

# Imunologia de Transplantes

Baseado no material de:  
Bruno Salomé de  
Morais

## Introdução

- **Imunologia de Transplantes:** compatibilidade imunogenética entre doadores e receptores ao transplante de órgãos e tecidos
- Compreensão da cura de muitas doenças pela implantação de células, tecidos ou órgãos saudáveis de um indivíduo para outro.

## Introdução

- Desafios à transplantação
  - Desenvolvimento de técnicas cirúrgicas
  - Equipe Multidisciplinar bem Treinada
  - Desenvolvimento de imunossuppressores
  - Avaliação imunológica
  - **Rejeição de tecidos transplantados**
  - **Aumento da sobrevida do enxerto**

O complexo de histocompatibilidade (MCH) denominado no homem de Sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) está envolvido nos mecanismos de reconhecimento celular, visando proteger o organismo de agressões externas e das regulação da resposta imunológica

A rejeição é o reflexo da resposta imunológica aumentada (inicialmente local) envolvendo, na maioria das vezes, os antígenos HLA do órgão transplantado

## Resposta Imunológica

Intervenção dos elementos clássicos de defesa, como o envolvimento de anticorpos, numerosos mecanismos de regulação da resposta celular e citocinas, que modulam a intensidade da resposta

## Tipos de Transplante

### Autoenxerto

- Transplante de órgãos ou tecidos procedentes do próprio indivíduo
- Não se desenvolve resposta imune
- Exemplos:
  - Ponte de Safena/Mamária
  - Enxerto de pele
  - Transplante de MO

## Tipos de Transplante

### Isoenxerto

- Transplante de órgãos ou tecidos entre indivíduos geneticamente idênticos
- Não há desenvolvimento de resposta



## Tipos de Transplante

### Aloenxerto

- Transplantes entre indivíduos da mesma espécie, geneticamente diferentes
- Enxerto é rejeitado
- Grande maioria dos enxertos

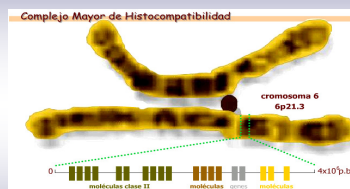
## Tipos de Transplante

### Xenoenxerto

- Transplantes entre indivíduos de espécies diferentes
- Enxerto fortemente rejeitado

## Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC)

- Região gênica hipervariada, localizada no braço direito cromossoma 6 humano
- Classes I, II e III
- Codifica glicoproteínas HLA que na maioria das vezes estão envolvidos na rejeição de transplantes



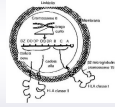
## MHC e HLA

- **Glicoproteína de classe I**
  - Codificadas nos *locus* HLA A, B e C.
  - Estruturas químicas semelhantes
  - Diferem nas seqüências de aminoácidos da molécula, o que lhes confere especificidade
  - Encontram-se em praticamente todas as superfícies celulares
  - Reconhece antígenos protéicos externos, incluindo tecidos transplantados
  - São reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CD8+) com especificidade antigênica.

## MHC e HLA

### Glicoproteína de classe II

- Codificadas nos *locus* HLA DR, DP, DQ.
- Diferem entre indivíduos e estão mais envolvidos na resposta imunológica.
- Apenas se encontram em células que apresentam antígenos como LB, macrófagos e células dendríticas.
- Papel predominante na resposta imunitária inicial a antígenos de tecidos transplantados
- Ao entrarem em contacto com um antígeno non-self, ativam linfócitos T helper (CD4+) que, por sua vez, sofrem expansão clonal através da produção de citocinas reguladoras



## Tipagem HLA

- Antígenos HLA estão presentes nas membranas de todas as células do organismo e como antígenos solúveis nos líquidos do corpo.
- São mais bem expressos nos linfócitos
- Tipificações HLA
  - Biologia Molecular (DNA genômico-PCR)

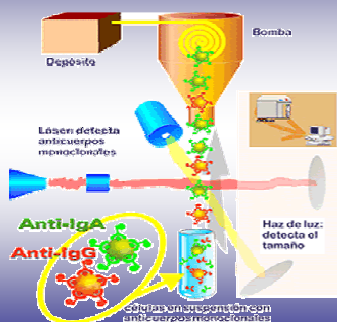
## Prova Cruzada

- Patel e Terasaki – 1968
- Técnica de citotoxicidade - identificação pacientes com anticorpos anti-HLA
  1. soro do receptor é colocado em pequenos orifícios contendo óleo na microplaca Terasaki
  2. 2000 linfócitos do doador em meio para célula são adicionados nestes orifícios contendo os soros
  3. Adição aos orifícios complemento e eosina
  4. Análise por microscopia invertida

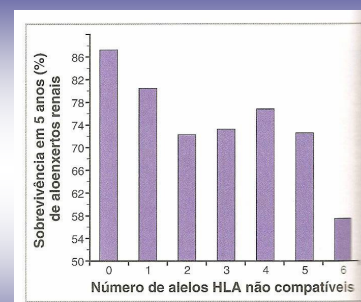
## Prova Cruzada

- Prova cruzada contra LT é contra indicação absoluta para o transplante.
- A presença de anticorpos pode indicar prova cruzada positiva para LB e negativa para LT. No caso de receptores hipersensibilizados, é necessário realizar a prova cruzada contra LT através da citometria de fluxo. Se persistir negativa, o transplante poderá ser realizado. Se positiva, o tx esta contra indicado
- Maior sensibilidade

## Citometria de Fluxo:



## Melhor Mecanismo para evitar Rejeições Tipagem de Tecidos – Compatibilidade de HLA



Metodologia da Tipagem – Reação em Cadeia da Polimerase para detectar resíduos altamente polimórficos em HLA-A, HLA-B, HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ no doador e no receptor

## Mecanismos efetores da rejeição de aloenxertos

- Podem ocorrer três tipos principais de rejeição
  - Hiperaguda
  - Aguda
  - Crônica
- Sinais de perigo:
  - Febre, hipertensão, edema, aumento súbito de peso, mudança de ritmo cardíaco e dor no local do transplante.

## Rejeição Hiperaguda

- Minutos, horas ou poucos dias após a intervenção cirúrgica
- Reação de Anticorpos pré formados
- Sedimentação de eritrócitos/microtrombos nos glomérulos

## Rejeição Hiperaguda

- Função do órgão afetada:
  - Deposição de anticorpos
  - Ativação do complemento
  - Destruição vascular
- Transplantes renais são mais susceptíveis
- Prevenção : Detecção do Ac (Cross-Matching)

## Reação Aguda

- É a mais comum
- Primeiros seis meses após a transplantação
- Mediada por linfócitos T
- Infiltração do Tx e destruição das células que o compõe
- Drogas imunossupressoras: eficazes em conter essa rejeição - inibição da proliferação celular

## Rejeição Crônica

- Função lentamente perdida
- Fibrose/Hipertrofia
  - Coração ⇒ Doença da a. coronária
  - Rins ⇒ Fibrose intersticial
  - Fígado ⇒ Destruição do Epitélio biliar
- Etiologia não muito clara
- Não há tratamento padrão

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)

## Painel de reatividade

- Painel de reatividade contra painel de linfócitos (PRA): usado para avaliar o estado imunológico de pacientes, através da detecção de anticorpos anti-HLA nos pacientes que estão na lista de espera do transplante.
- permite avaliar imunologicamente estes pacientes, facilitando a administração de imunossuppressores.

## Painel de reatividade

- reatividade normal (<10%)
  - reatividade baixa (<20%)
  - reatividade média (<50%)
  - reatividade alta (<80%)
  - reatividade muito alta (>80%)
- Causas de sensibilização : transplante, gestações e transfusões sanguíneas
- O PRA aumenta com o número de transfusões. O PRA que deve ser repetido em 15 dias após a transfusão de papa hemácias
- A preservação do sangue em geladeira por período superior a 7 dias torna o sangue menos imunogênico

## Solicitação de Exames para Transplantes

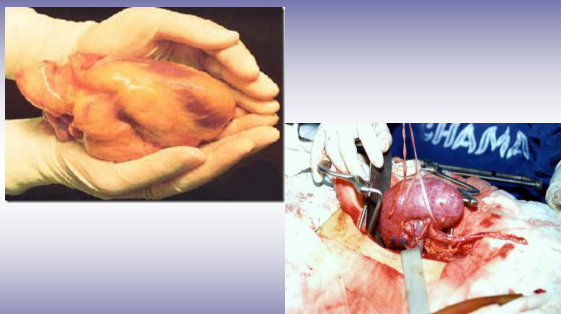
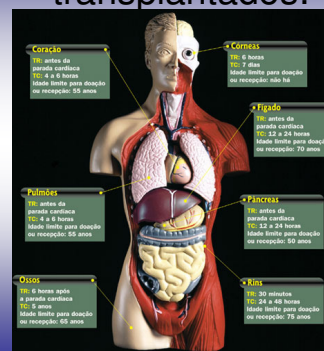
- Compatibilidade ABO
- Avaliação imunogenética pré transplante (tipificação HLA e provas cruzadas)

Quadro 3.6. Exames que devem ser solicitados na avaliação imunogenética para transplantes de órgãos.

EXAMES	REN	CORÇÃO	HEMOS	MEGACÓLON
Provas cruzadas (PC)				
HLA I e II	Sim	Sim*	Sim*	Sim*
HLA I e II	Sim	-	-	-
HLA I e II	Sim	-	-	-
HLA I e II	Sim	-	-	-
HLA I e II	Sim	Sim*	Sim*	Sim*
HLA I e II	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA I, A, B, C, DR	Sim	Sim	Sim	Sim
CAD	-	-	-	-
Prova cruzada por FX	Sim	Sim*	Sim*	-

HLA I e II: teste de reação cruzada a pelo I e II; HL I e II: teste de reação cruzada a pelo I e II; CAD: teste de reação cruzada a pelo I e II; Sim: Sim; Sim\*: Sim com teste de reação cruzada a pelo I e II; -: Não.

## Principais órgãos transplantados:



## Processo de doação de órgãos:

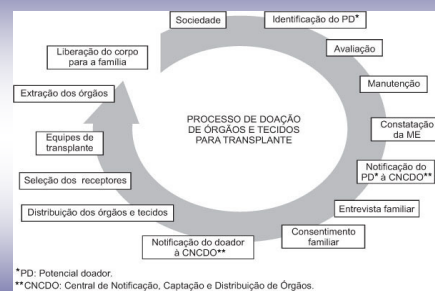


Figura 1 - Etapas do processo de doação de órgãos e tecidos para transplante - São Paulo - 2008

## Quais os tecidos e órgãos podem ser doados?

- Coração, rim, fígado, pulmão, pâncreas, intestino, córnea, medula óssea, pele, valva cardíaca, ossos e esclera ocular.
- Estima-se que um único doador seja capaz de salvar, ou melhorar a qualidade de vida, de pelo menos 25 pessoas – caso todos os seus órgãos sejam doados.

## Transplante de medula óssea.

Transplantes de medula óssea exigem altíssima compatibilidade imunológica entre doador e receptor.



- No caso de irmãos, a chance de sucesso é de uma em três. Quando é preciso encontrar um doador na população em geral, a probabilidade de compatibilidade é de uma em 100.000.

Boa Semana!!!

