

MECANISMOS IMUNES DOS TRANSPLANTES: A IMPORTÂNCIA DO ANTÍGENO LEUCOCITÁRIO HUMANO (HLA) E DOS TESTES DE HISTOCOMPATIBILIDADE

LORENNA GOUVEIA LOPES; RENATA BARBOSA DE ANDRADE; RAMON GONÇALVES BRAZ; JOELMA RODRIGUES DE SOUZA

RESUMO

Os avanços tecnológicos de biologia molecular e de genética permitiram uma melhor compreensão dos mecanismos imunitários associados à rejeição de transplantes, através do entendimento de como o sistema imune reage frente aos antígenos alogênicos que até então eram desconhecidos; ou ainda como a presença de anticorpos específicos para aquele antígeno estranho pode influenciar um resultado negativo sobre o enxerto. O conhecimento acerca do vínculo entre as incompatibilidades antigênicas herdadas entre o receptor e o doador e o sucesso dos transplantes vem sendo amplamente estudado. Um dos principais fatores que afetam o êxito do procedimento é a avaliação das moléculas de antígeno leucocitário humano (HLA) e da presença de aloanticorpos anti-HLA. Dessa maneira, o presente estudo visa descrever os mecanismos imunes humoral e celular que medeiam a rejeição de transplantes alogênicos e reconhecer a importância de testes de histocompatibilidade para o desfecho positivo do transplante. O delineamento da pesquisa se baseou na investigação bibliográfica na base de dados PubMed e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), contemplando artigos que abordavam o tema e os objetivos do estudo. Logo, em função dos crescentes estudos na área, pode-se averiguar que novos alelos determinantes do HLA vêm sendo descobertos, promovendo uma grande quantidade de proteínas distintas traduzidas e, dessa forma, se conclui que o antígeno do MHC humano possui um surpreendente polimorfismo, que complexifica a busca por doadores compatíveis com o paciente que necessita de um transplante. Apesar disso, há progressos consideráveis no campo da avaliação da correspondência do HLA, que busca as incompatibilidades ao nível do epítipo, capaz de avaliar de forma eficiente os riscos imunológicos. Assim, novas estratégias buscando o desenvolvimento de parâmetros imunossuppressores e tolerantes têm sido desenvolvidas melhorando o desfecho dos transplantes de órgãos e tecidos.

Palavras-chave: MHC humano; Resposta Imune; Rejeição de enxerto; Pannel de anticorpos reativos; Prova Cruzada.

ABSTRACT

Technological advances in molecular biology and genetics have allowed a better understanding of the immune mechanisms associated with transplant rejection, through the understanding of how the immune system reacts to allogeneic antigens that were hitherto unknown; or even how the presence of specific antibodies to that foreign antigen can influence a negative result on the graft. Knowledge about the link between inherited antigenic incompatibilities between recipient and donor and the success of transplants has been widely studied. One of the main factors that affect the success of the procedure is the evaluation of human leukocyte antigen (HLA) molecules and the presence of anti-HLA alloantibodies. Thus, the present study aims to describe the humoral and cellular immune mechanisms that mediate allogeneic transplant rejection and recognize the importance of histocompatibility

tests for the positive outcome of the transplant. The research design was based on bibliographic research in the PubMed database and in the Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), including articles that addressed the theme and objectives of the study. Therefore, due to the increasing studies in the area, it can be verified that new HLA determinant alleles have been discovered, promoting a large amount of different translated proteins and, thus, it is concluded that the human MHC antigen has a surprising polymorphism, that complicates the search for donors compatible with the patient who needs a transplant. Despite this, considerable progress has been made in the field of HLA match assessment, which looks for incompatibilities at the epitope level, capable of efficiently assessing immunological risks. Thus, new strategies seeking the development of immunosuppressive and tolerant parameters have been developed to improve the outcome of organ and tissue transplants.

Key Words: Human MHC; Immune response; Graft rejection; Panel of reactive antibodies; CrossMatch.

INTRODUÇÃO

As moléculas de antígenos leucocitários humano (HLA) são o complexo de histocompatibilidade (MHC) na espécie humana. Os MHC de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) encontram-se expressos em praticamente todas as células nucleadas, já os MHC de classe II (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ) se localizam na superfície de células apresentadoras de antígenos (APC's), como os linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. São responsáveis por apresentar aos linfócitos T peptídeos antigênicos e assim, contribuirão com a resposta imune celular. Em acréscimo, esses antígenos estão relacionados com o princípio da rejeição de enxertos (W. PETERSDORF, 2017).

A pesquisa e os avanços clínicos permitiram a compreensão do vínculo entre as incompatibilidades entre os HLA do doador e do receptor e o risco aumentado de rejeição, perda tardia do enxerto, e, em casos mais graves, morte do paciente transplantado (ARGANI, 2019). Dessa maneira, o propósito do trabalho é buscar descrever os mecanismos imunes humoral e celular que medeiam a rejeição de transplantes alogênicos e reconhecer a importância dos testes de histocompatibilidade para o êxito dos transplantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por um levantamento bibliográfico, através das bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A busca se deu pelo cruzamento dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês "Transplant" e "Antigens HLA" usando o operador booleano "AND". Foram incluídos textos completos e gratuitos em português e em inglês, publicados nos últimos 10 anos. Encontrou-se 2.594 resultados no PubMed e 3.400 no BVS. Foram selecionados os artigos de melhor adequação ao tema e aos objetivos propostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rejeição do enxerto tem sido a principal barreira para o sucesso do transplante de órgãos, envolvendo o reconhecimento de antígenos nos tecidos do enxerto, que induzem resposta imune celular e humoral e subsequente destruição do órgão transplantado. Os

mecanismos imunes que participam do processo de rejeição de transplantes estão ancorados na ativação de linfócitos T alorreativos, de componentes inflamatórios, do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, receptores, moléculas de adesão (GARCIA,2015).

A estimulação das células T de forma direta ocorre através do reconhecimento do HLA alogênico presente na APC do enxerto; os linfócitos TCD8+ alorreativos ativados se diferenciam em LT citotóxicos e lesionam as células nucleadas do tecido transplantado que expressam as moléculas alogênicas MHC da classe I. Já a estimulação de forma indireta, está relacionado ao reconhecimento de peptídeos processados da molécula de HLA alogênico, porém apresentados pelo MHC próprio. Além disso, outro fator associado à sobrevida do enxerto é o padrão imunológico dos envolvidos, caracterizado principalmente pela presença de aloanticorpos anti-HLA (AloAc) de classe I e II, que pode estar associada a uma rejeição tardia do enxerto.

Os antígenos leucocitários humanos, localizados no cromossomo 6, possuem grande polimorfismo com distribuição de haplótipos e alelos com notável variabilidade na população mundial. Tal situação complexifica o reconhecimento de sujeitos com compatibilidade genética no HLA e, conseqüentemente, a taxa de enxertos bem sucedidos. Existem genes polimórficos do MHC de classe I (HLA A, B, C), de classe II (HLA DR, DQ, DP), que possuem maior relevância para os transplantes (Tabela 1), e de classe III, o qual codifica as proteínas do sistema complemento (OLIVEIRA, 2014).

Tabela 1. Número de alelos, proteínas e alelos nulos nos loci HLA-A, -B, -C, - DRB1 e DQB1.

Genes	HLA Classe I			HLA Classe II	
	A	B	C	D RB1	D QB1
Alelos	7.354	8 .756	7 .307	3 .094	2 193
Proteínas	4226	5 .287	4 .042	2 .107	1 .386
Alelos nulos	36 9	3 02	3 13	1 03	9 6

Com os avanços tecnológicos e incremento dos estudos em imunogenética, novos alelos vêm sendo descobertos, implicando na catalogação de tradução de proteínas distintas entre si que podem ocasionar uma resposta imune no receptor. (ROBINSON,et al 2015). Além de possibilitar a testagens para correspondência de HLA ao nível do epítipo para avaliação do risco imunológico, sendo crucial para prevenir sensibilizações e selecionar possíveis doadores com maior taxa de sucesso no transplante (OLIVEIRA, 2014).

A tipagem do HLA utiliza métodos de sorologia ou da biologia molecular, busca identificar antígenos ou genes herdados e expressos nas células do receptor e os anticorpos já presentes no paciente contra antígenos HLA específicos que impossibilitaram um transplante bem sucedido. Também é realizado a Prova Cruzada (Crossmatch), o pré-transplante e o teste de reatividade painel de anticorpos reativos (PRA - Panel Reactive Antibody), que tem como objetivo verificar se o receptor possui ou se desenvolveu algum anticorpo anti-HLA com potencial de reação contra o tecido do doador e determinante para o risco de rejeição hiperaguda após o transplante.

Tendo em vista esse cenário, a avaliação da compatibilidade do HLA entre o doador e o receptor é imprescindível. Sendo necessário a realização de testes de histocompatibilidade em busca de correspondências adequadas que garantam a maior taxa de desfechos positivos dos transplantes e diminua as chances do indivíduo desenvolver uma rejeição ou a doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), na qual células do enxerto reagem contra o organismo do hospedeiro (CASSIANO, 2017) durante o transplante de medula óssea. A fisiopatogenia da GVHD é multifatorial, associada às incompatibilidades entre o doador e o receptor, como idade, presença de infecção por CMV, sexo, grupo ABO, doença neoplásica refratária, receptores KIR. As células T do doador são as principais atuantes na patogênese da doença, através de uma resposta linfocítica dirigida aos tecidos do paciente transplantados, considerados estranhos, promovendo uma resposta imune mediada pela interação entre as imunidades adaptativa e inata (ABUD,2019).

CONCLUSÃO

A presença de epítomos do antígeno HLA não compatíveis entre o receptor e o doador pode induzir, em maior ou menor grau, a depender da taxa de discrepância, uma resposta inflamatória através da ativação de linfócitos alorreativos, pela via direta ou pela via indireta, com influência direta no desfecho do transplante. Existe ainda, uma associação entre a presença de aloanticorpos anti-HLA específicos que, caso haja os antígenos em questão, pode estar associada a rejeição do enxerto de forma tardia. Além disso, com possibilidade do desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD).

Assim, o entendimento dos mecanismos moleculares implicados no reconhecimento do produto dos alelos HLA podem favorecer o encontro de estratégias terapêuticas

supressoras e imunotolerantes que possibilitam a redução da morbimortalidade associada aos transplantes.

REFERÊNCIAS (ABNT NBR 6023:2018)

ABUD, Tulio Batista. Doença do Enxerto-versus-hospedeiro ocular: Revisão. Rev. bras.oftalmol. 78 (1), 2019.

ANTHONY NOLAN RESEARCH INSTITUTE. Números de Alelos HLA. Disponível em: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>. Atribuído em dezembro de 2021. Acesso em: 3 mar. 2022.

ARGANI H. Anti-HLA Antibody: The Role of Epitopes in Organ Transplantation. Experimental and clinical transplantation. Official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 17 fev. 2019.

CASSIANO, Ana. Avaliação do perfil de anticorpos dos pacientes com prova cruzada positiva no hemocentro de Ribeirão Preto. Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.
GARCIA SOUSA, ISABEL. Linfócitos T: uma análise do perfil diferencial da expressão gênica na imunorregulação. Universidade de Brasília Faculdade de Medicina, 2015.

ROBINSON J, Halliwell JA, Hayhurst JH, Flicek P, Parham P, Marsh SGE: O banco de dados IPD e IMGT/HLA: bancos de dados de variantes de alelos. Pesquisa de Ácidos Nucleicos. 2015

OLIVEIRA, Raquel. Antígenos leucocitários humanos (HLA) na avaliação imunológica para a seleção de receptor-doador para transplantes. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2014.

W. PETERSDORF, Effie. In celebration of Ruggero Ceppellini: HLA in transplantation. HLA. 2017.