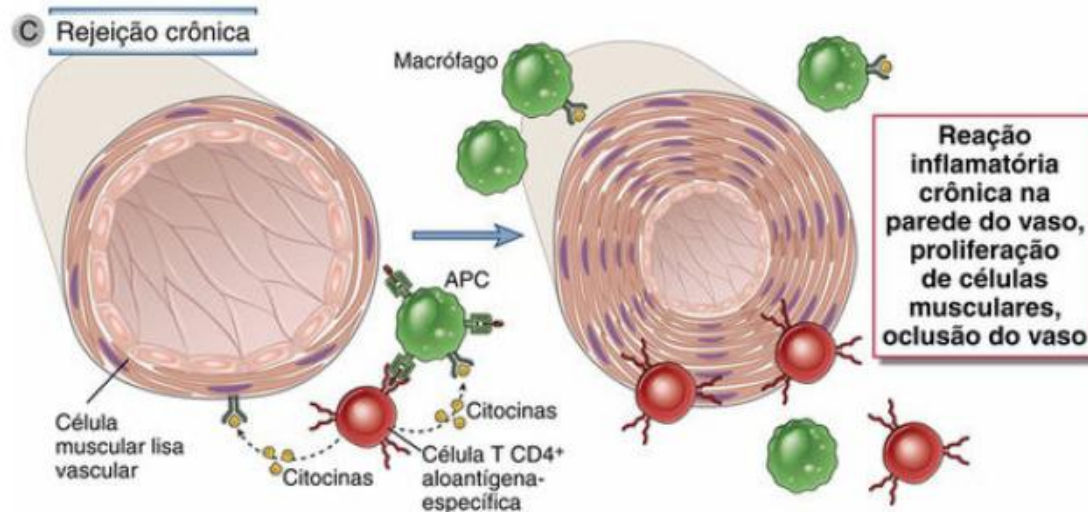


RESULTA EM FALÊNCIA AGUDA DO ENXERTO

Rejeição crônica

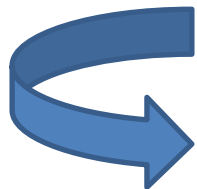
- Pode se desenvolver em qualquer transplante de órgão vascularizado entre 6 meses a 1 ano (cardíacos e renais);
- Envolve mecanismos de **imunidade celular e humoral**;
- É caracterizada por fibrose e anormalidades vasculares que acarreta perda da função do enxerto.
- A principal causa de rejeição crônica é a oclusão arteriolar, como resultado da proliferação de células musculares lisas da íntima conhecido como **vasculopatia do enxerto**;

Mecanismos imunológicos da rejeição crônica



1) **Rejeição crônica:** ativação de linfócitos T CD4 e produção de citocinas IFN- γ (proliferação de células do músculo liso)

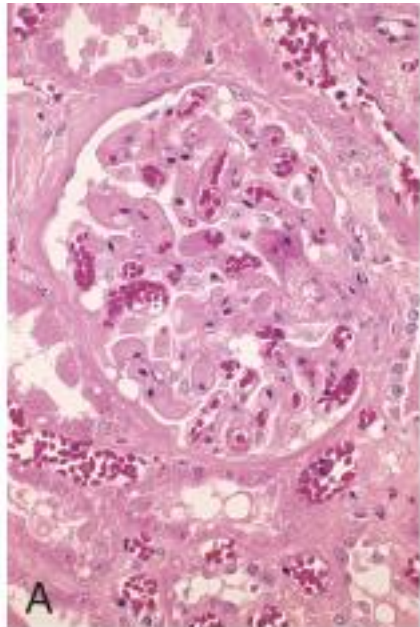
2) **Comprometimento do fluxo sanguíneo (isquemia) e substituição por tecido fibroso (TGF-beta)**



PULMÃO: espessamento das vias aéreas
FÍGADO: ductos biliares fibróticos

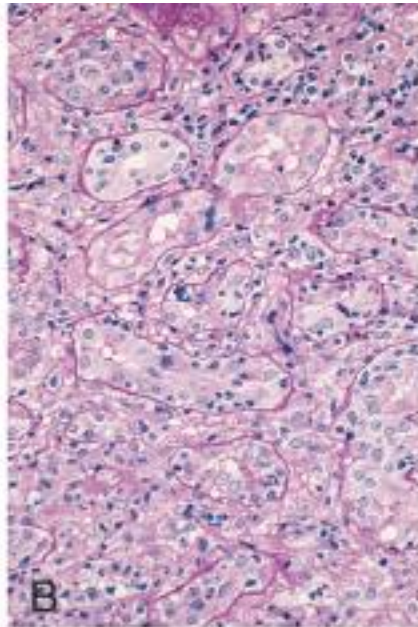
Histopatologia da rejeição de enxertos

Rejeição hiperaguda



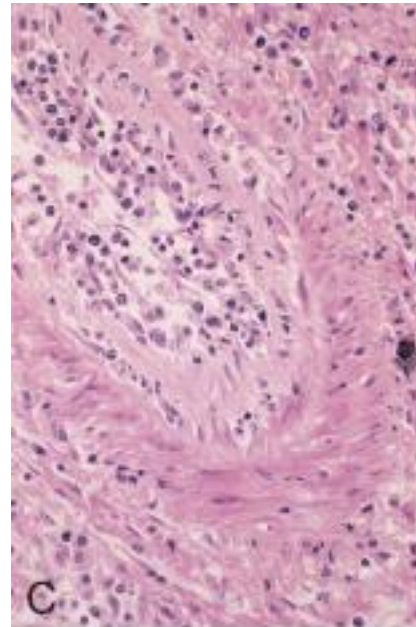
Danos endoteliais
Trombos
Infiltrado neutrofílico precoce

Rejeição aguda



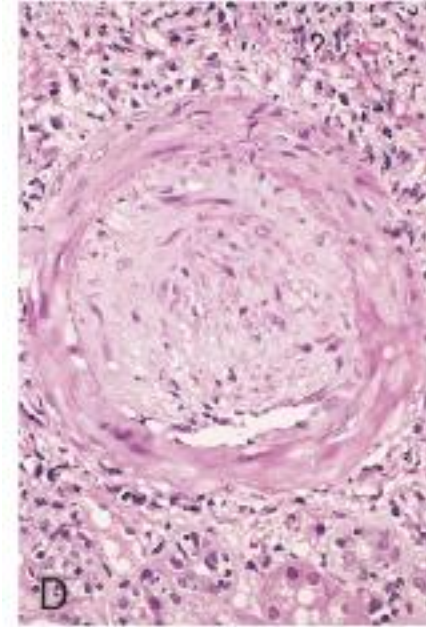
Células inflamatórias no interstício e entre as células epiteliais tubulares

Rejeição aguda



Reação inflamatória destrutiva no endotélio da artéria

Rejeição crônica



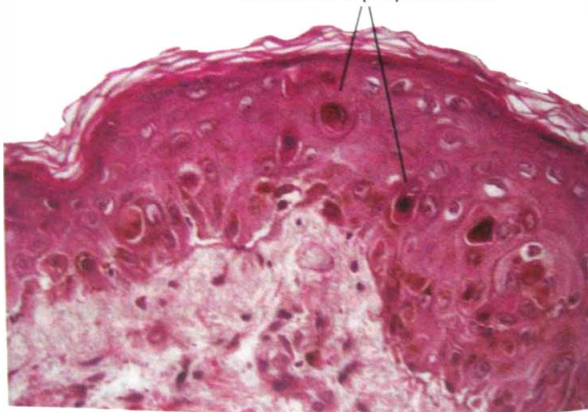
Arteriosclerose
Lúmen vascular substituído por células musculares lisas e tecido conjuntivo na íntima

Doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD)

- Células do tecido transplantado reconhecem e reagem contra tecidos do receptor -> **doença inflamatória severa**
- Ocorre nas diferenças de MHC I e II mas geralmente antígenos H menores (imediatamente após o transplante da medula óssea, agentes imunossupressores são usados como profilaxia)
- Comum quando receptor está em estado imunossuprimido
- Comum em transplantes de órgãos sólidos com número significativo de linfócitos (fígado, intestino e pulmão) com morte das células epiteliais da pele, fígado e gastrointestinal

GVHD aguda na pele

Células apoptóticas



Vacuolização na junção dermo-epidérmica
Desorganização de queratinócitos



Testes imunológicos usados em pré-transplantes

- **Tipagem sanguínea (compatibilidade ABO):** para evitar rejeição hiperaguda mediada por anticorpos anti-A ou B (IgM naturais).
- **Reatividade contra painel (PRA-panel reactive antibodies):** é realizado uma triagem para investigar a presença de anticorpos pré-formados anti-HLA no soro do receptor.
 - **Prova cruzada (crossmatch):** é pesquisado no plasma do receptor a presença de reatividade (anticorpos) apenas contra células do doador (linfócitos).

Tipagem de tecidos (compatibilidade HLA I e II): os possíveis doadores são classificados de acordo com o número de haplótipos de HLA maternos e/ou paternos compartilhados (minimizar o risco da GVHD).

Drogas imunossupressoras ou anticorpos monoclonais de uso clínico

As drogas imunossupressoras podem ser classificadas em diversos grupos, de acordo com seu mecanismo de ação:

A) Agentes inibidores de mitose (azatioprina, micofenolato, rapamicina).

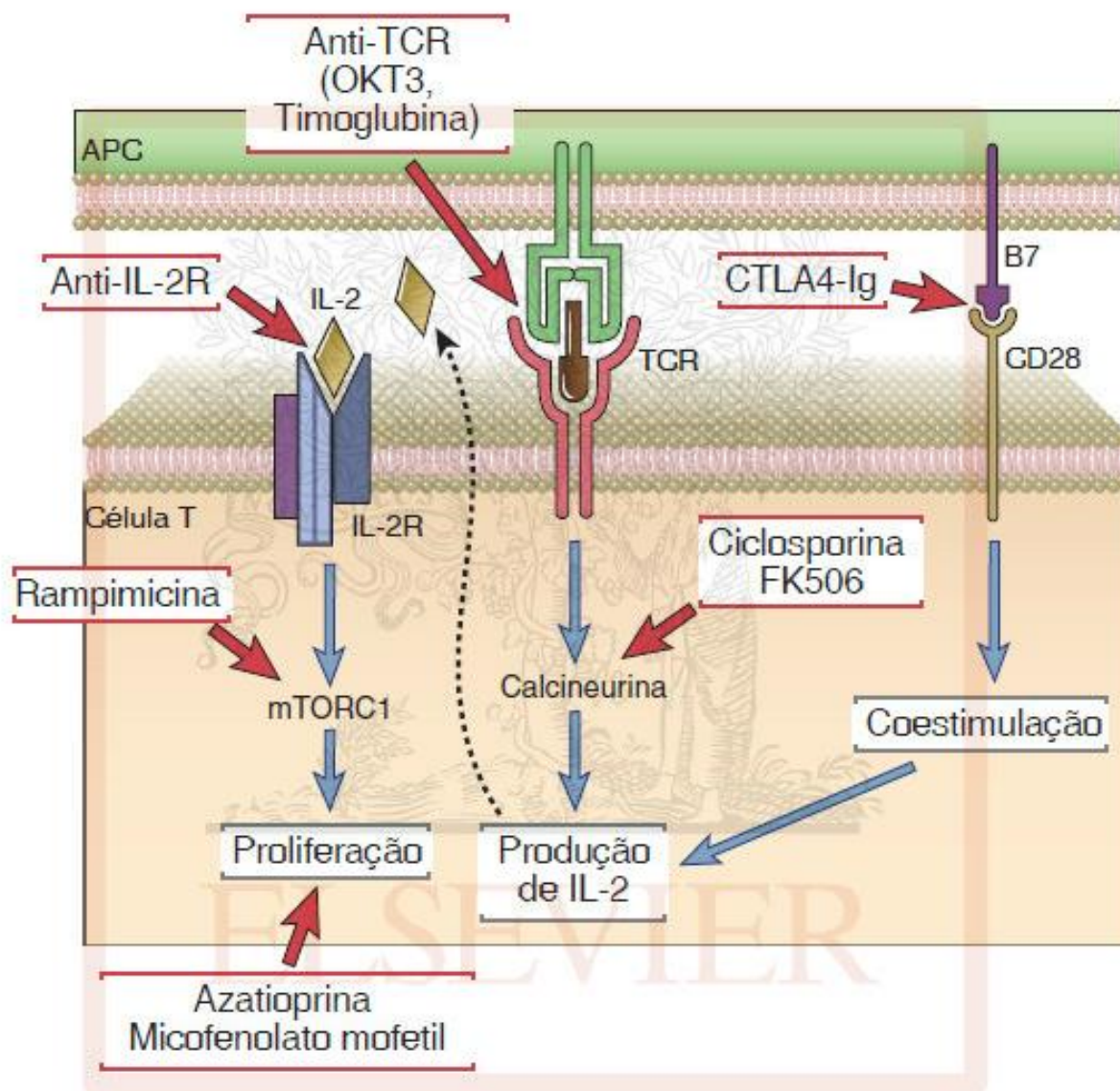
B) Anti-inflamatórios (corticosteróides)

C) Inibidores da ativação dos linfócitos (ciclosporina A, tacrolimus, rapamicinas).

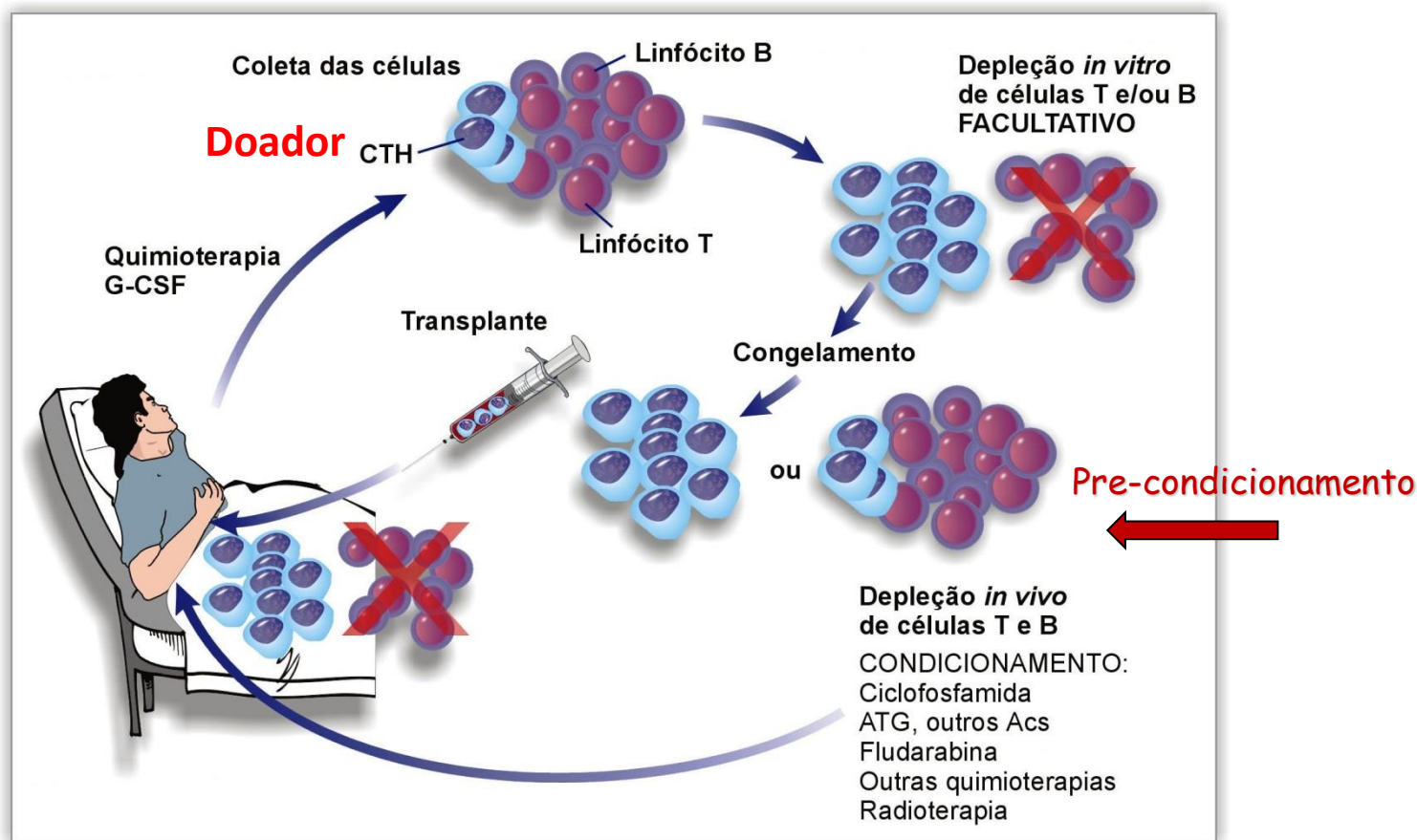
D) Anticorpos antilinfocitários : como anticorpos monoclonais anti-CD3 ou anti-CD25.

Droga	Mecanismo de ação
Ciclosporina e FK-506	Bloqueiam a produção de citocinas por células T por inibir a ativação do fator de transcrição NFAT
Azatioprina	Bloqueia a proliferação de precursores de linfócitos
Mofetil micofenolato	Bloqueia a proliferação de linfócitos por inibir a síntese do nucleotídeo guanina nos linfócitos
Rapamicina	Bloqueia a proliferação de linfócitos por inibir a sinalização da IL-2
Corticosteróides	Reduzem a inflamação por inibir a secreção de citocinas pelos macrófagos
Anticorpo monoclonal anti-CD3	Depleta as células T por se ligar ao CD3 e promover a fagocitose ou lise mediadas por complemento (usado para tratar a rejeição aguda)
Anticorpo anti-receptor de IL-2	Inibe a proliferação de células T por bloquear a ligação da IL-2
CTLA4-Ig	Inibe a ativação de células T por bloquear a ligação do co-estimulador B7 à célula T CD28; usado para induzir a tolerância (experimental)
Ligante anti-CD40	Inibe a ativação de macrófagos e endotélio por bloquear a ligação do ligante de CD40 de células T ao CD40 dos macrófagos (experimental)

Imunoterapias e mecanismos de ação



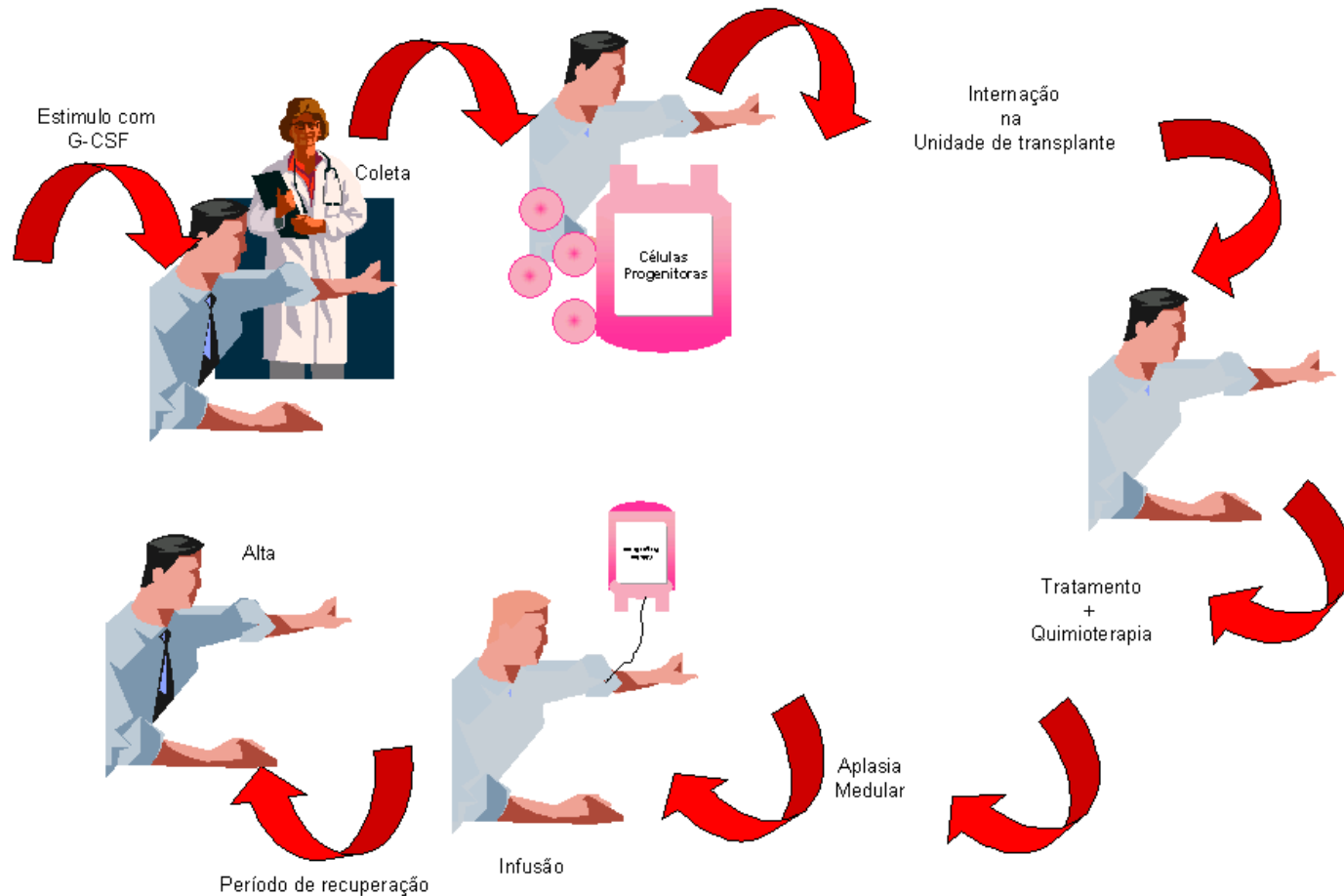
Transplante de medula óssea no tratamento de doenças (alôgênico)



CTH: células tronco hematopoiéticas (medula óssea)

Indicação : o tratamento de doenças malignas do sistema linfohematopoético, como as leucemias e os linfomas . Para doenças genéticas, como imunodeficiências e mais recentemente as doenças auto-imunes (DAI)

Transplante de células-tronco do sangue periférico (autólogo)



Indicação: Para outros tumores malignos quando a medula não estiver envolvida pelo tumor, ou puder ser expurgada das células tumorais.

Bibliografia

✓ **Imunologia Celular e Molecular. Abul K. Abbas e Andrew H. Lichtman, 8ª Edição, 2015**

Capítulo 14: Imunidade especializada em barreiras epiteliais e me tecidos

Imunologicamente privilegiados. Pág. 289-304

✓ **Leitura complementar:**

Imunologia clínica na prática médica. Dr. Julio C. Voltarelli

Capítulo 21: Imunologia Clínica dos Transplantes. Pág. 461-482.