

# 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

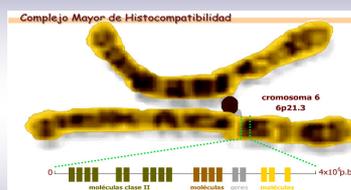
## Tipos de Transplante

### 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



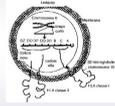
## MHC e HLA

- **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)

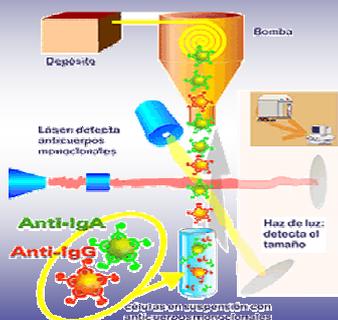
## Prova Cruzada

- 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

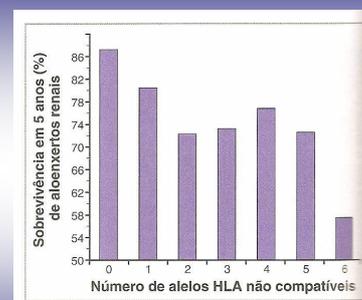
## Prova Cruzada

- 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 imunossupressores.

## 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 análise imunogenética para transplantes de órgãos.

EXAMES	REN	CORÇÃO	HEMOS	MEGACÓLON
Provas cruzadas (PC)				
HLA total	Sim	Sim*	Sim*	Sim*
HLA DQ	Sim	-	-	-
HLA DR	Sim	-	-	-
HLA DP	Sim	-	-	-
HLA B	Sim	Sim*	Sim*	Sim*
HLA C	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA E	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA F	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA G	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA H	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA I	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA J	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA K	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA L	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA M	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA N	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA O	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA P	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA Q	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA R	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA S	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA T	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA U	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA V	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA W	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA X	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA Y	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA Z	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA AZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA BZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA CZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA DZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA ED	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA ER	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA ES	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA ET	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA EZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA FZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA GZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HD	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HI	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA HZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IB	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IC	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA ID	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IE	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IF	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IG	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IH	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA II	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IJ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IK	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IL	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IM	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IN	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IO	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IP	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IQ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IR	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IS	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IT	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IU	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IV	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IW	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IX	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IY	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA IZ	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA JA	Sim	Sim	Sim	Sim
HLA JB	Sim	Sim	Sim	Sim

## 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!!!

