

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Transplantes

Tumores

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

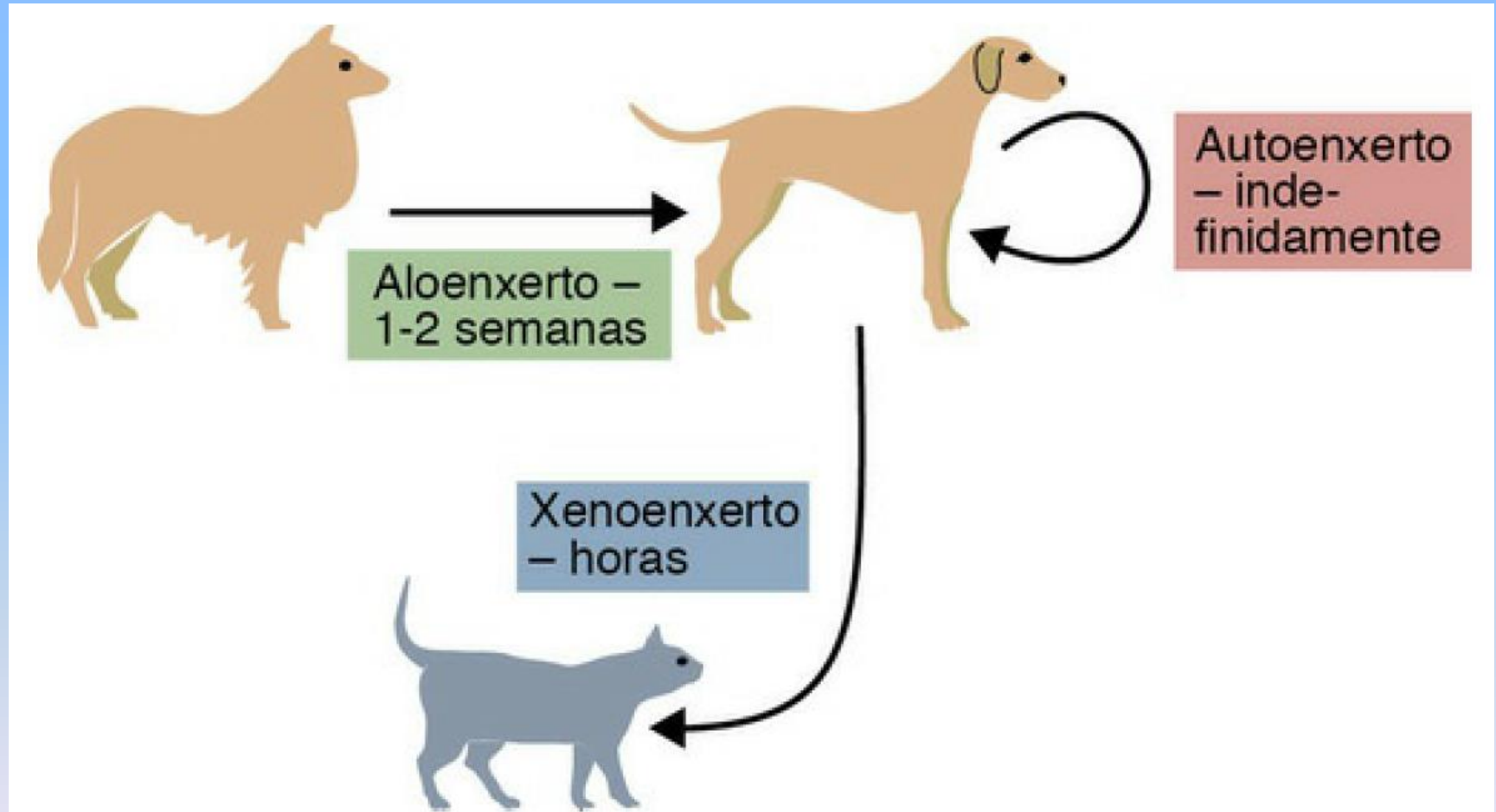
- 1. Definições importantes***
- 2. Importância das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade***
- 3. Tipos de rejeição e mecanismos imunológicos adjacentes***
- 4. Doença do enxerto-versus-hospedeiro***
- 5. Terapias em uso***

Transplantes: definições

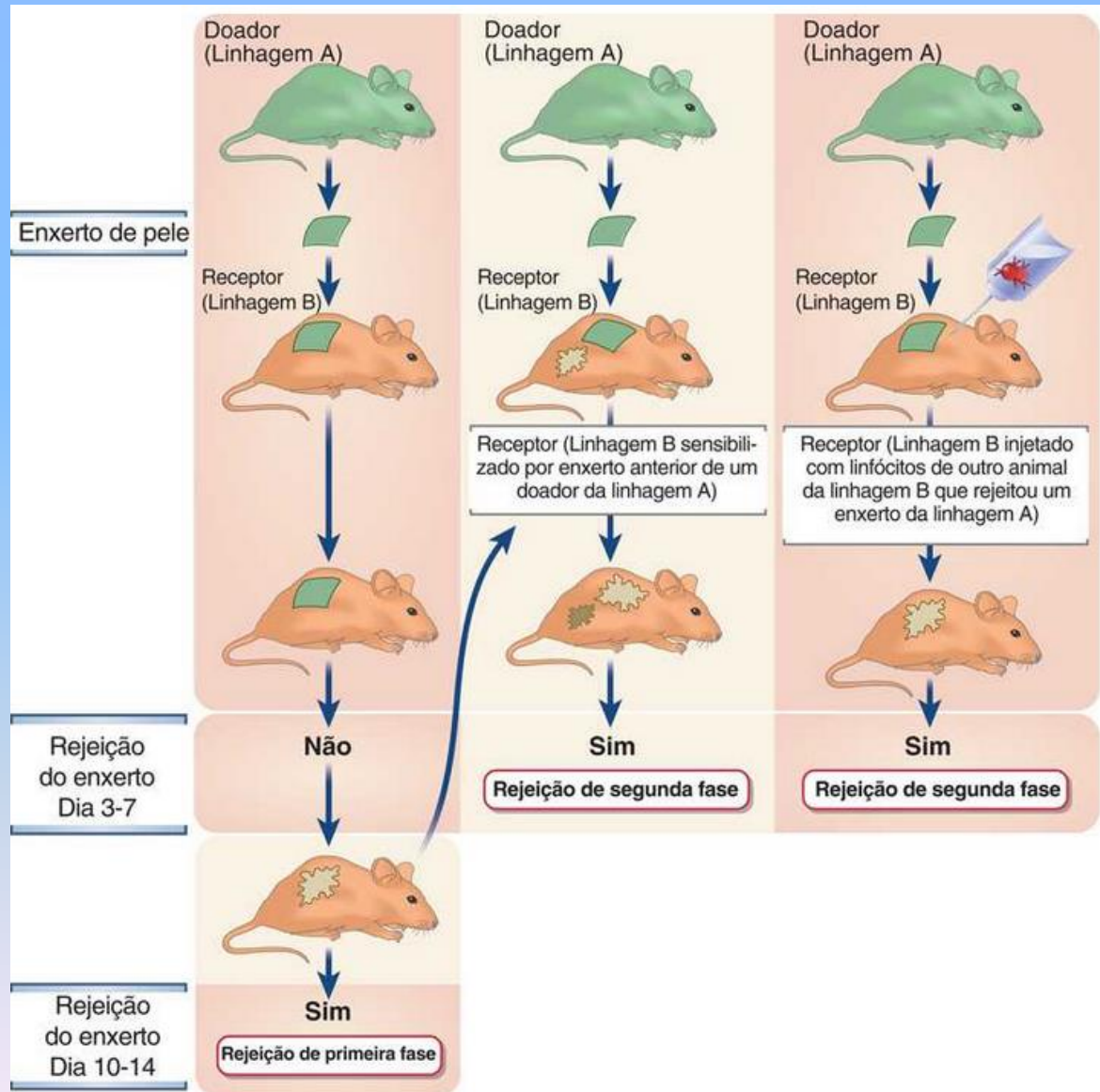
Transplante é o processo de transferência de células, órgãos e tecidos (enxertos) de um indivíduo (doador) para outro (receptor ou hospedeiro)

- 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

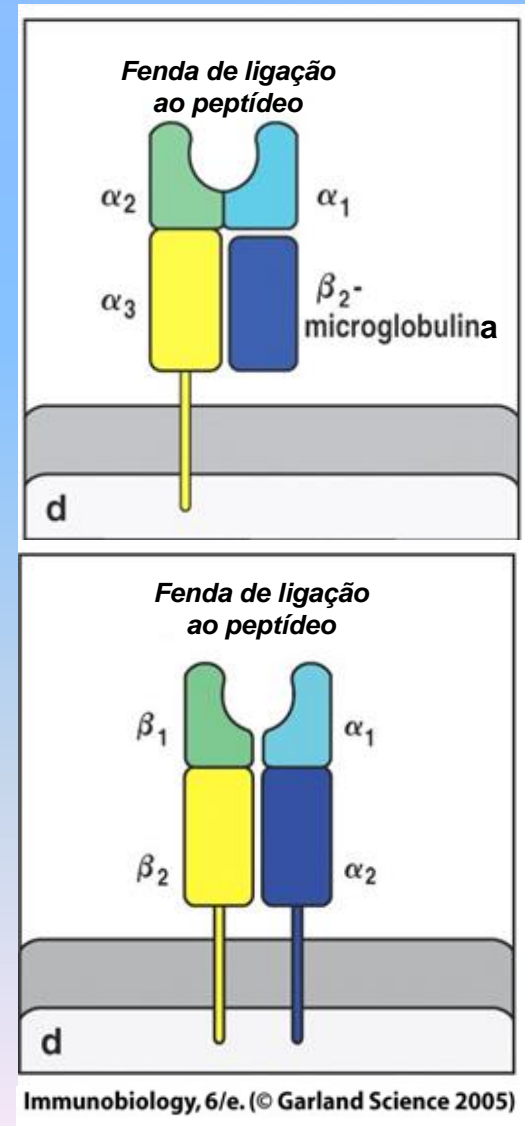
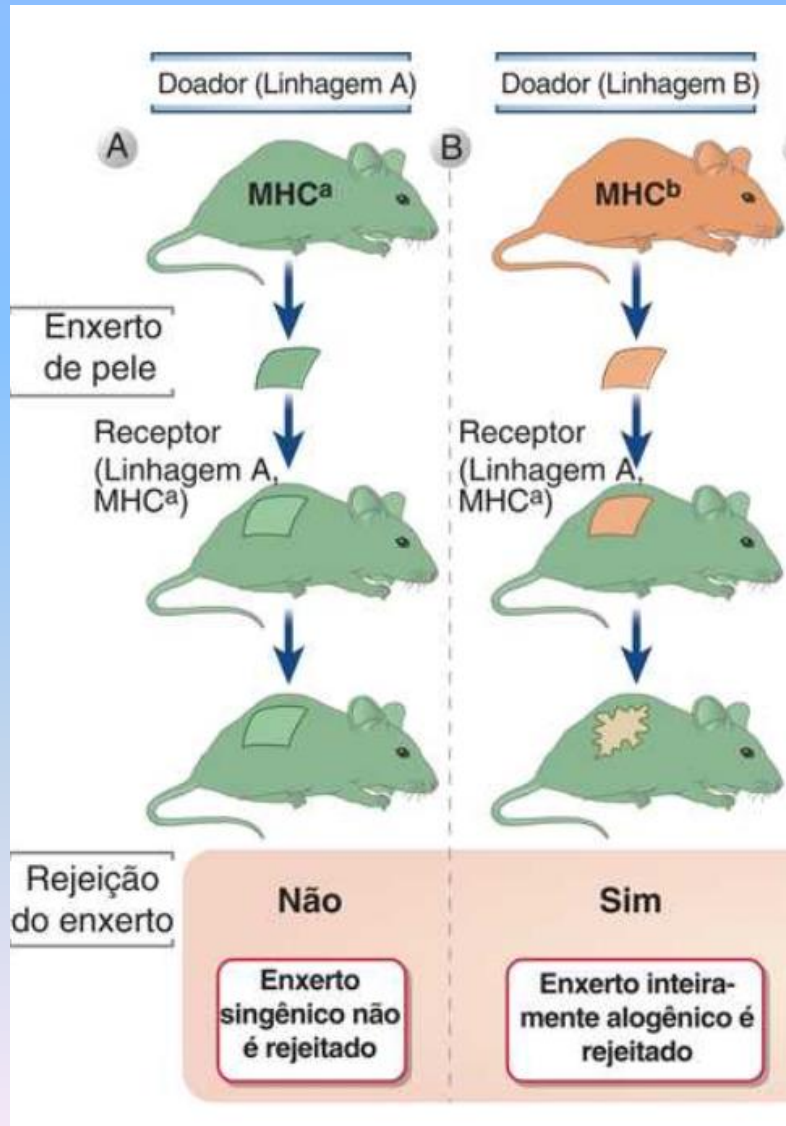


Rejeição envolve imunidade adaptativa



Reconhecimento de Aloantígenos

Papel do MHC



Camundongos Isogênicos

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



Transplantes



George Snell
(*linhagens*)



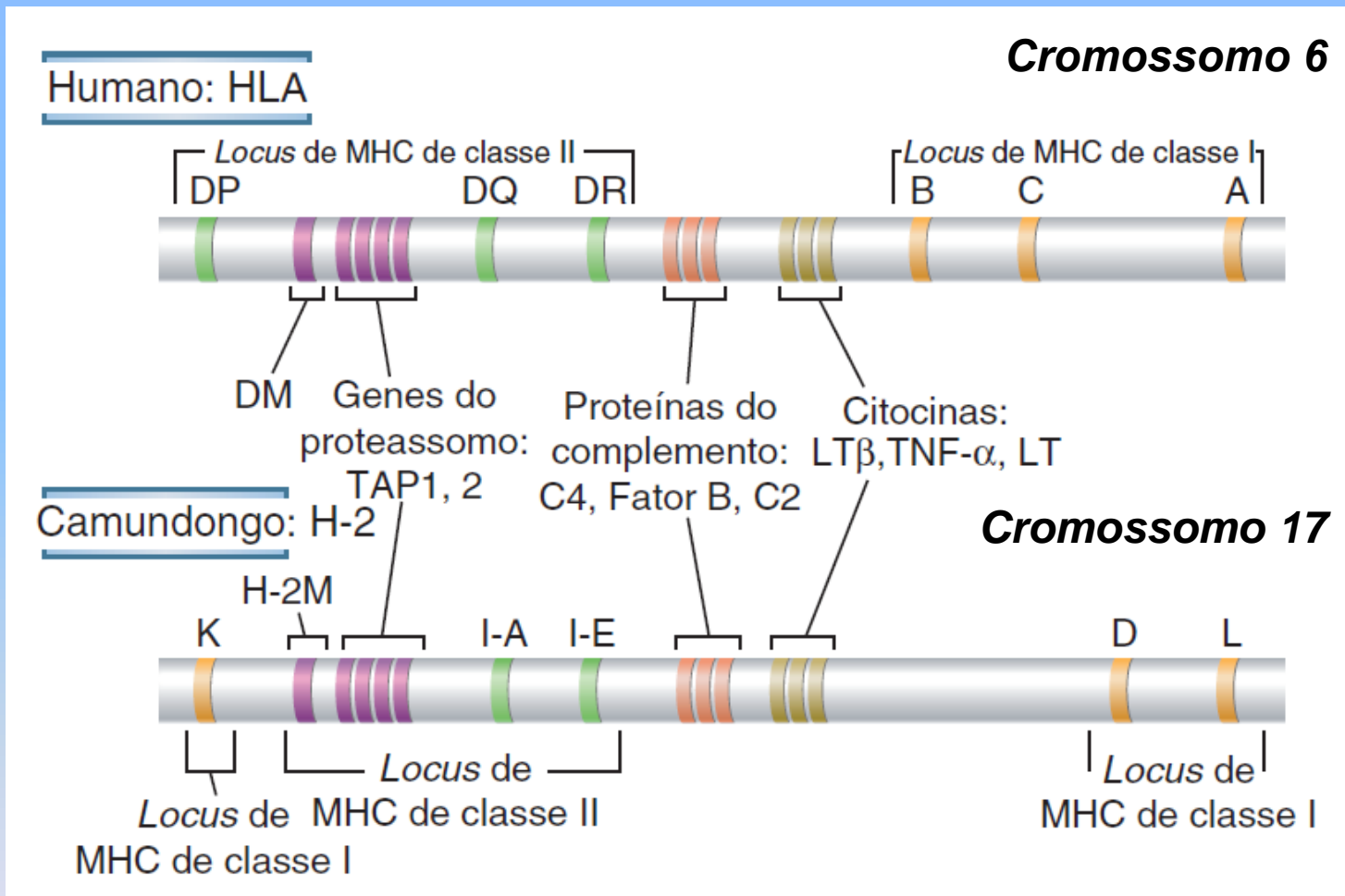
Peter Gorer
(*locus H2*)



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

GENES DE HISTOCOMPATIBILIDADE: POLIMORFISMO

Mapa do locus do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC)



β_2 -microglobulina:

(humanos = cromossomo 15; camundongos = cromossomo 2)

MHC: polimorfismo e co-dominância

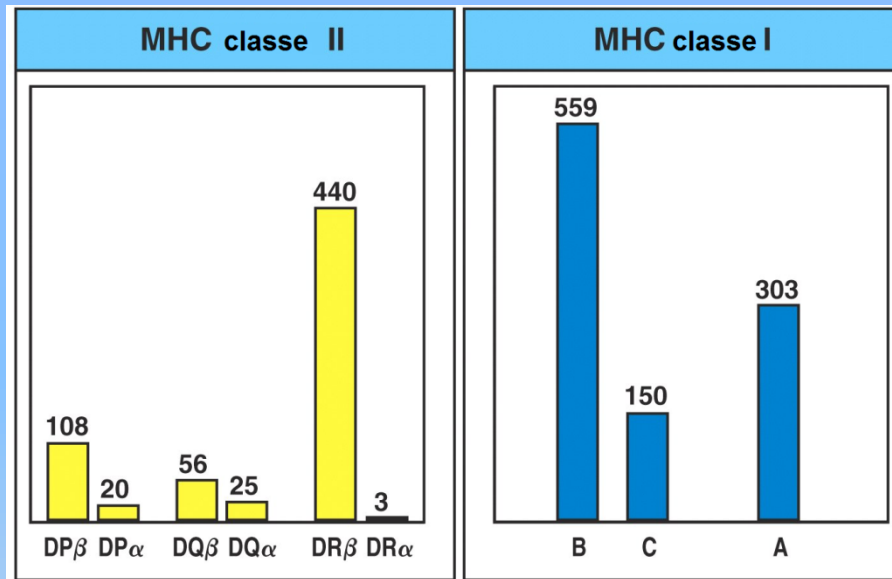
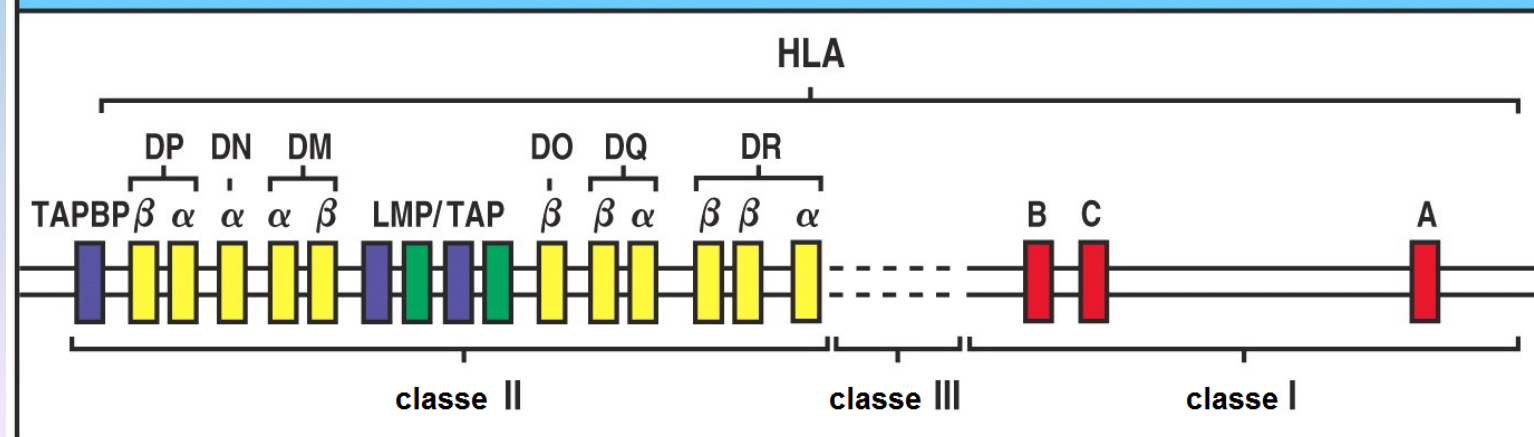
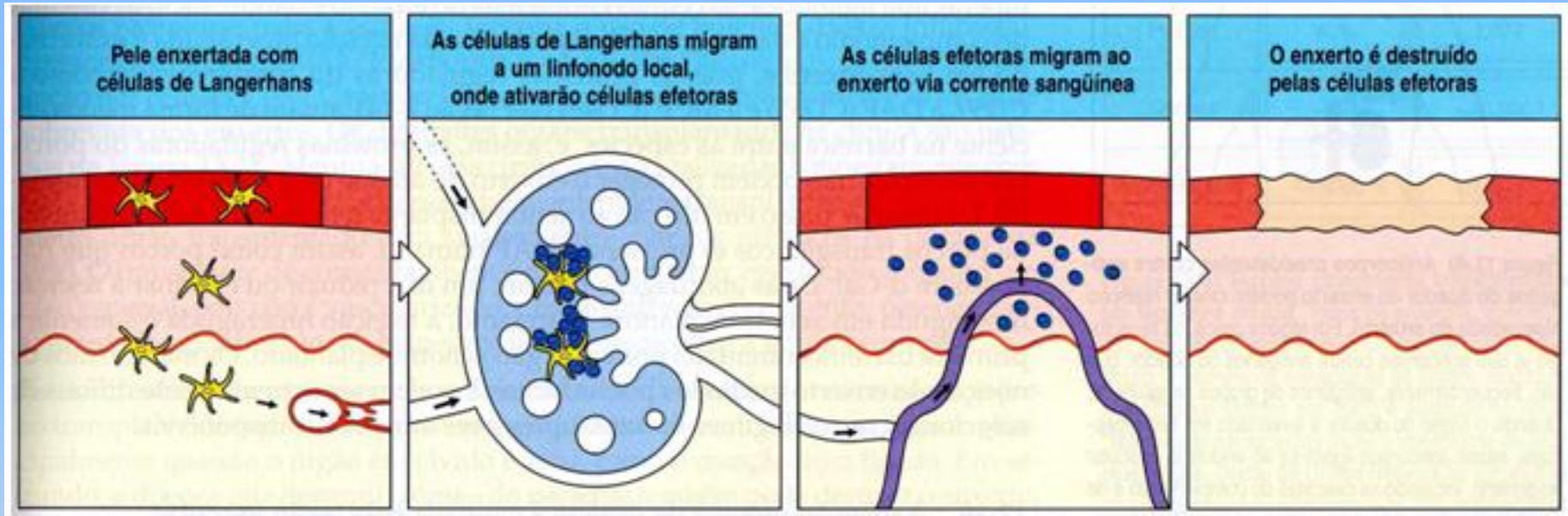


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Estrutura do locus gênico do MHC humano



Resposta Imunológica ao Enxerto

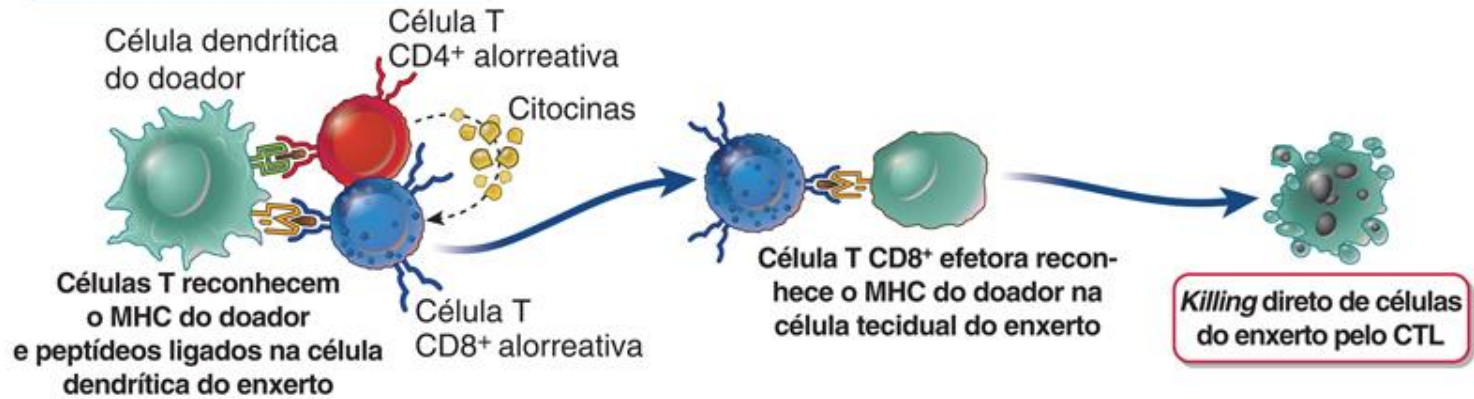


Rejeição normalmente envolve uma sequência de eventos:

- 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***

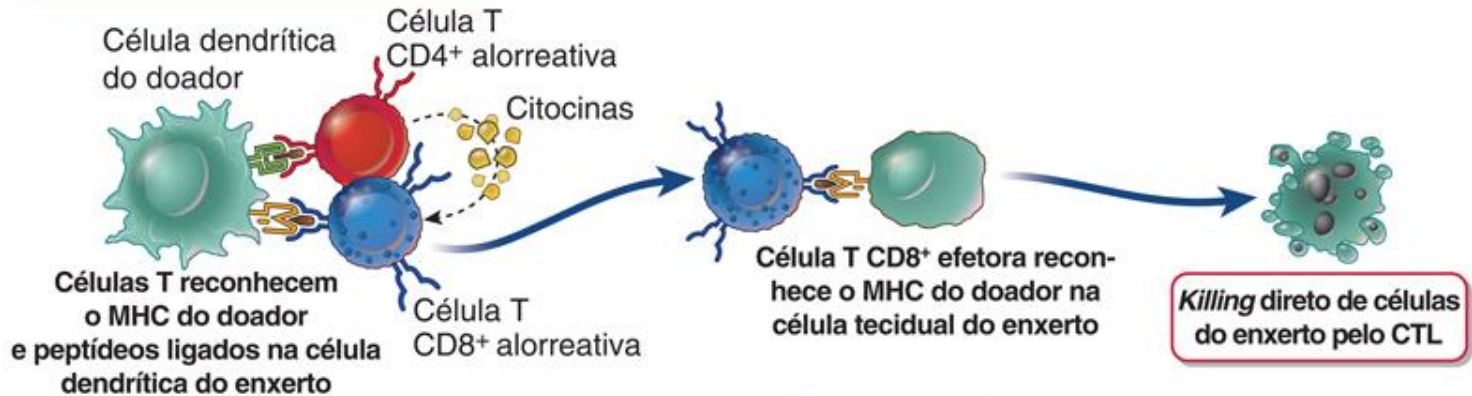
Reconhecimento Direto ou Indireto

A Reconhecimento direto do aloantígeno

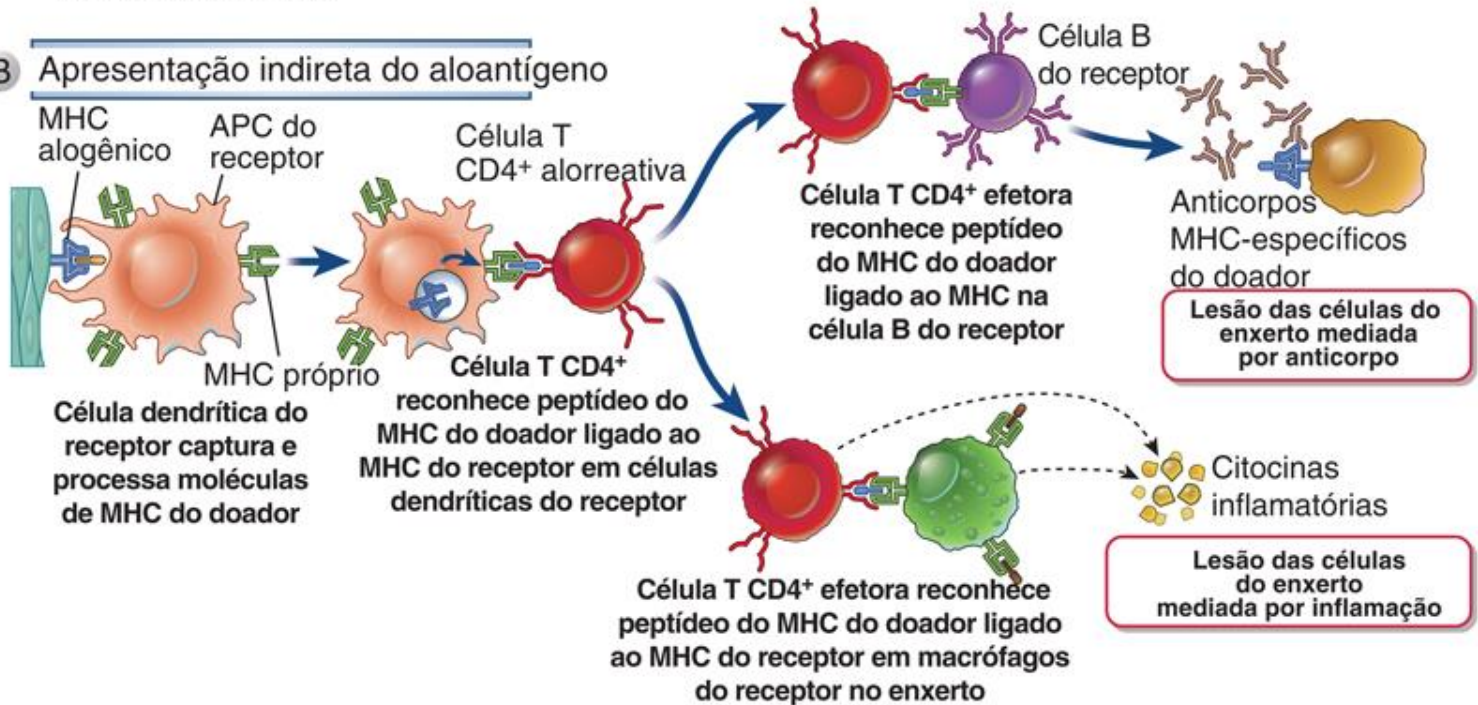


Reconhecimento Direto ou Indireto

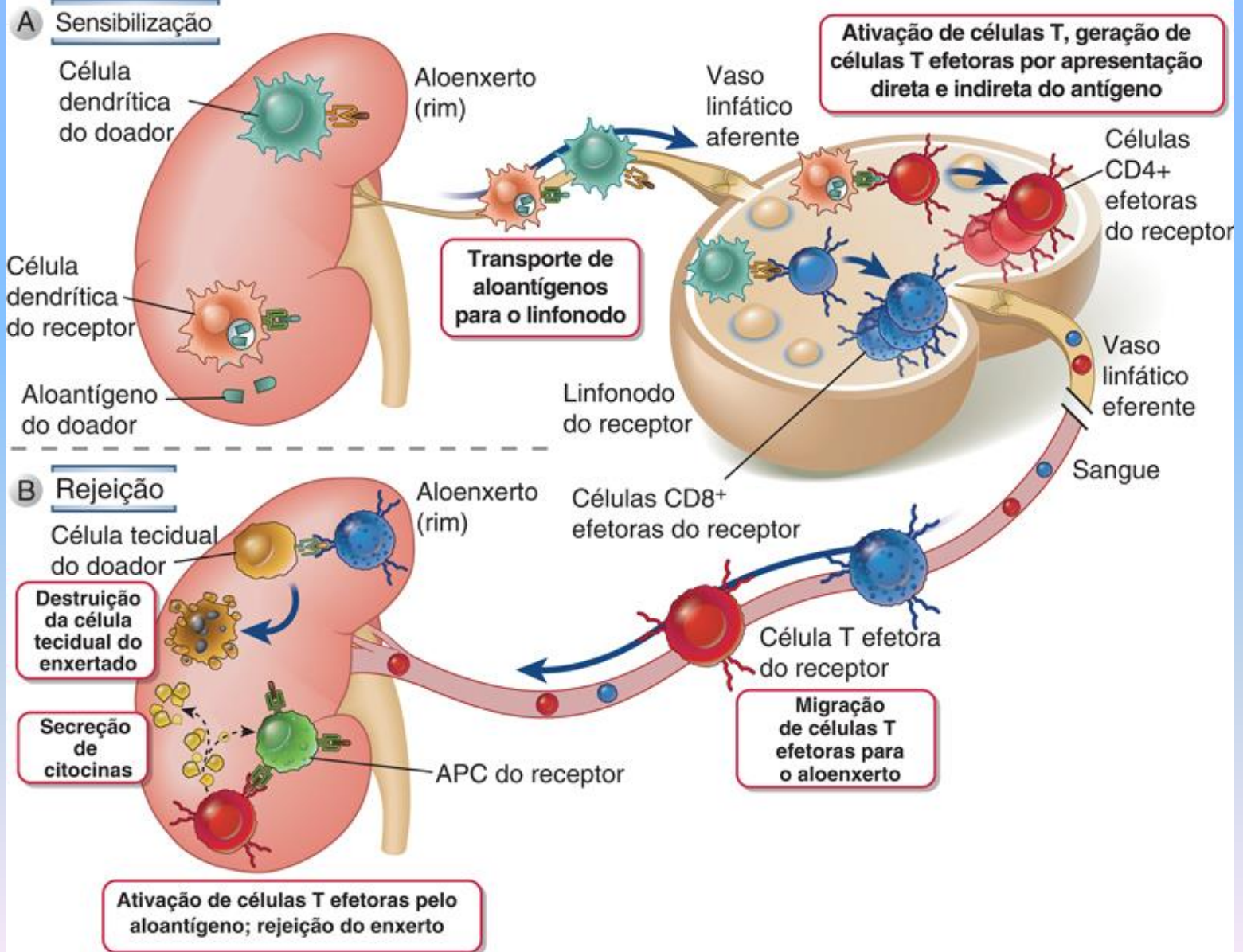
A Reconhecimento direto do aloantígeno



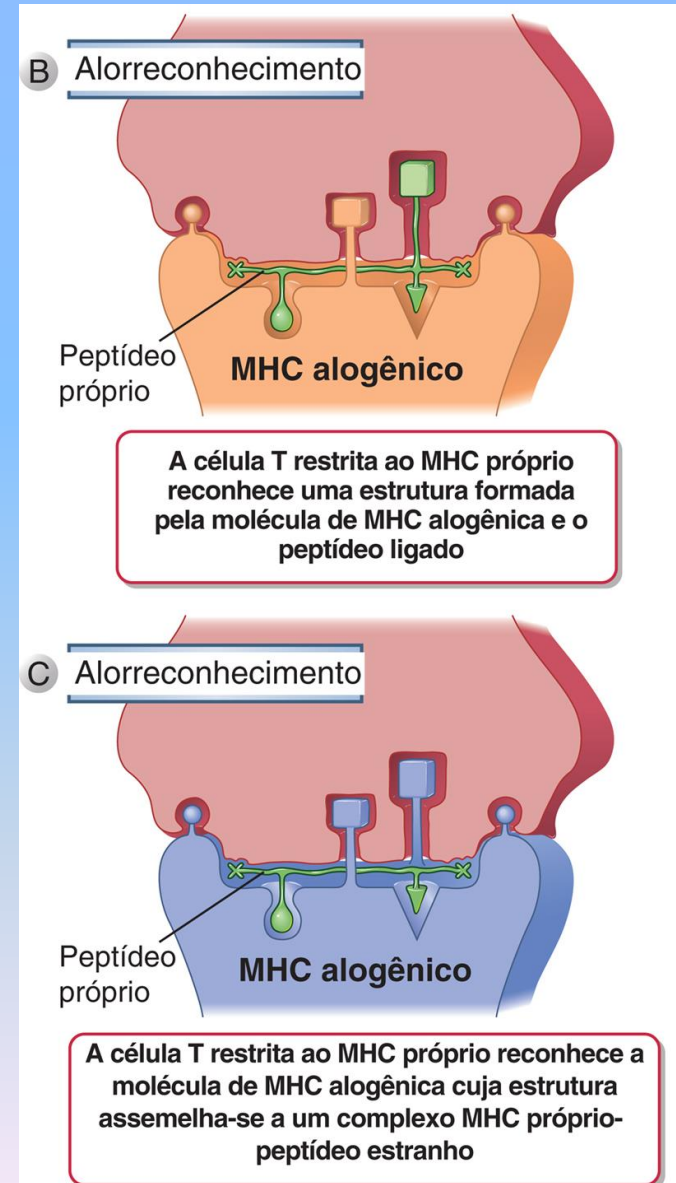
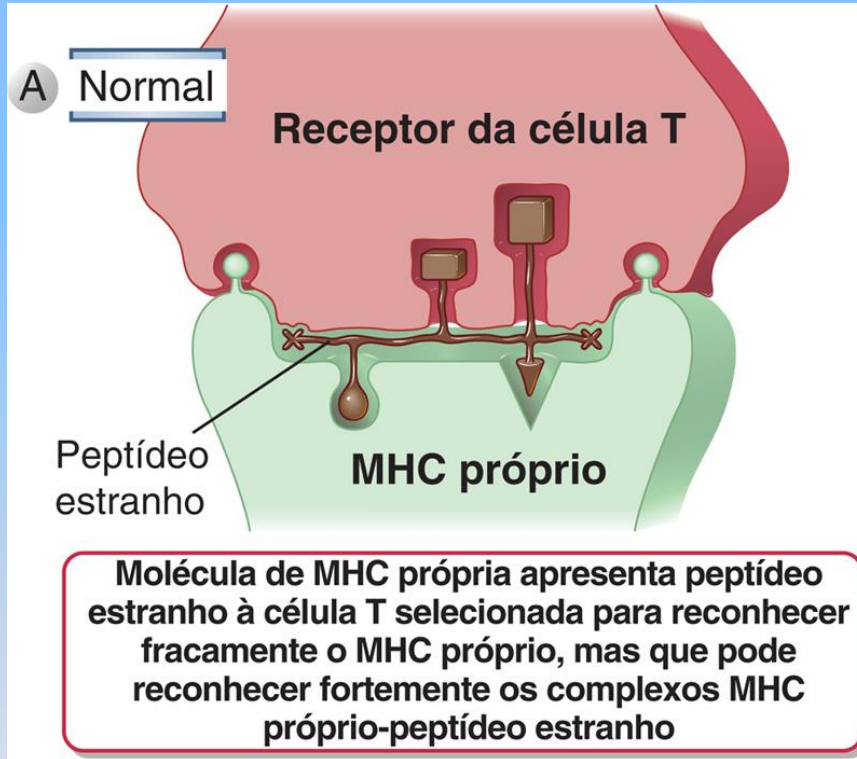
B Apresentação indireta do aloantígeno



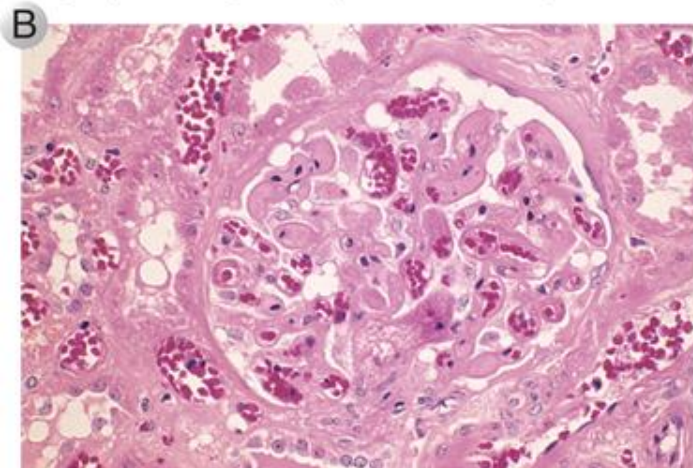
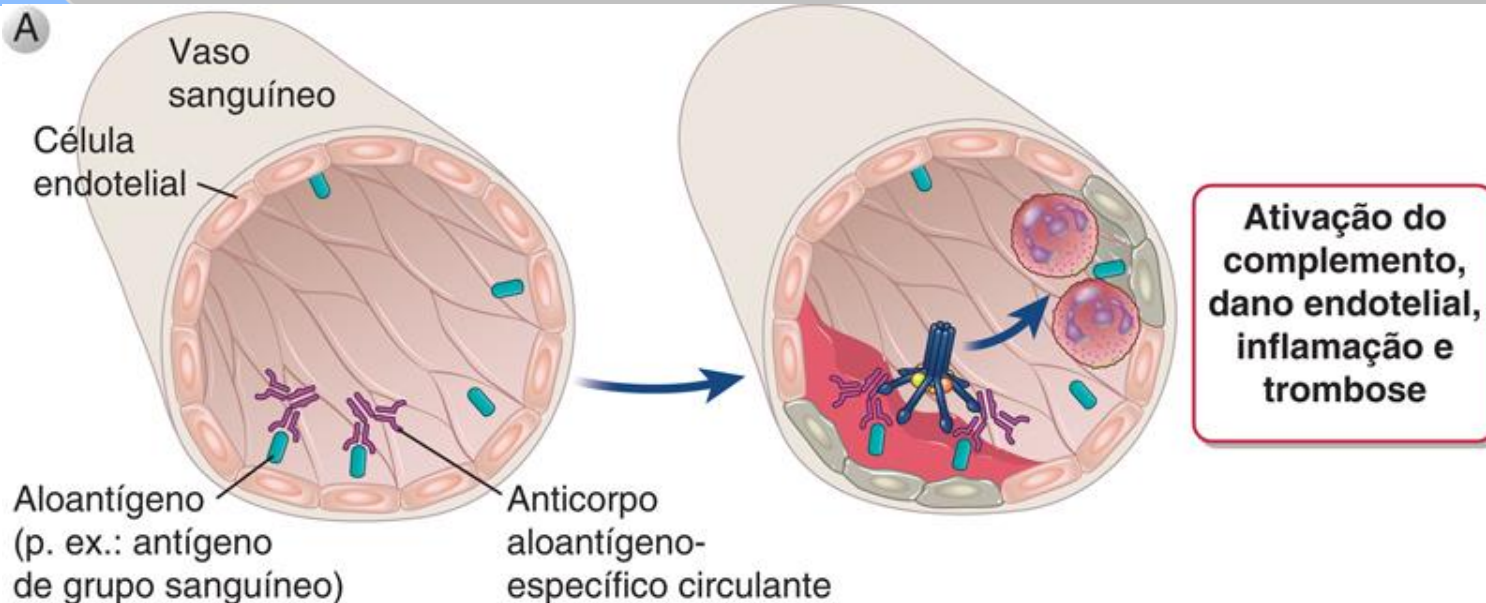
Ativação de Linfócitos Alorreativos



Reconhecimento do MHC próprio pelo TCR



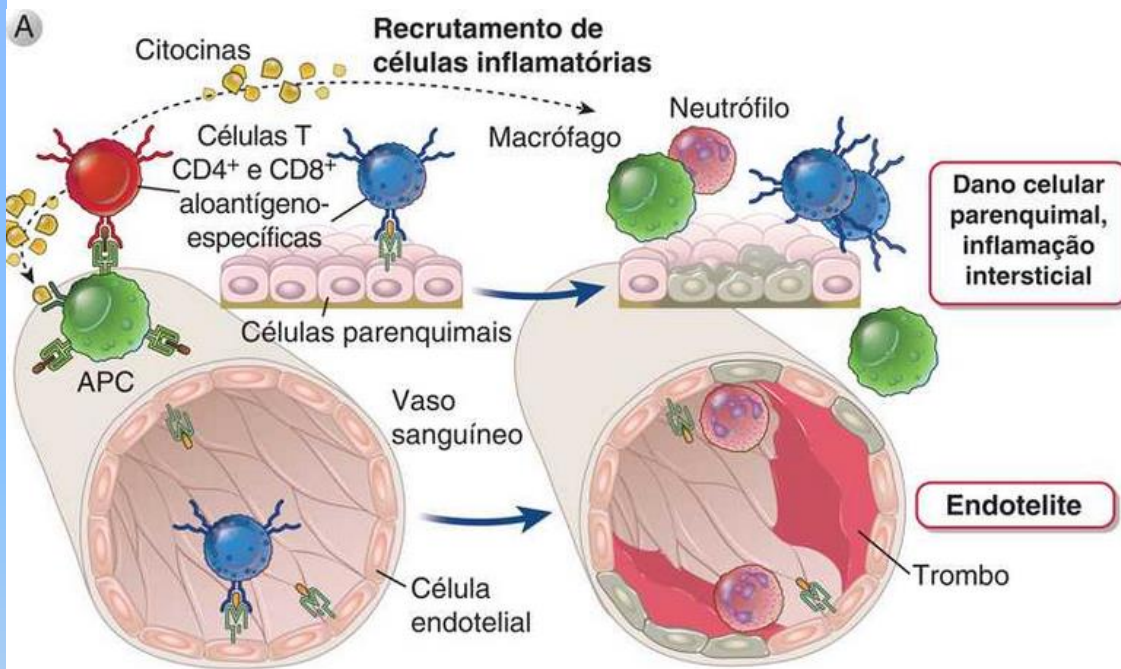
Rejeição Hiperaguda



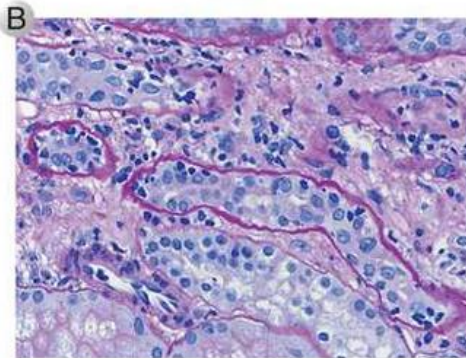
Trombose e infiltrado de neutrófilos em um glomérulo

- **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**

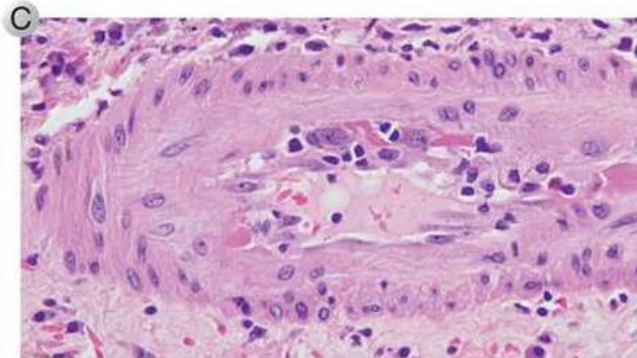
Rejeição Celular Aguda



- 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, neutrófilos e o endotélio
- Coexiste com a rejeição humoral aguda

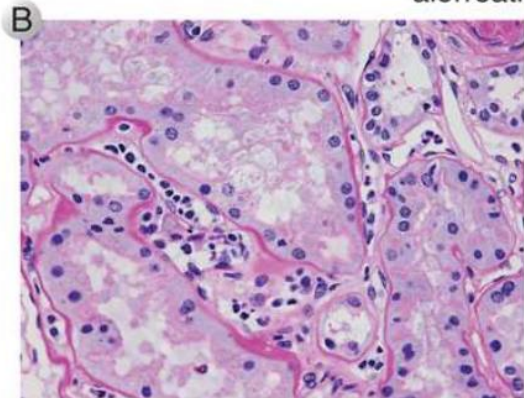
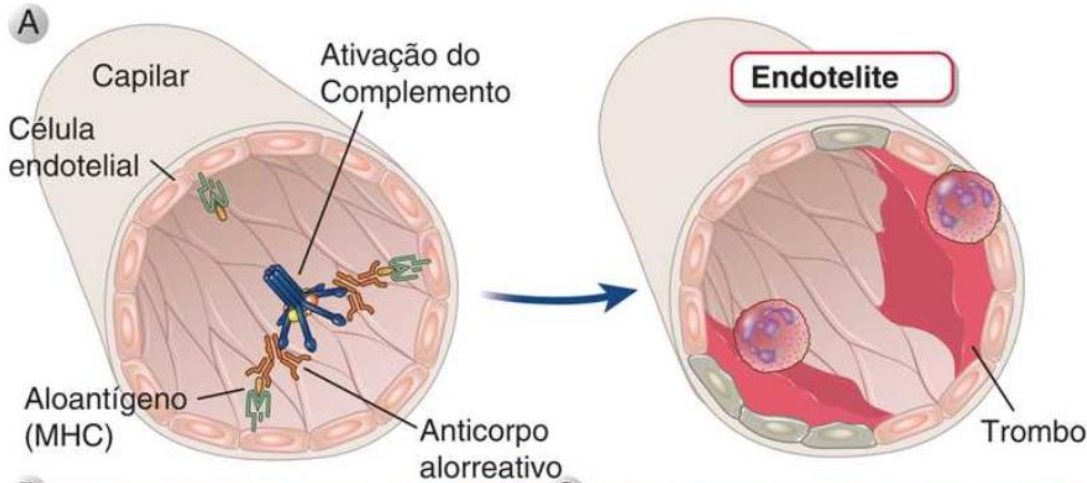


Células inflamatórias no tecido conjuntivo ao redor dos túbulos e entre as células epiteliais tubulares

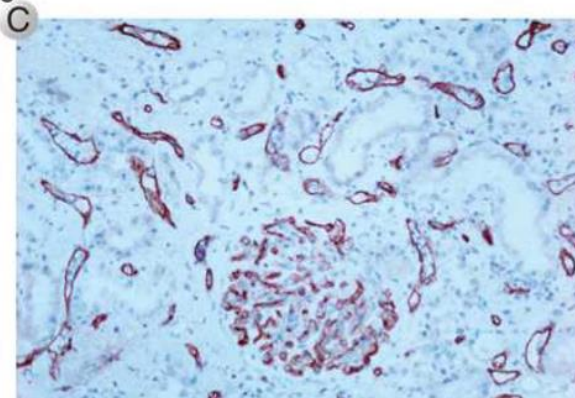


Vasculite com lesão de endotélio

Rejeição Humoral Aguda



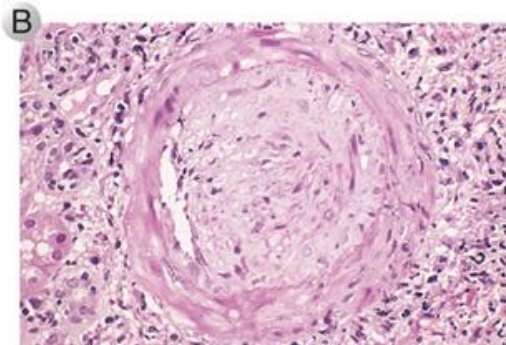
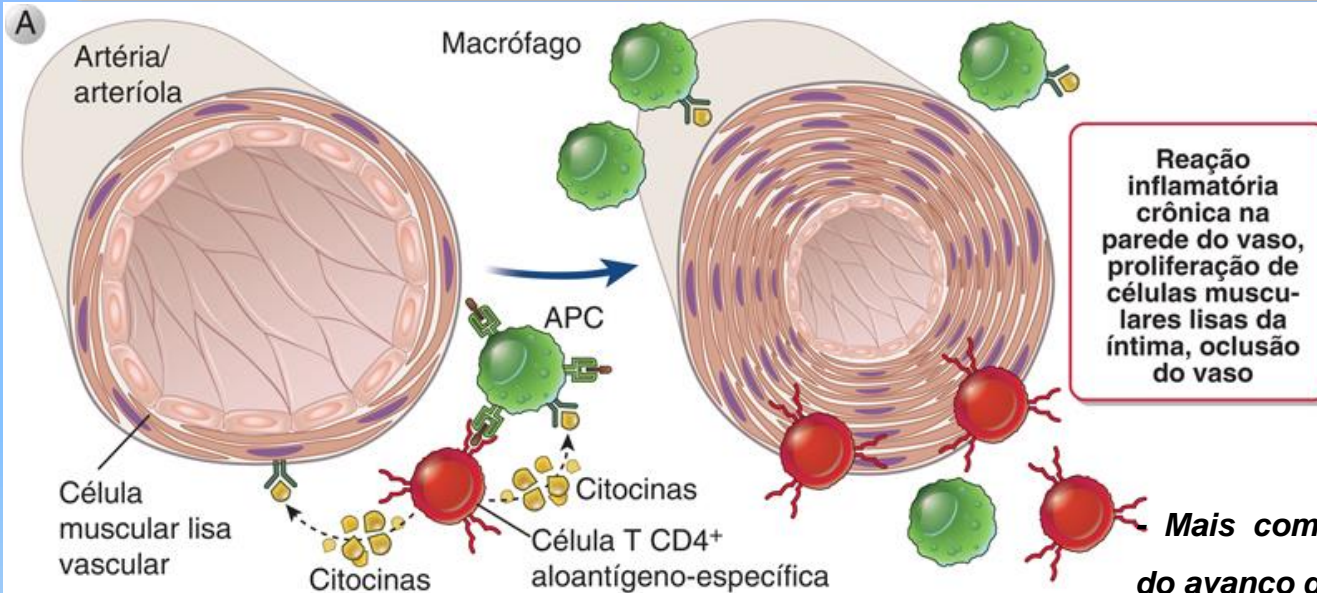
Rejeição mediada por anticorpos com células inflamatórias nos capilares peritubulares



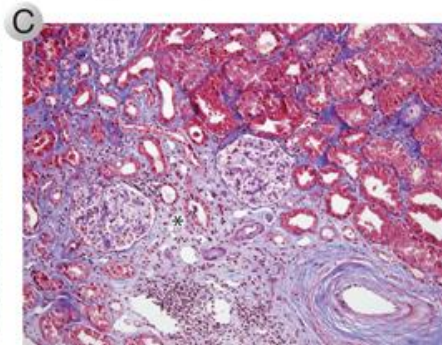
Deposição de C4d em capilares (marrom)

- 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

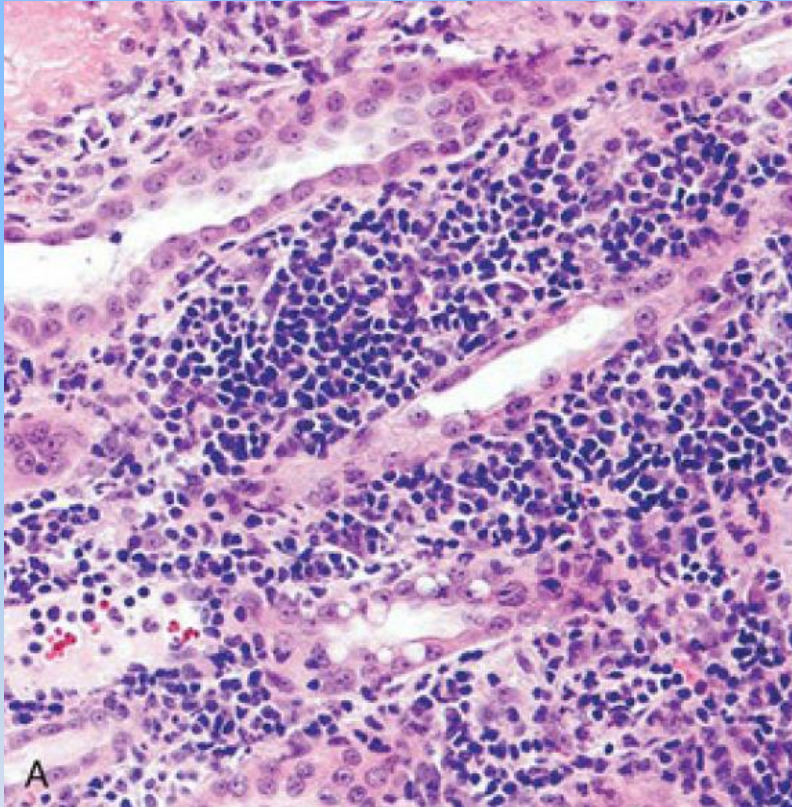
- Desenvolvem-se durante meses ou anos (pode ou não ter episódio de rejeição aguda)

- Alterações arteriais (arteriosclerose): vasculopatias crônicas

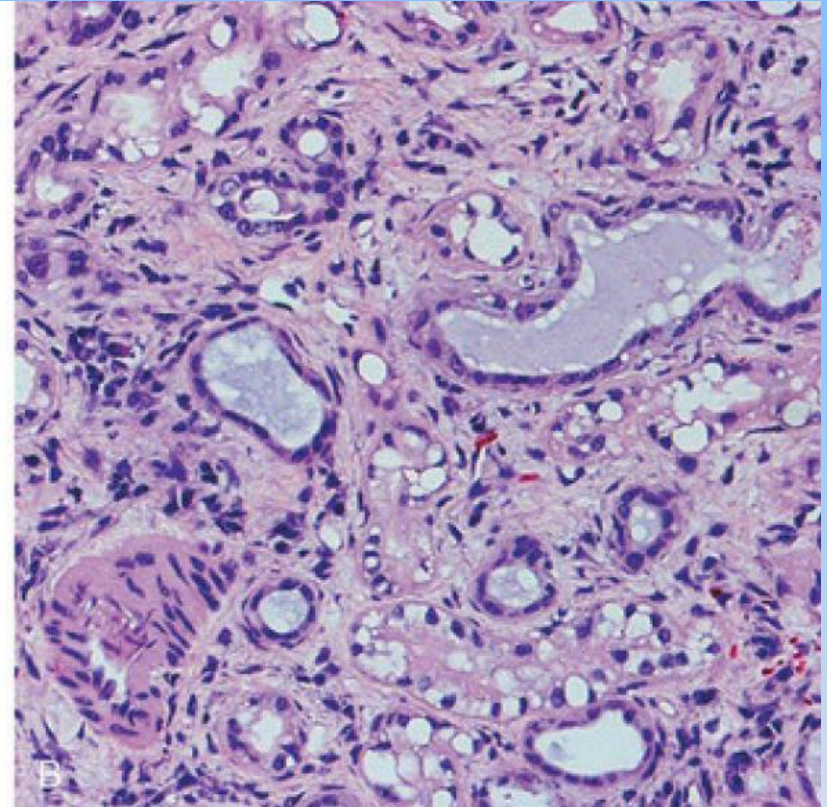
- Mediada por inflamação contendo células T CD4+ (Th1) e macrófagos

- Diferentes sintomas dependendo do órgão: bronqueolite 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

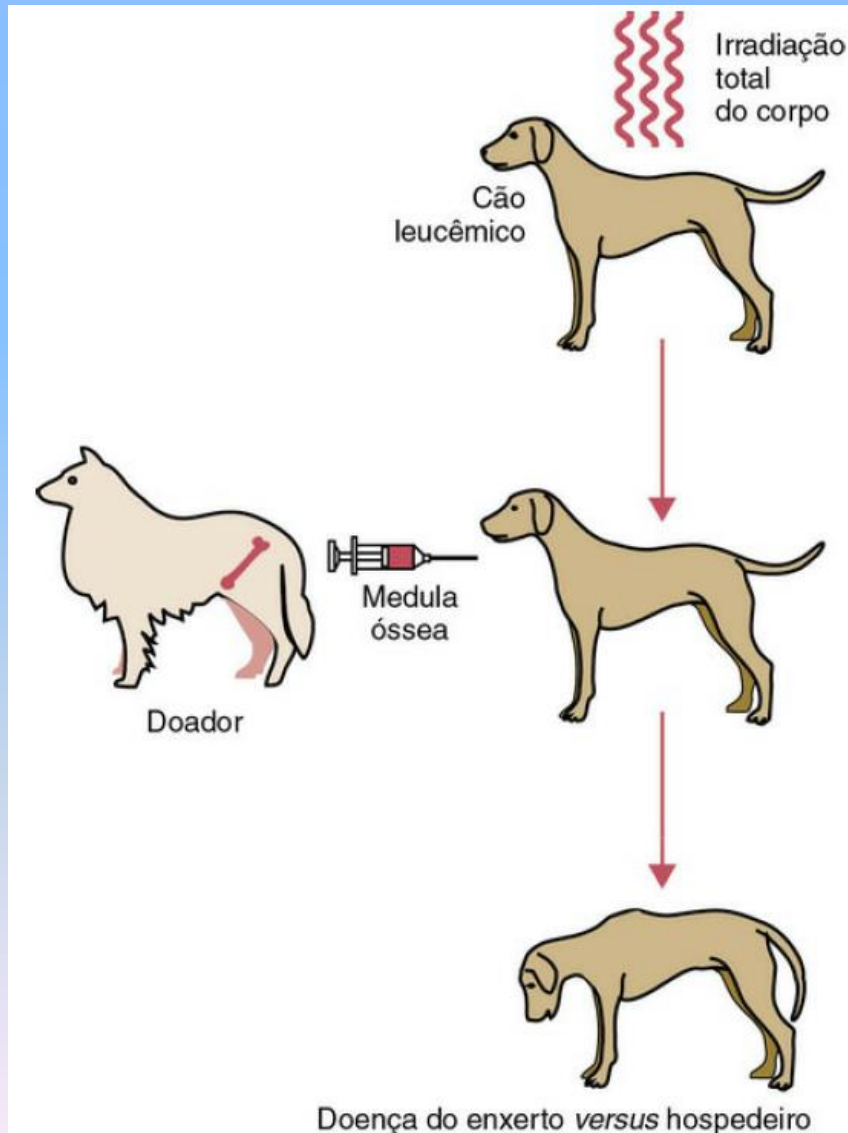


Infiltrado celular linfocitário



Fibrose intersticial, atrofia tubular e infiltrado linfocitário discreto

Doença do Enxerto versus Hospedeiro “Graft versus Host Disease (GVHD)”



- ***Ocorre normalmente em hospedeiros imunocomprometidos (ex.: transplante de medula óssea)***

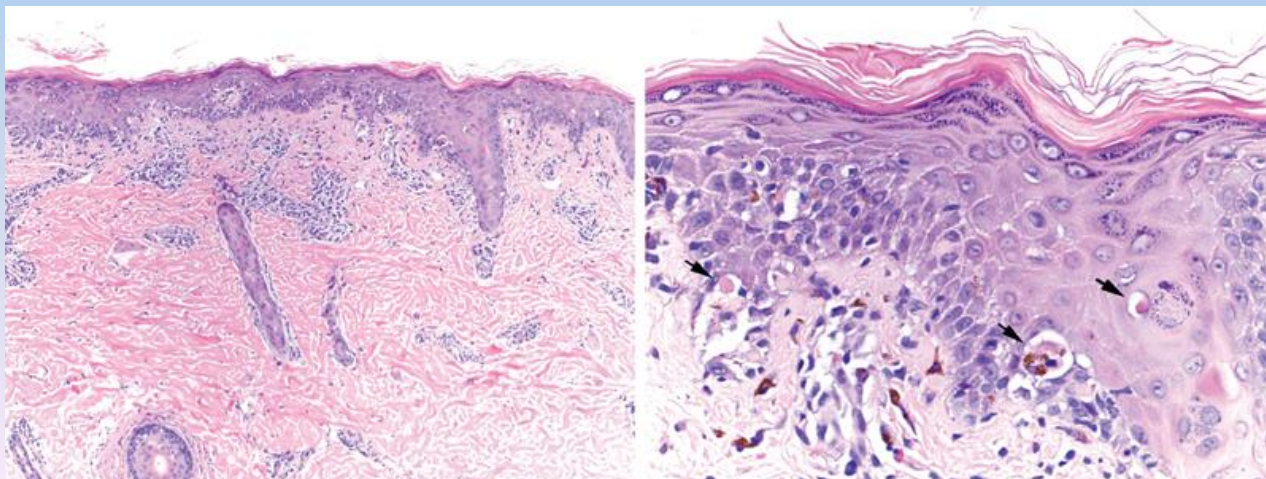
- ***Pode ocorrer contra MHC ou contra antígenos de compatibilidade secundários***

- ***Pode também ocorrer após transplante de órgãos sólidos com grande quantidade de células T (intestino delgado, fígado, pulmão)***

Doença do Enxerto versus Hospedeiro “Graft versus Host Disease (GVHD)”

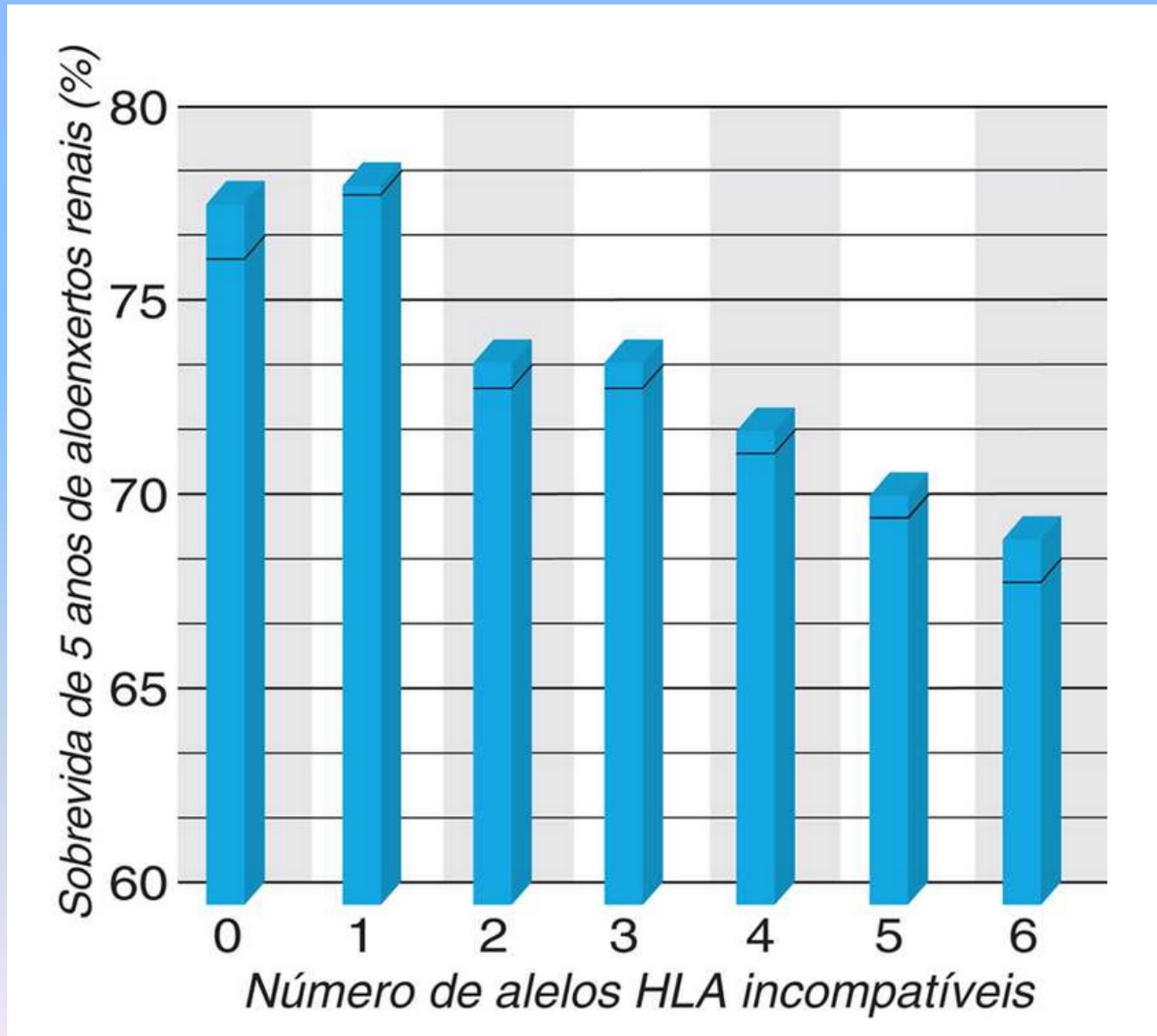


Qian et al., Oncotarget, 9:1483-1491, 2018.



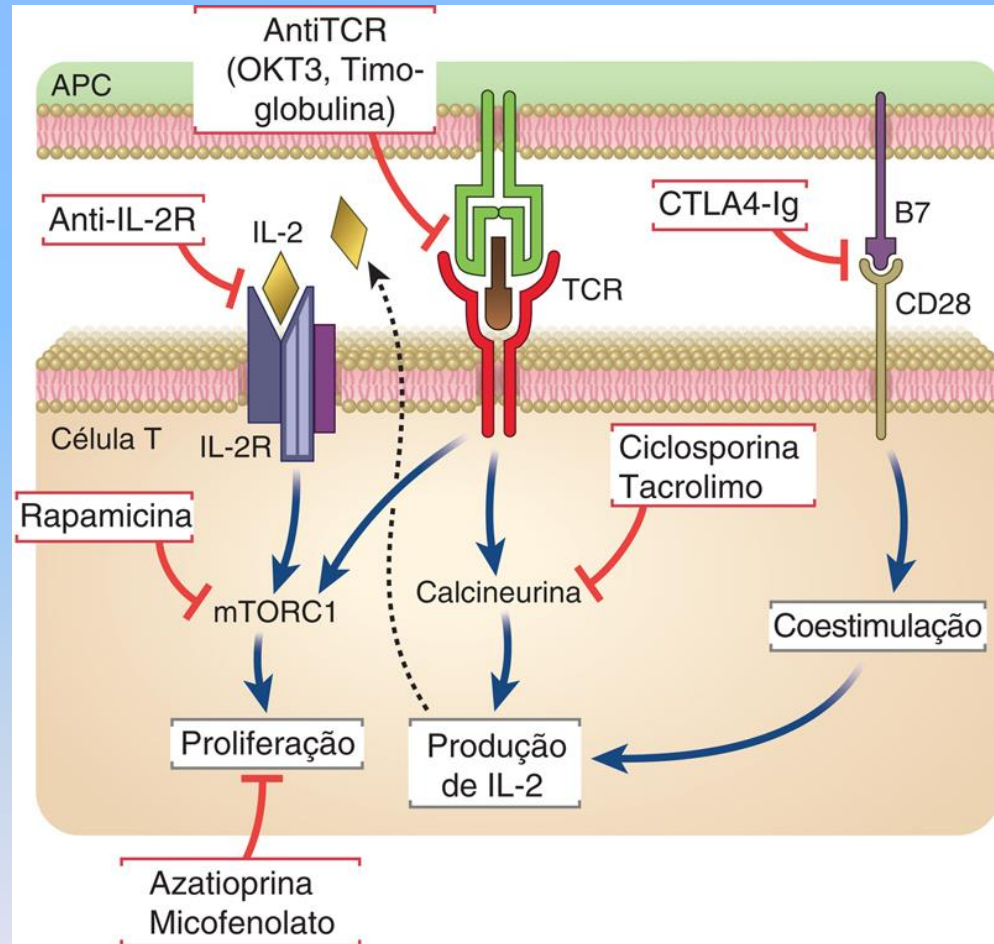
Abbas, Lichtman, Pillai, 9a. Edição, 2019.

Importância da Compatibilidade do HLA

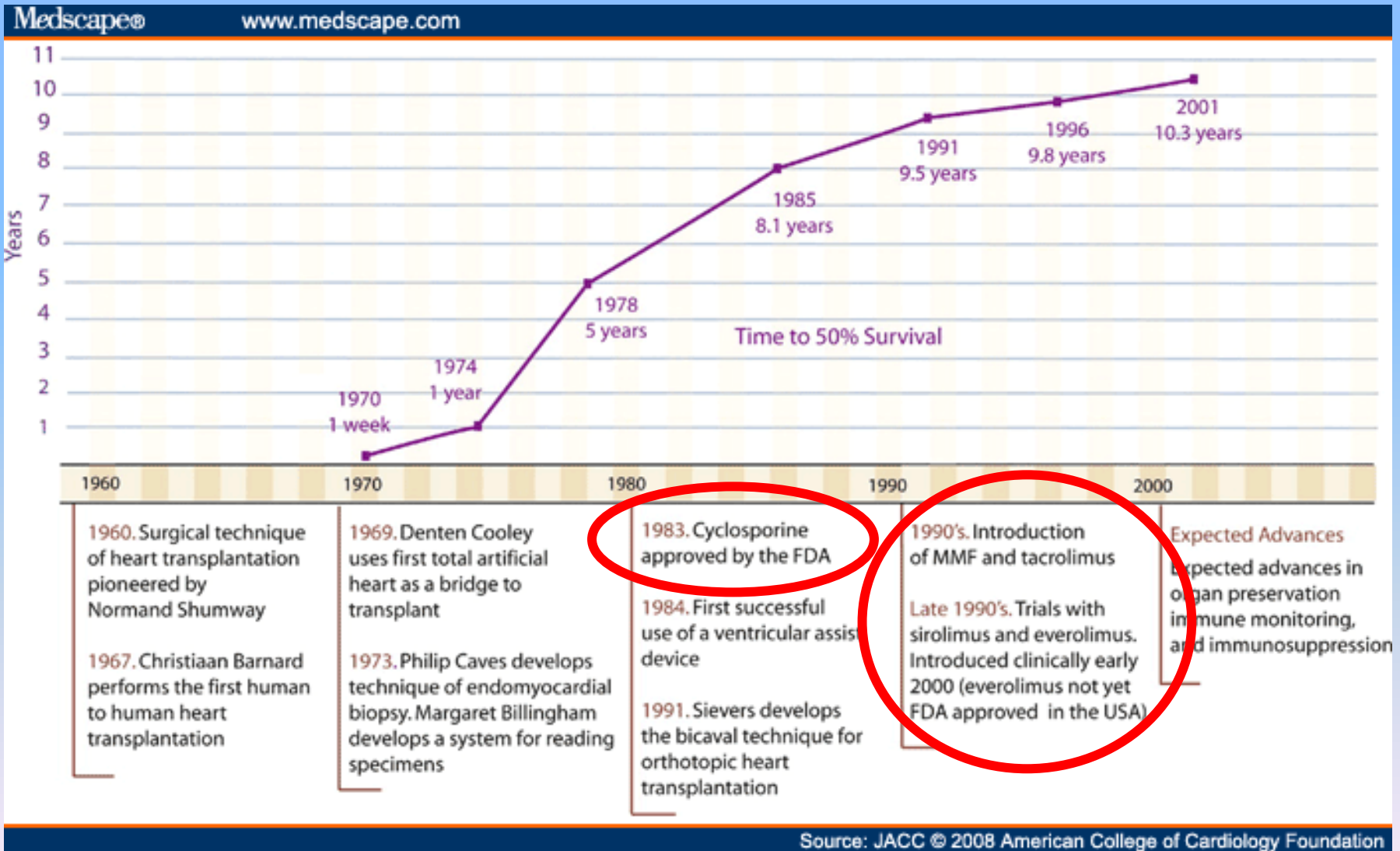


Imunossupressão: drogas usadas na clínica

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



Tumores: Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Definições importantes***
- 2. Imunidade contra tumores***
- 3. Antígenos tumorais***
- 4. Mecanismo de escape dos tumores***
- 5. Imunoterapias (segunda parte da aula)***

Imunologia dos Tumores

Tumor:

- ***crescimento anormal de células do corpo***
- ***benignos e malignos (câncer)***

Vigilância Imunológica:

- ***capacidade do sistema imune em reconhecer células transformadas antes que se tornem tumores***
- ***destruir tumores depois que estão formados***

Evidências da existência de vigilância imunológica:

- ***aumento da incidência de tumores em humanos e animais imunocomprometidos***

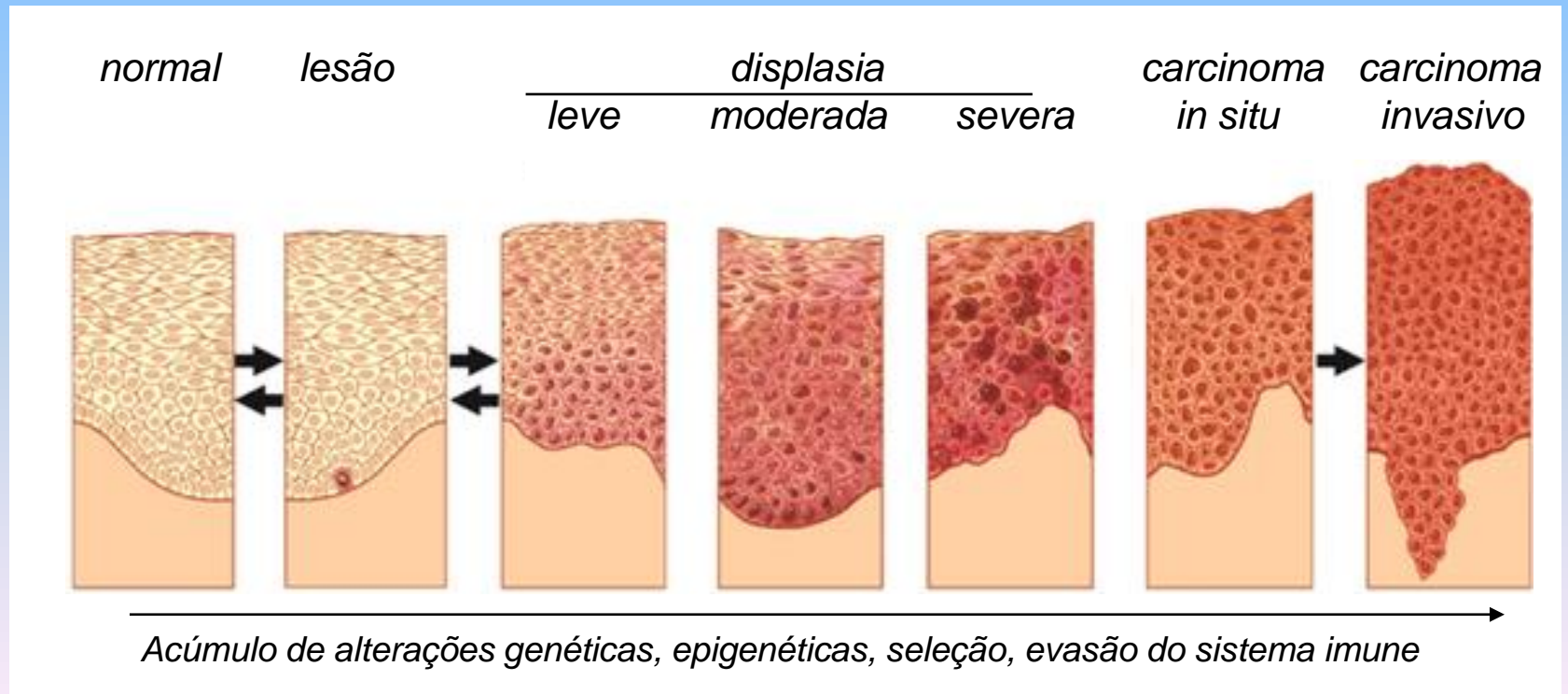
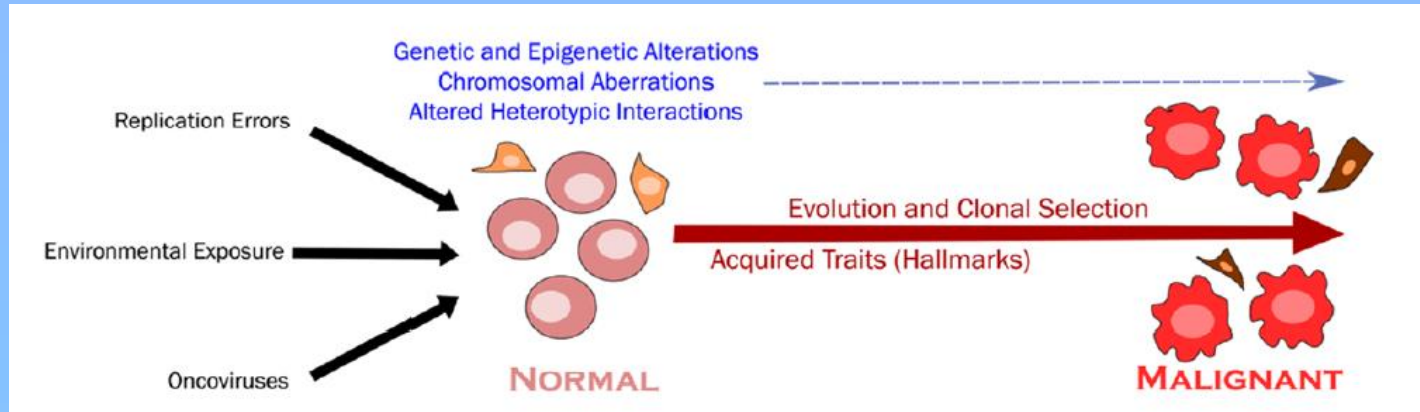
Câncer: definições

Câncer: termo para doenças em que células anormais se dividem sem controle e podem invadir tecidos próximos. As células cancerosas também podem se espalhar para outras partes do corpo por meio dos sistemas sanguíneo e linfático (metástase).

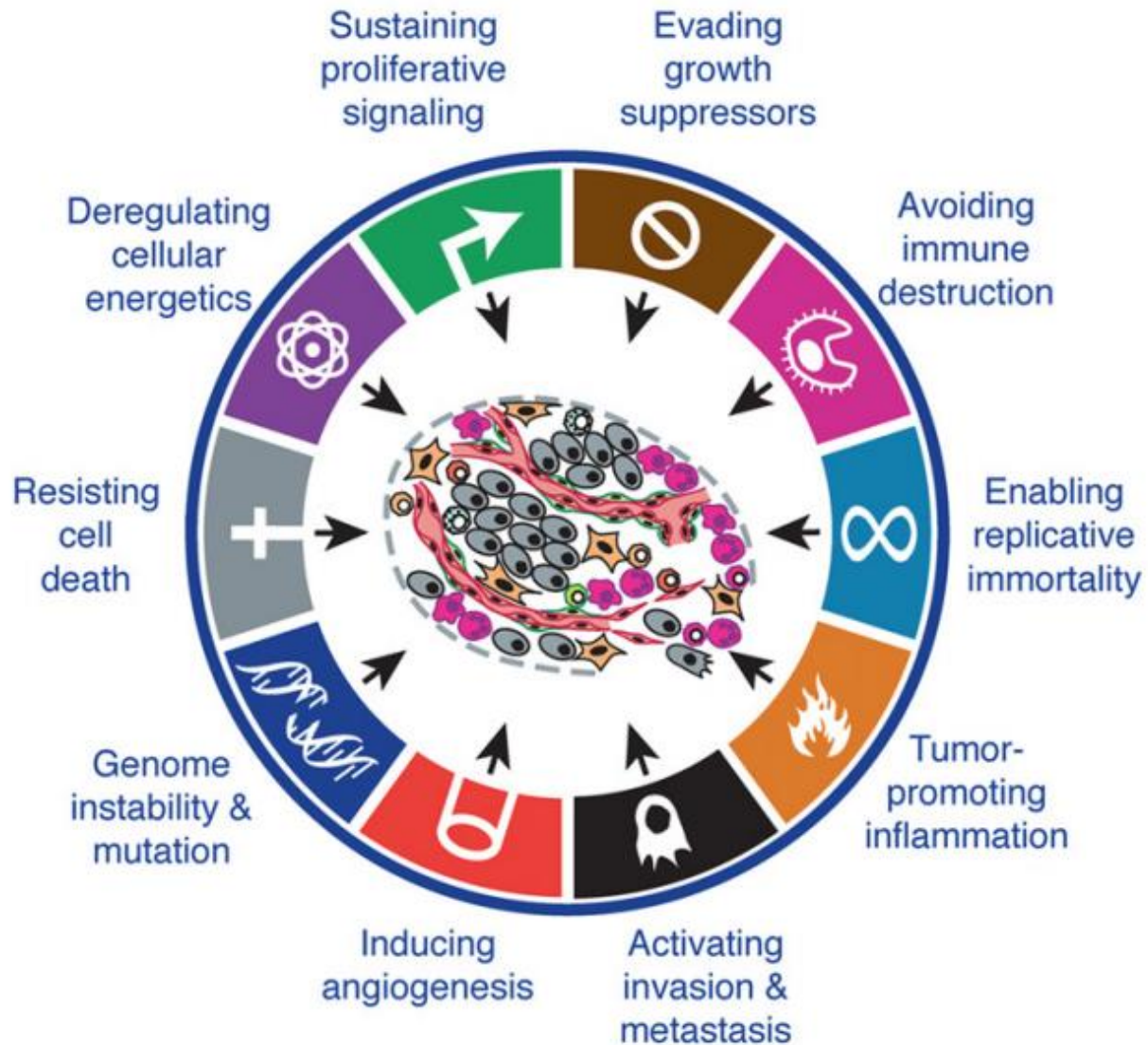
Tipos de câncer:

- ***Carcinoma: câncer que começa na pele ou nos tecidos que revestem ou cobrem os órgãos internos.***
- ***Sarcoma: câncer que começa no osso, cartilagem, gordura, músculo, vasos sanguíneos ou outro tecido conjuntivo ou de suporte.***
- ***Leucemia: câncer que começa no tecido formador de sangue, como a medula óssea, e faz com que muitas células sanguíneas anormais sejam produzidas.***
- ***Linfoma e o mieloma múltiplo são cânceres que começam nas células do sistema imunológico.***
- ***Cânceres do sistema nervoso central: começam nos tecidos do cérebro e da medula espinhal.***

Características de Desenvolvimento do Câncer



“Hallmarks” do Câncer



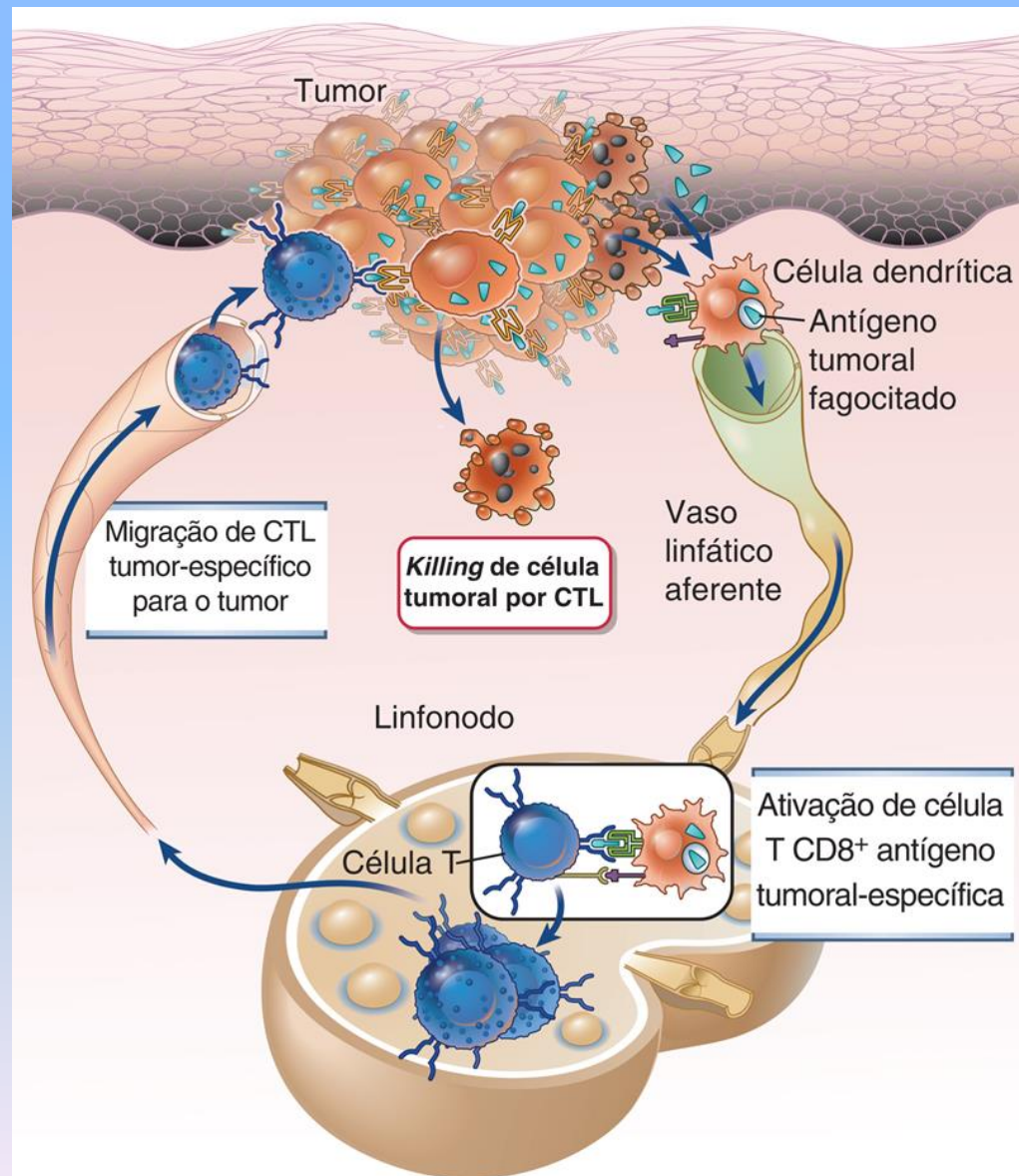
Indução de Resposta aos Tumores

Imunidade Natural:

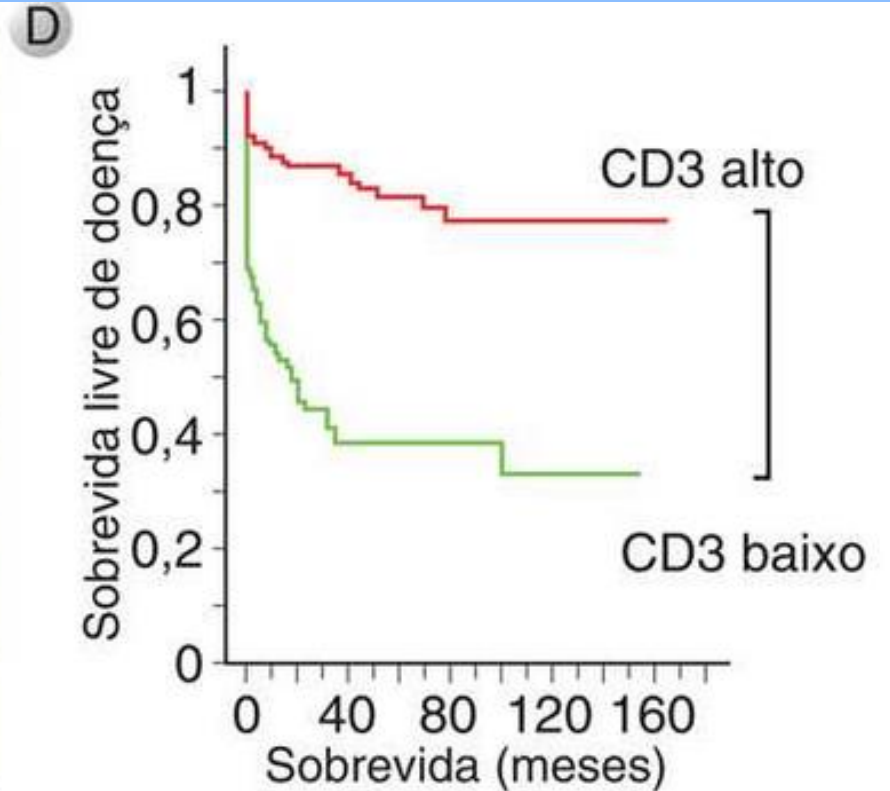
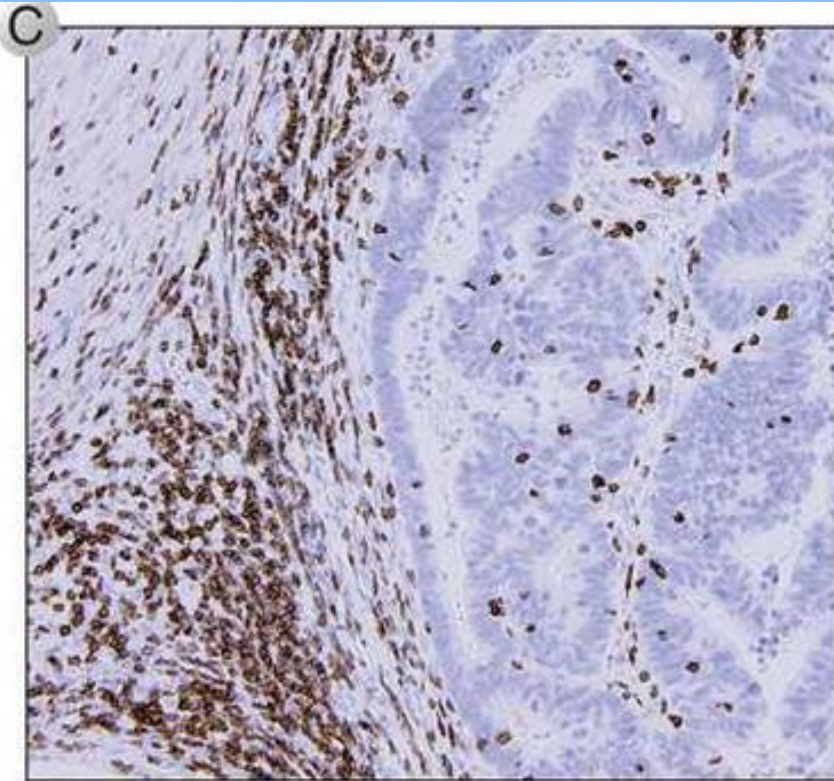
- macrófagos e células NK

Imunidade Adquirida:

- células T citotóxicas,
T auxiliares e anticorpos



Indução de Resposta aos Tumores

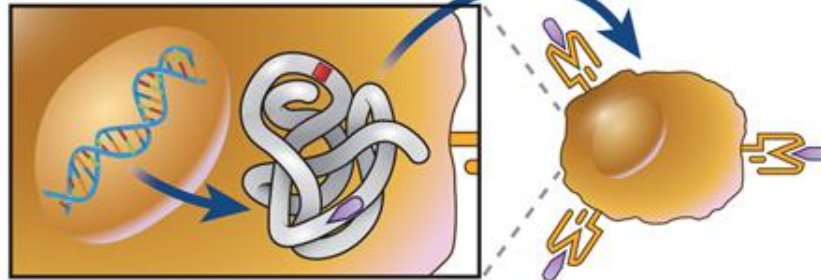


Carcinoma de colon

- **Células T CD8+ em marrom**
- **Células tumorais em azul**

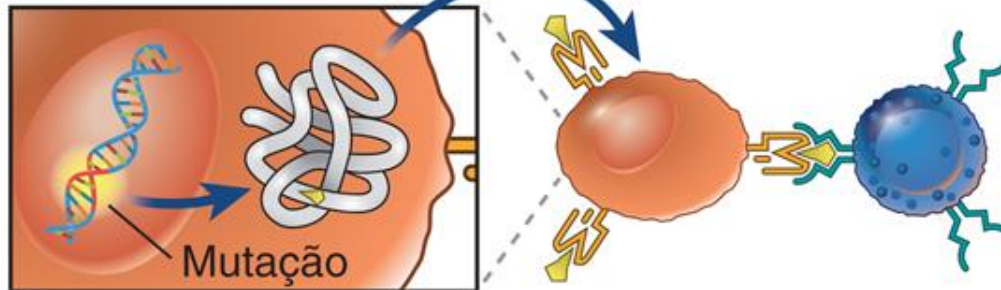
Antígenos Tumoriais

A Célula normal



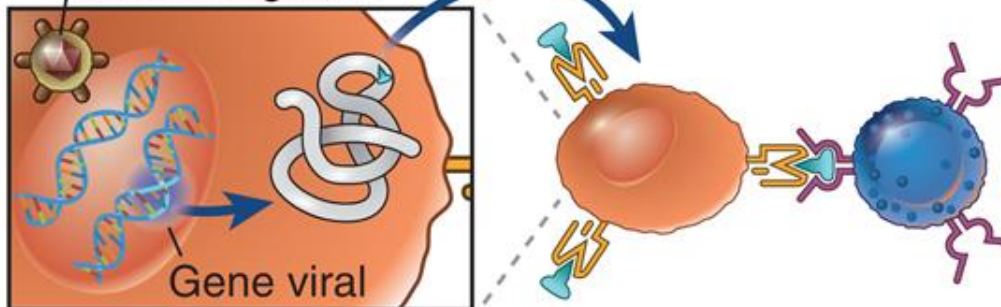
Autopeptídeos normais exibidos no MHC; células não responsivas devido à tolerância

B Célula tumoral



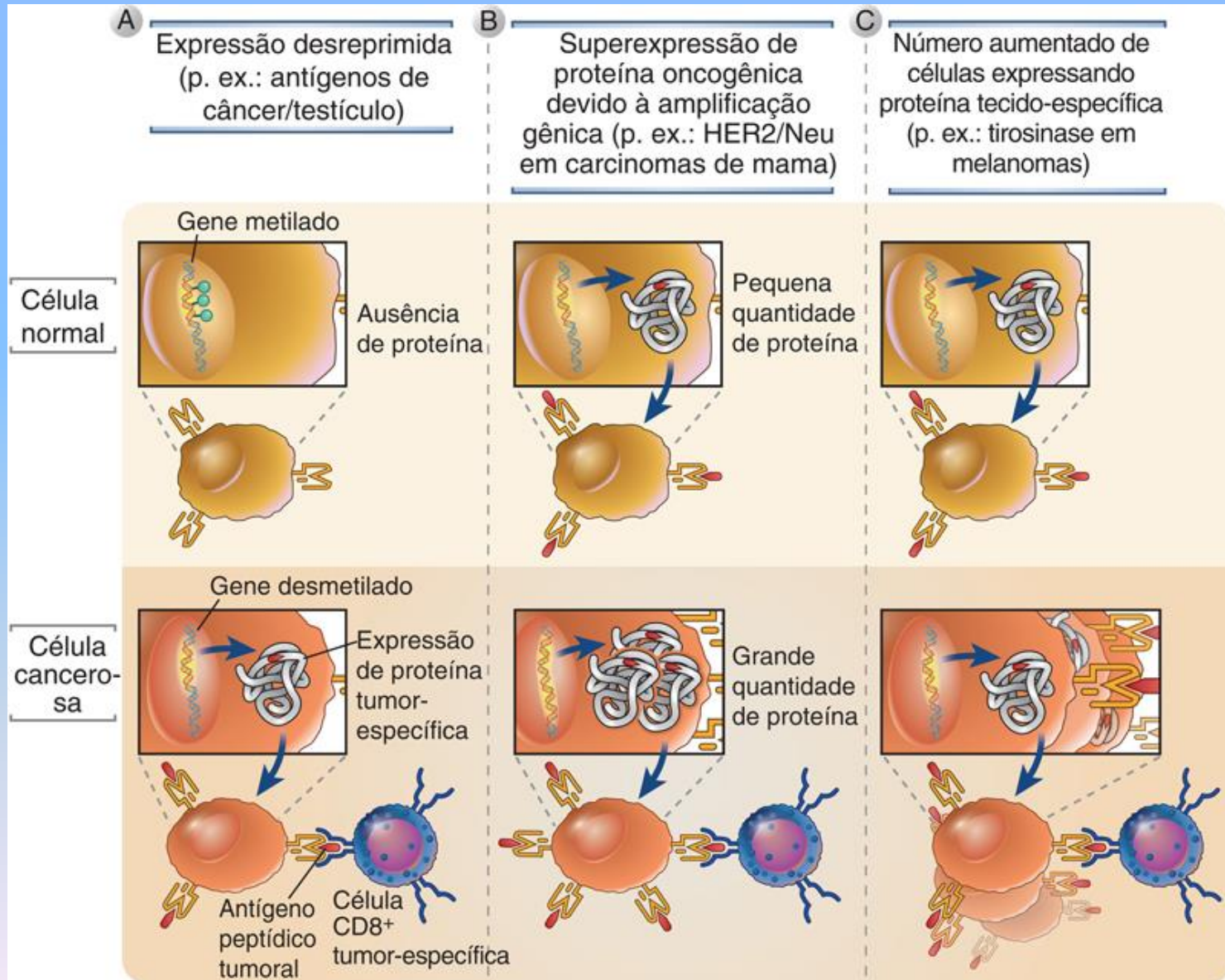
Neopeptídeo gerado por mutação \Rightarrow novo resíduo de contato de TCR; resposta da célula T

C Célula tumoral
Vírus oncogênico



Peptídeo de uma proteína codificada por vírus oncogênico; resposta da célula T

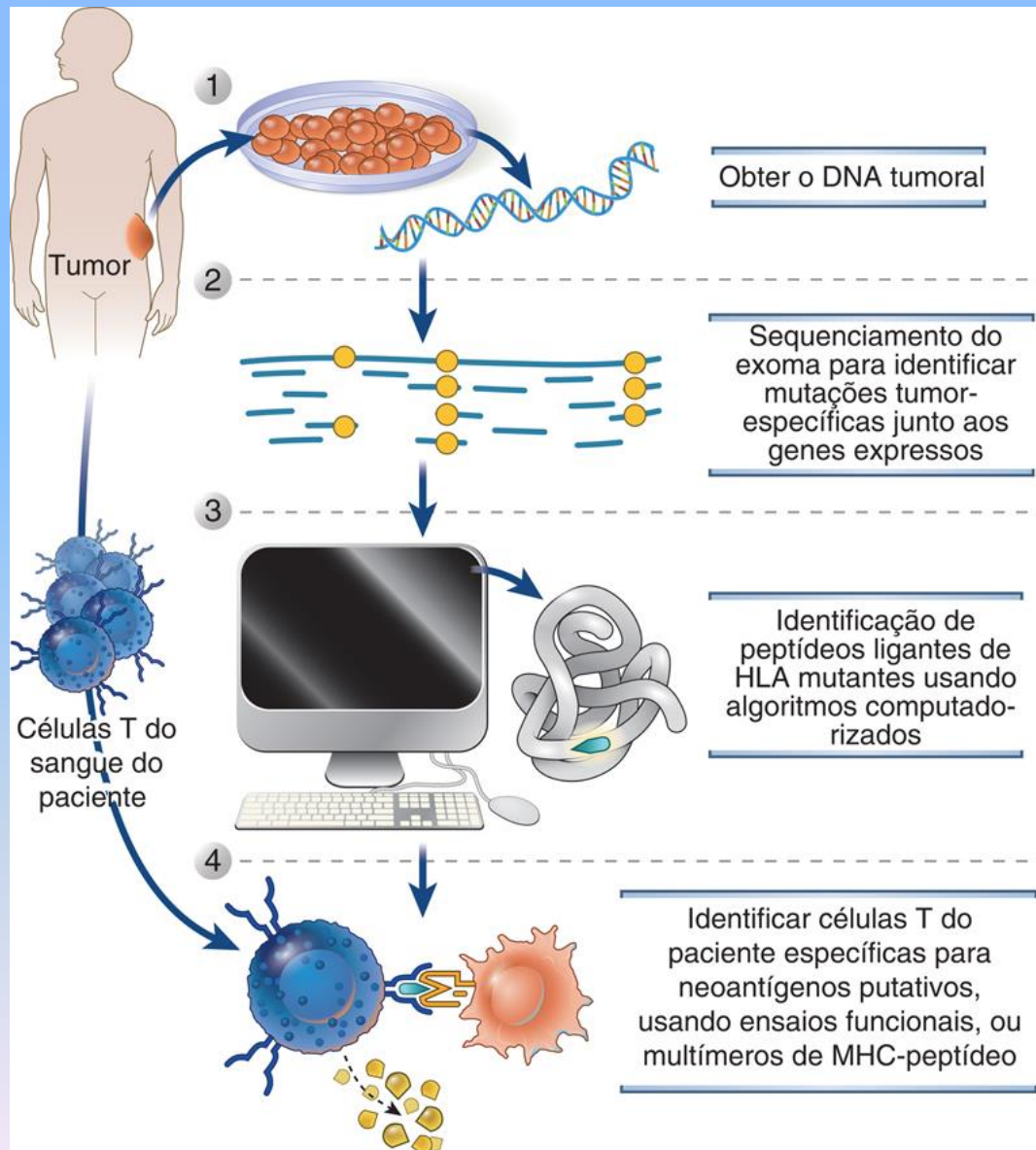
Antígenos Tumorais



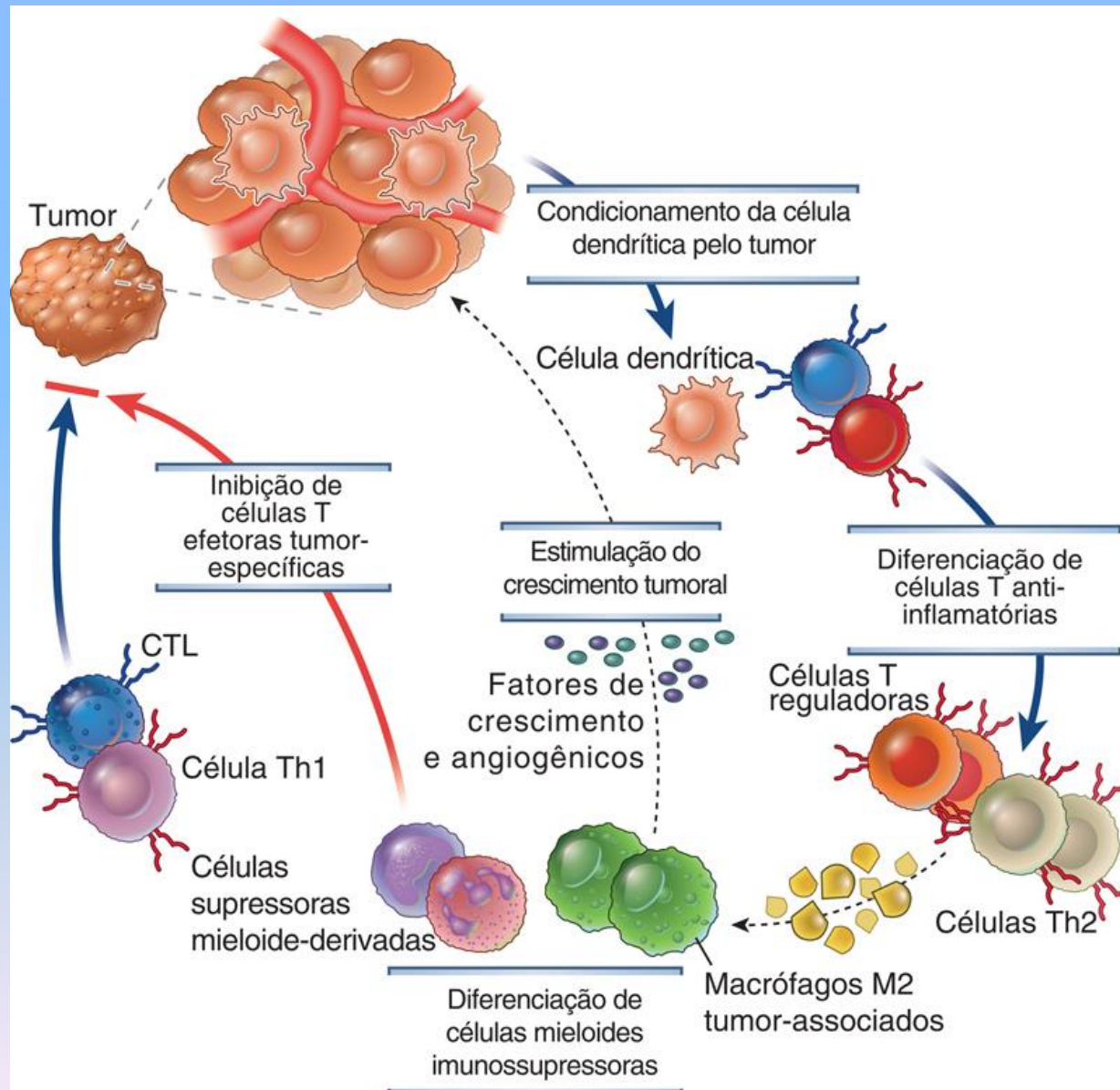
Antígenos Tumoriais

Tipo de Antígeno	Exemplos
Produtos de oncogenes e genes supressores de tumor mutados	Ras mutado (10% dos carcinomas humanos; p53 mutado (50% dos tumores humanos)
Produtos de oncogenes não mutados, mas superexpressos	HER2/Neu (carcinomas de mama e outros)
Formas mutadas de genes celulares não envolvidos na tumorigênese	Várias proteínas de melanoma (reconhecidas por CTLs)
Produtos de genes que são silenciosos na maioria dos tecidos normais	Antígenos câncer-testículo expressos em melanomas e carcinomas (são normalmente expressos em testículos)
Proteínas não oncogênicas normais superexpressas em células tumorais	Tirosinase, gp100, MART em melanomas
Produtos de vírus oncogênicos	Proteínas E6 e E7 do papilomavírus (carcinoma de colo de útero) Proteína EBNA-1 do EBV (linfoma associado ao EBV, carcinoma nasofaríngeo)
Antígenos oncofetais	Antígeno carcinoembrionário (vários tumores); alfa-fetoproteína
Glicolipídeos e glicoproteínas	GM2, GD2 nos melanomas
Antígenos de diferenciação tecido-específicos	Antígeno específico da próstata (carcinomas de próstata); CD20 em linfomas de células B

Busca de Antígenos Tumoriais

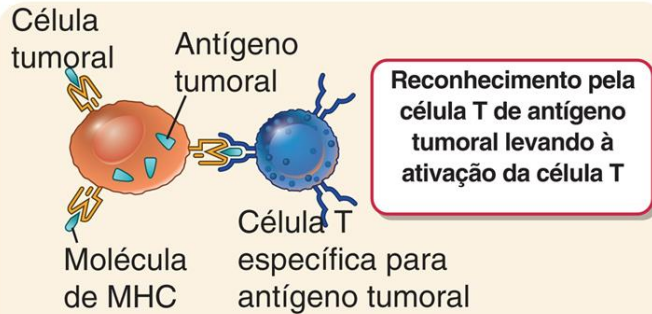


Promoção de Microambiente Anti-Inflamatório

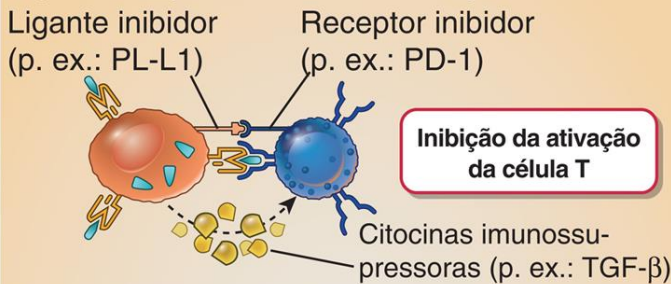


Mecanismo de Escape Tumoral

Imunidade antitumoral



Produção de proteínas imunossupressoras ou expressão de proteínas inibidoras de superfície celular



Imunoevasão tumoral

Falha em produzir antígeno tumoral

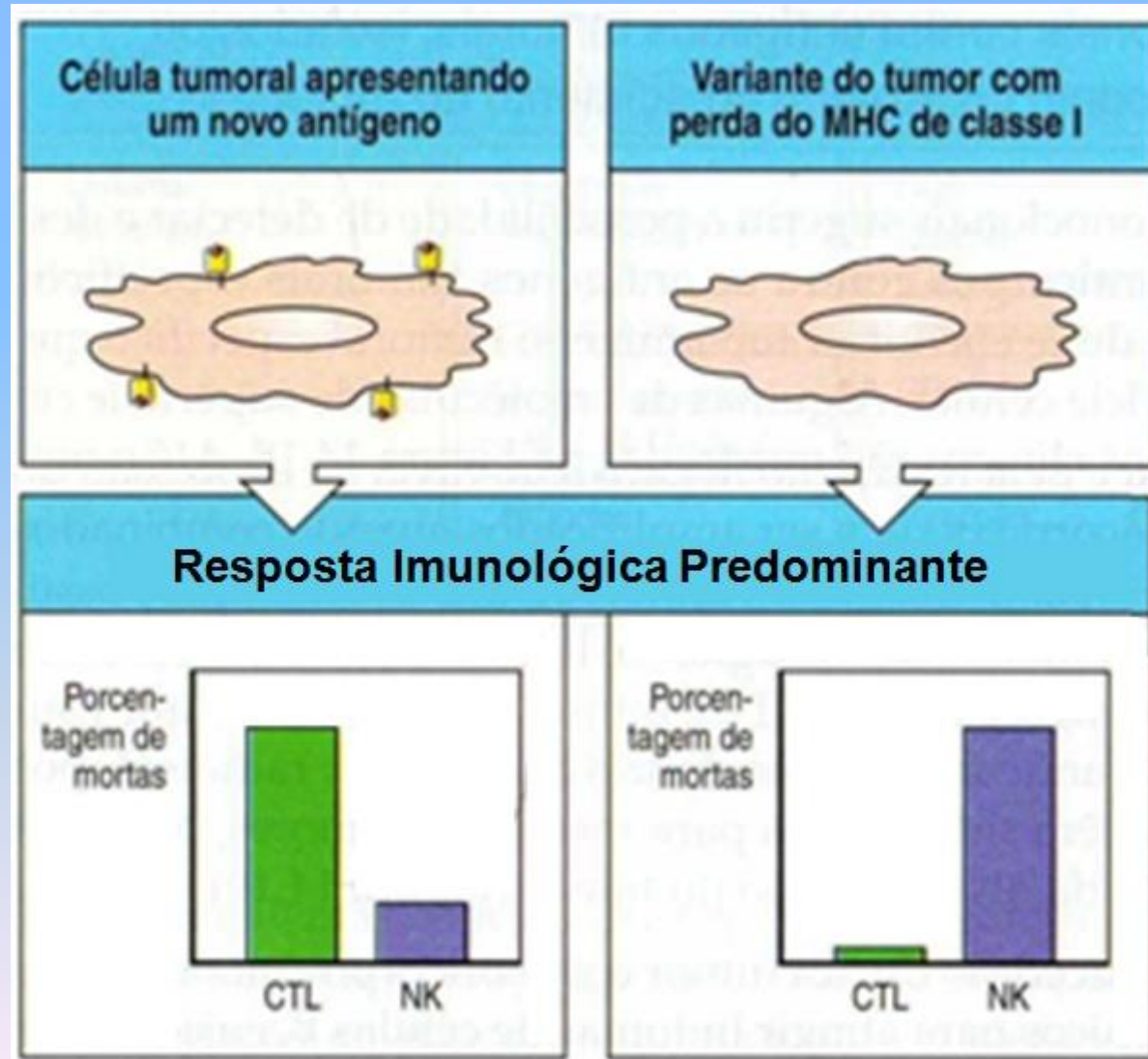


Mutações em genes do MHC ou em genes necessários ao processamento antigênico



- **Baixa imunogenicidade:**
 - Ausência de moléculas de adesão
 - Ausência de antígenos tumorais (antígenos são apresentados apenas com o primeiro sinal)
 - Diminuição da expressão de MHC de classe I
- **Seleção das células tumorais**
 - Anticorpos contra antígenos da superfície tumoral podem ser endocitados e as células sem os antígenos são selecionadas
- **Criação de sítio privilegiado**
 - Produção de membranas (cápsula) ao redor do tumor impedindo a ação do sistema imune

Mecanismo de Escape Tumoral: Mudança da Resposta Imunológica



Imunoterapias Tumorais

Estimulação Imune Inespecífica

Produtos microbianos (p. ex., bacilo Calmette-Guérin, *Propionibacterium acnes*, glucanas fúngicas, levamisol)

Carboidratos complexos (glicanos)

Citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, interleucina-2, interleucina-4)

Matadores ativados por linfocinas (células *natural killer*, linfócitos T, linfócitos infiltrantes do tumor)

Imunização Passiva

Anticorpos monoclonais contra antígenos tumorais (sozinhos ou conjugados com toxinas)

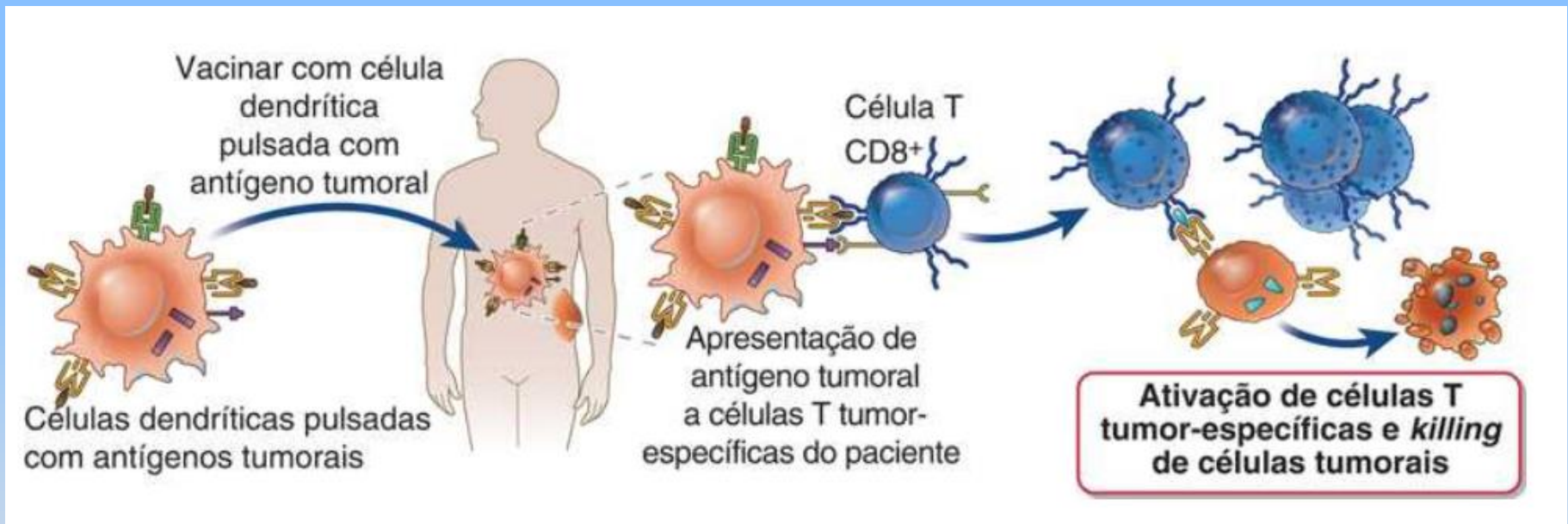
Imunização Ativa

Células tumorais modificadas quimicamente

Vacinas de DNA contra antígenos relacionados em outras espécies

Vacinações contra vírus oncogênicos (leucemia felina, doença de Marek)

Terapias com Células Dendríticas



Terapias com Células Dendríticas

SCIENTIFIC
AMERICAN™

Search ScientificAmerican.com



Subscribe News & Features ▾ Blogs ▾ Multimedia ▾ Education ▾ Citizen Science ▾ Topics ▾

Home » Web Exclusives »

Web Exclusives | Health

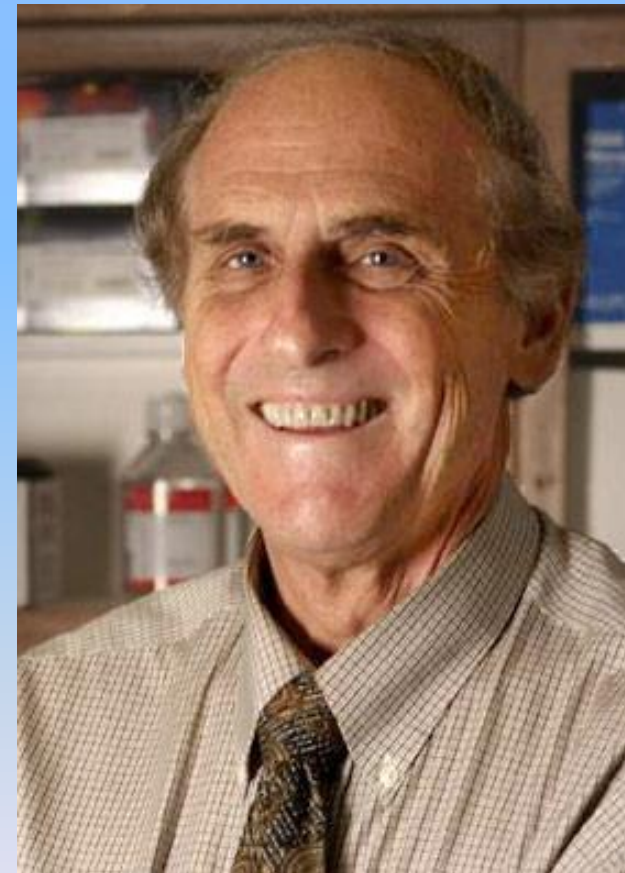
Tweet 5

Like 93

2011 Nobel Laureate Ralph Steinman Explains Discovery of Cells Used for Cancer Treatment [Video]

Announced as a prize winner just after his death from pancreatic cancer, Steinman conducted research on dendritic cells that formed the foundation of his own personalized therapies

By Katherine Harmon | December 20, 2011 | 1



Ralph M. Steinman
1943-2011

<http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=steinman-nobel-laureate-explains-discovery-dendritic-cells>