



## **A IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE:** O papel do sistema imune em pacientes pós-transplante<sup>I</sup>

## **TRANSPLANT IMMUNOLOGY:** The Role of the Immune System in Post -Transplant Patients<sup>I</sup>

**Elizabete Fernandes Dias Marinho<sup>II</sup>**  
**Adriano Badotti Grassi<sup>III</sup>**

### **Resumo**

**Objetivo:** Abordar o papel do sistema imune mediante o transplante discorrendo acerca dos componentes desencadeadores da rejeição do enxerto. **Materiais e Métodos:** Revisão sistemática através de busca de artigos nas bases de dados internacionais, Scielo, PubMed, Lilacs e BvSalud, com uso de descritores encontrados no Decs. **Resultados:** A modulação das células T regulatórias no momento do transplante pode ser uma alternativa para a prevenção de rejeição de transplantes. O risco de rejeição pode ser reduzido por meio de pré-avaliação e aplicação racional dos imunossuppressores, para que os pacientes em tal situação possam obter o máximo benefício. **Conclusão:** Para entender as reações de rejeição, aceitação e tolerância aos aloenxertos pode ser melhor compreendida através da monitoração molecular de receptores de transplante renal. Através desse procedimento também é possível o estabelecimento de marcadores que possam aumentar a acurácia diagnóstica para a rejeição.

**Palavras - chave:** Rejeição do enxerto. Antígenos de histocompatibilidade. Transplante de neoplasias. Doadores de tecidos. Transplante.

**Objective:** To address the role of the immune system through transplantation by discussing the triggering components of graft rejection. **Materials and Methods:** Systematic review by searching articles in international databases, Scielo, PubMed, Lilacs and BvSalud, using descriptors found in Decs. **Results:** Modulation of regulatory T cells at the time of transplantation may be an alternative for preventing transplant rejection. The risk of rejection can be reduced by pre-assessment and rational application of immunosuppressants, so that patients in such a situation can derive maximum benefit. **Conclusion:** To understand allograft rejection, acceptance, and tolerance reactions can be better understood through molecular monitoring of kidney transplant recipients. Through this procedure it is also possible to establish markers that can increase the diagnostic accuracy for rejection.

**Key words:** Graft rejection. Histocompatibility antigens. Transplantation of neoplasms. Tissue donors. Transplant.

**Data da aprovação:** 13 de Dezembro 2019.

<sup>I</sup> Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR, ano 2019.

<sup>II</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR. E-mail: lisa\_fer85@outlook.com.

<sup>III</sup> Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida - FESAR. E-mail: abgrassi@gmail.com.

## INTRODUÇÃO

O Brasil é referência mundial em transplantes possuindo o maior sistema público de transplantes do mundo. Cerca de 96% dos procedimentos de todo o País são financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). De forma geral, o Brasil é o 2º maior em número de transplantes, sendo que em primeiro lugar têm-se os EUA. Os pacientes recebem ainda uma assistência integral e isenta de pagamento que inclui exames preparatórios, cirurgia, acompanhamento e medicamentos pós-transplante, pela rede pública de saúde<sup>1</sup>.

No primeiro semestre de 2019 houve um aumento de 0,8% na taxa de potenciais doadores. No entanto houve queda de 2,1% na taxa de efetivação, resultando na diminuição em 1,2% na taxa de doadores efetivos. Com exceção dos transplantes de coração e de pâncreas, as taxas de transplante dos outros órgãos diminuíram além da queda na taxa de doadores efetivos, revelando menor aproveitamento dos órgãos<sup>1</sup>.

Entender os mecanismos utilizados pelo sistema imune é essencial para o sucesso do transplante. Através do estudo imunológico é possível elaborar métodos que contornem a rejeição ou que prolongue a vida útil do enxerto para além do habitual. Este estudo tem como objetivo abordar o papel do sistema imune mediante o transplante discorrendo sobre os componentes desencadeadores da rejeição do enxerto, tendo como hipótese o papel dos linfócitos T como o principal desencadeador do processo<sup>1</sup>.

Na imunologia o termo transplante refere-se à transferência de células ou órgãos de um determinado local para outro. Tal procedimento é utilizado como tratamento para diversas doenças, retirando células de um indivíduo saudável para outro doente. O transplante de órgãos é um procedimento cirúrgico que onde ocorre a reposição de um órgão que pode ser coração, fígado, pâncreas, pulmão, rim, além de tecidos como medula óssea, ossos e córneas, de doador vivo ou falecido<sup>1</sup>.

O sucesso do transplante é determinado pela capacidade do organismo em controlar a resposta imunitária contornando a rejeição. Os principais genes responsáveis por reconhecer os antígenos exteriores ao organismo consiste no complexo de histocompatibilidade maior, o MHC, localizados no braço curto do cromossomo 6. Tais genes são responsáveis pela codificação de várias proteínas da superfície da membrana celular<sup>1</sup>.

Tais proteínas superficiais da membrana celular também podem ser chamadas de aloantígenos ou antígenos de leucócitos humanos (HLA – Human leukocyte antigens) e possuem um polimorfismo elevado que proporciona o reconhecimento de antígenos do próprio organismo (self) e de fora do organismo (non-self). O gene MHC pode ser dividido em duas classes: MCH-I e MHC-II<sup>1</sup>.

A classe I compreende o HLA-A, HLA-B e o HLA-C, sendo encontrados em praticamente todas as células do organismo, reconhecem os antígenos externos inclusive o enxerto proveniente de transplante e são reconhecidos por linfócitos T específico para antígenos, como os citotóxicos ou CD8+. A classe II compreende o HLA-DR, HLA-DP e o HLA-DQ presentes apenas nas células apresentadoras de antígenos (APC) tais como linfócito B, macrófagos e células dendríticas. Possuem papel fundamental na resposta imune inicial a antígenos de tecidos transplantados, pois ao entrarem em contato com antígenos non-self realizam a ativação dos linfócitos Th (helper ou CD4+). Estes, por sua vez, realizam expansão clonal por intermédio de citocinas reguladoras<sup>1</sup>.

A rejeição pode ser demonstrada de maneira clínica sob três perspectivas diferentes: hiperaguda, aguda e crônica. Porém, existem sinais em comum que incluem febre, hipertensão, edemas, aumento súbito de peso, mudanças no ritmo cardíaco, falta de ar e sensibilidade no local do transplante<sup>2</sup>.

A rejeição hiperaguda ocorre após o transplante, ocasionada pela reação dos anticorpos IgG contra a classe HLA-I do órgão transplantado. O órgão perde sua função devido a deposição de anticorpos, ativação do sistema complemento e a destruição vascular. O tipo de transplante mais susceptível a este tipo de rejeição é o renal, porém pode ser contornada com a detecção de anticorpos durante a prova cruzada simples pré-transplante<sup>3</sup>. A rejeição mais comum é a aguda que ocorre frequentemente nos primeiros seis meses após o transplante. Passado esse período o organismo inicia a adaptação ao novo órgão tornando a rejeição menos provável. Essa rejeição é mediada por linfócitos T, que se infiltram no tecido sofrendo expansão clonal ocasionando a destruição do enxerto<sup>3</sup>.

Por fim, a rejeição crônica ocorre quando a função do órgão se deteriora progressivamente ao longo do tempo, observando-se histologicamente hipertrofia e fibrose. Todo transplante está sujeito a esta rejeição, porém cada um possui características clínicas e fisiológicas<sup>2</sup>.

A terapia de imunossupressão objetiva a prevenção do reconhecimento dos antígenos do órgão transplantado como non-self e a sua subsequente destruição pelo sistema imune. Usa-se mais comumente quatro grupos de terapias imunossupressoras gerais: os antimetabólitos, corticosteróides, metabólitos fúngicos e radiação X. Existem, no entanto, outros tratamentos específicos tais como o uso de anticorpos monoclonais e o bloqueio dos sinais co-estimulantes de linfócitos específicos<sup>2</sup>.

Estas últimas terapias por serem mais específicas não comprometem de forma destrutiva a imunidade do paciente. Sendo assim, o ideal seria um imunossupressor específico para o antígeno, o que reduziria a resposta imune aos aloantígenos do transplante, ao mesmo tempo, preservando a capacidade de resposta a outros antígenos<sup>2</sup>.

Trata-se de uma classe de fármacos utilizada na imunossupressão crônica. Os principais são azatioprina e micofenolato. O primeiro é um potente inibidor mitótico administrado normalmente antes e depois do transplante. Sua ação gera a diminuição da proliferação dos linfócitos T em resposta aos aloantígenos, sendo assim, sua ação ocorre durante a fase S do ciclo celular<sup>4</sup>.

As células realizam a conversão da azatioprina em marcaptopurina inibindo a produção de adenosina monofosfato (AMP) e guanina monofosfato (GMP), atrasando a proliferação celular. Outros fármacos semelhantes são metotrexate, ciclofosfamida que atua diretamente na cadeia de DNA. No entanto, esses inibidores agem em todas as células de divisão rápida, podendo ocasionar reações deletérias ao impedir a divisão de outras células funcionais<sup>4</sup>.

O micofenolato age convertendo de maneira rápida o ácido micofenólico, sendo um inibidor reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMP) em GMP. Tal inibição faz diminuir a quantidade de guanosina trifosfato (GTP) disponível para a célula impedindo a proliferação de linfócitos. Em diversos locais esse fármaco é usado como substituto para a azatioprina como antimetabólito primário. O principal problema relacionado aos antimetabólitos diz respeito a supressão da medula óssea e o aumento do risco de o transplante ser maligno<sup>4</sup>.

Os corticosteroides constituem agentes anti-inflamatórios possuindo efeitos de acordo com o nível da resposta imunitária. Esse fármaco bloqueia a produção de IL-1 pelas APC, sendo utilizado em conjunto com um inibidor mitótico a fim de prevenir a rejeição aguda. Os efeitos adversos incluem hipertensão, hiperlipidemia, úlceras, diabetes, obesidade, cataratas e susceptibilidade às infecções. A maioria dos pacientes possuem prescrições de doses baixas de corticosteróides, sendo que já existem métodos que eliminam seu uso<sup>5</sup>.

Os metabólitos fúngicos derivam-se de fungos, sendo os fármacos mais comuns a ciclosporina e tacrolimus. A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico produzido por um fungo *Beauveria nivea*, e o tacrolimus é um antibiótico isolado a partir de *Streptomyces tsukubaensis*, encontrado no Japão. Possuem mecanismo de ação semelhante impedindo a cascata de eventos dependentes do cálcio que se segue à ligação do antígeno com o receptor do linfócito T. Ambos se ligam a proteínas no citosol, a ciclosporina liga-se ciclofilina e o tacrolimus à FK-binding protein (FK-BP). Após a ligação forma-se o complexo calcineurina inativo, prevenindo a transcrição do gene IL-2<sup>5</sup>.

Ambas as drogas possuem perfil tóxico semelhante, sendo o principal efeito adverso a nefrotoxicidade, pois diminuem o fluxo sanguíneo renal provocando a hipertensão, retenção de fluidos e acidose do tubo renal distal e disfunção renal. Há dois tipos de disfunção renal que podem ser decorrentes da terapia com ciclosporina e tacrolimus. A toxicidade funcional é reversível e tratada com a suspensão do fármaco ou redução da sua dose. A nefrotoxicidade crônica é caracterizada pela fibrose intersticial e hialinose arteriolar<sup>5</sup>.

Os dois fármacos também podem afetar o sistema nervoso ocasionando tremores e convulsões. A monitorização da rotina dos níveis toxicidade do soro é requerida quando há utilização de inibidores de calcineurina. Para a ciclosporina os níveis sanguíneos mais apropriados estão entre 100 a 200 ng/mL. Para tacrolimus o método mais eficaz para prevenir a rejeição e níveis tóxicos é manter os níveis entre 5 e 15 ng/mL durante 12 horas, porém essa administração pode variar com o tipo de transplante<sup>5</sup>. Sendo assim o objetivo do estudo é abordar o papel do sistema imune mediante o transplante discorrendo acerca dos componentes desencadeadores da rejeição do enxerto.

## METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura com os seguintes critérios de inclusão: (1) artigos disponibilizados na íntegra; (2) idioma português e inglês; (3) artigos relacionados a imunologia dos transplantes. Excluiu-se teses, dissertações, notas prévias e editoriais. A busca foi realizada através da Biblioteca Virtual de Saúde nas seguintes bases de dados eletrônicas: Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS; National Library of Medicine – MEDLINE; Scientific Electronic Library Online - SciELO e PubMed utilizando os seguintes descritores: Rejeição do enxerto, Antígenos de histocompatibilidade, Transplante de neoplasias, Doadores de tecidos e transplante. Realizou-se a seleção dos artigos pela leitura do título eliminando os que não estava adequado ao tema proposto totalizando no final 30 artigos para serem analisados. Através da leitura do resumo dos 30 artigos foram identificados 19 artigos para serem estudados. Nestes últimos realizou-se a leitura crítica na íntegra onde foi possível selecionar 11 artigos para serem estudados.

## RESULTADOS

Foi descoberta uma proteína denominada Tim-3, que se apresenta apenas na superfície de linfócitos com o fenótipo Th1, cuja função é inibir a resposta imune. Tal proteína pode ter importantes implicações no transplante de órgãos, no âmbito da investigação de processos imunes e à indução de tolerância imunológica. Renesto e cols. em um estudo experimental demonstraram que a molécula Tim-3 estava expressa em células na urina de pacientes com rejeição aguda em proporção de quase 428 vezes maior do que em pacientes sem rejeição aguda, com uma sensibilidade superior a 97%.

Os linfócitos T possuem elevada sensibilidade aos Raios-x, sendo que a irradiação das células por esse tipo de raio ocasiona a destruição delas. Geralmente, antes de alguns tipos de transplante, realiza-se a irradiação com Raios-x dos nódulos linfáticos, do timo e baço, a fim

de eliminar os linfócitos do receptor. Após isso, o paciente encontra-se em estado imunossuprimido, não rejeitando com tanta facilidade o novo órgão ou tecido<sup>5</sup>.

As terapias disponíveis incluem a gama-globulina antitimócito do anticorpo policlonal (ATGAM) e os anticorpos monoclonais OKT3, daclizumab e basiliximab. Os anticorpos policlonais são anticorpos do tecido linfático humano desenvolvidos em outros animais. São produzidos a partir de hibridomas de linhagem celulares. Os anticorpos anteriormente citados possuem ação efetiva na prevenção de rejeição aguda devido sua ligação com receptor IL-2<sup>6</sup>.

O ATGAM e o OKT3 reduzem de forma rápida o número de linfócitos T por meio da morte celular mediada por anticorpos ou sequestro. A diferença consiste na especificidade dos anticorpos em relação aos antígenos. Devido aos seus efeitos profundos no sistema imunitário é recomendado o uso por curtos períodos. A aplicação intravenosa ocasiona um sintoma febril conhecido como síndrome de libertação de citocinas. Já os anticorpos humanos produzidos em outros animais não causam tais sintomas<sup>6</sup>.

Em alguns casos o transplante ocorre sem que seja necessário o uso de medidas imunossupressoras. É o caso de tecidos isentos de aloantígenos como cartilagens e válvulas coronárias. Há casos também que o transplante ocorre em sítios privilegiados que estão sequestrados da vigilância do sistema imune. Pode haver exposição prévia aos antígenos induzindo tolerância em vez de sensibilização<sup>6</sup>.

Os sítios em que ocorre o sequestro imunitário consiste em locais com ausência de vasos linfáticos e algumas vezes, de vasos sanguíneos. Os locais são: câmara anterior do olho, córnea, útero, cérebro e testículos. Como consequência desse "isolamento" os aloantígenos não são capazes de sensibilizar os linfócitos do receptor<sup>6</sup>.

Os linfócitos T podem ser classificados em subpopulações especializadas. Os progenitores dos linfócitos T originados da medula óssea adentram no timo como células CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, seguindo um processo de maturação que passa por vários estágios prévios até que a célula passe a expressar o receptor específico. Dois tipos de receptores podem ser usados: TCRgd ou TCRab. Este último aparece em um estágio designado de duplamente positivo, dada a co-expressão das proteínas de superfície CD4 e CD8<sup>7</sup>.

O alorreconhecimento consiste no processo de reconhecimento de antígenos transplantados podendo ocorrer por duas vias diferentes. A via indireta necessita de uma célula APC para processar o antígeno e apresentá-lo ao CD4<sup>+</sup>. A interação entre essas duas células ocorre de maneira altamente complexa que ativa outras vias de sinalização celular. Essa apresentação, no entanto, não é suficiente para ativar por completo os linfócitos T. É preciso um segundo sinal, independente do antígeno, que pode ser provido por moléculas acessórias como a B7, moléculas de adesão intercelular (ICAMs) ou o ligando CD48<sup>7</sup>.

Após o reconhecimento ocorre uma cascata de eventos a nível celular. A cinase proteica é uma enzima que fosforila várias proteínas ocasionando a liberação de cálcio intracelular ionizado. Este liga-se a uma proteína reguladora dependente de cálcio denominada calmodulina, formando um complexo que ativará outras fosfatases, em especial a calcineurina. Tal proteína auxilia na ativação da transcrição do gene da IL-2 desfosforilando o fator nuclear de linfócito T ativos (NFAT). Este último, desfosforilado, migra do citoplasma para o núcleo aderindo-se a locais promotores induzindo a produção de citocinas que ativaram outros linfócitos T, ocasionando a destruição do tecido transplantado<sup>7</sup>.

Após serem ativos os linfócitos CD4<sup>+</sup> produzem uma importante citocina, a interleucina-2 (IL-2) que funciona como sinalizador para outros CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, além de promover a expansão clonal de linfócitos T, conduzindo a resposta imune. Além desta, outras citocinas são produzidas como o interferon gama e outra variedade de interleucinas<sup>7</sup>.

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a importância dos linfócitos inatos (LI) como reguladores das respostas das células epiteliais a dano tecidual e subsequente desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) tornou-se aparente. Os LI são células terminalmente diferenciadas de origem linfóide que se diferenciam de progenitores linfóides comuns por expressar os fatores de transcrição fator nuclear, regulado pela interleucina 3 (LEONIE et al, 2019). Embora a ILC não expresse receptores a antígenos específicos, possuem a capacidade de ativar citocinas inflamatórias nos órgãos periféricos e exibir perfis específicos de citocinas semelhante aos das células T ativadas. Baseado em descobertas recentes, através da análise de danos teciduais in vivo, concluiu-se o LI é o principal responsável de proteger a barreira epitelial do hospedeiro em relação a quimioterapia<sup>2</sup>.

Strehlau et al, definiram em 1997 a existência de uma variedade de células que se envolvem na reação de rejeição, como macrófagos, leucócitos, células T citotóxicas (CD8+) e auxiliares (CD4+), plasmócitos, e diversas outras. Tais células são mediadoras de uma cascata de eventos que, se não for modificada por agentes imunossupressores ou mecanismos naturais, resultará na destruição do enxerto. Concluíram ainda que devido a essa mediação qualquer uma das moléculas envolvidas na cascata pode ser utilizada como potencial marcador molecular da resposta imune ao aloenxerto.

## CONCLUSÃO

Para entender as reações de rejeição, aceitação e tolerância aos aloenxertos pode ser melhor compreendida através da monitoração molecular de receptores de transplante renal. Através desse procedimento também é possível o estabelecimento de marcadores que possam aumentar a acurácia diagnóstica para a rejeição. É necessário considerar os polimorfismos genéticos entre os indivíduos no que diz respeito à expressão dos genes envolvidos na resposta aos enxertos em relação aos seus níveis de expressão. A proteômica é um método mais recente que se aplica no estudo da resposta imune aos transplantes com um enorme potencial para aplicabilidade física com as vantagens de que as proteínas constituem os produtos da translação gênica. Além disso, é aplicável em fluídos biológicos.

## REFERÊNCIAS

1. ALVES, CRÉSIO; MEYER, ISADORA; TORALLES, MARIA BETANIA PEREIRA; SANTIAGO, MITTERMAYER BARRETO. **Major histocompatibility complex: its role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases**. RBPS 2006; 19 (3): 155-163
2. LEONIE NAEIJE, AMINA KARIMINIA , SAYEH ABDOSSAMADI , SHIMA AZAD POUR , PETER SUBRT , BORIS KUZELJEVIC , MICHAEL A. IRVINE , IRWIN WALKER, KIRK R. SCHULTZ. **ATG prophylaxis Induces A Decrease in Na<sup>+</sup>ive Th cells to Inhibit the Onset of Chronic GvHD (cGvHD): Results from the Canadian BMT Group (CBMTG) 0801 study**, Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2019.
3. CAMILLERI B, BRIDSON JM, SHARMA A, HALAWA A. **From chronic kidney disease to kidney transplantation: the impact of obesity and its treatment modalities**. Transplant Rev (Orlando). 2016 Oct;30(4):203–11.
4. LU JL, KALANTAR-ZADEH K, MA JZ, QUARLES LD, KOVESDY CP. **Association of body mass index with outcomes in patients with CKD**. J Am Soc Nephrol. 2014 Sep;25(9):2088–96.
5. JIAKE HE; YANG YU; CHENGLONG YIN; HAILANG LIU; HUA ZOU; JINGSHENG MA; WENTAO YANG; YE LIU; LIN ZHONG; XIJING CHEN. **Clinically significant**

**drug-drug interaction between tacrolimus and fluconazole in stable renal transplant recipient and literature review.** J Clin Pharm Ther. 2019;00:1–6.

6. XIANG DM, SONG XZ, ZHOU ZM, LIU Y, DAI XY, HUANG XL, et al. **Chronic kidney disease promotes chronic inflammation in visceral white adipose tissue.** Am J Physiol Renal Physiol. 2017 Apr;312(4):F689–701.

7. DE JONGE H, DE LOOR H, VERBEKE K, VANRENTERGHEM Y, KUYPERS DR. **In vivo CYP3A4 activity, CYP3A5 genotype, and hematocrit predict tacrolimus dose requirements and clearance in renal transplant patients.** Clin Pharmacol Ther. 2012;92:366-375.