

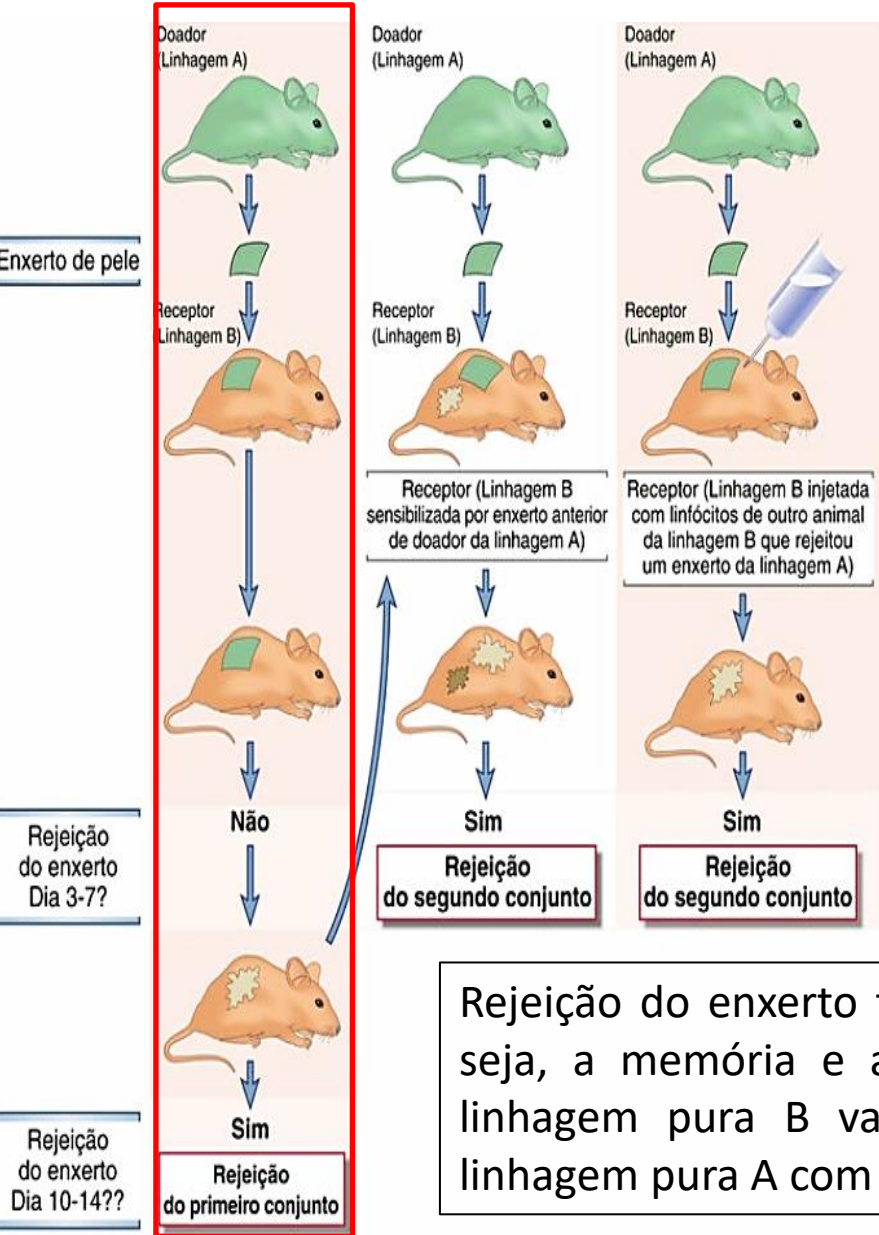
IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE

Prof. Uderlei

IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE

- O transplante de células ou tecidos de um indivíduo para outro indivíduo geneticamente não idêntico leva invariavelmente à rejeição do transplante devido a uma resposta imunológica adaptativa.

Rejeição do primeiro e segundo conjunto de enxertos



Rejeição do enxerto faz parte da resposta imunológica adaptativa, ou seja, a memória e a mediação por linfócitos. Um camundongo de linhagem pura B vai rejeitar um enxerto de um camundongo de linhagem pura A com uma cinética de primeiro conjunto

IMUNOLOGIA DO TRANSPLANTE

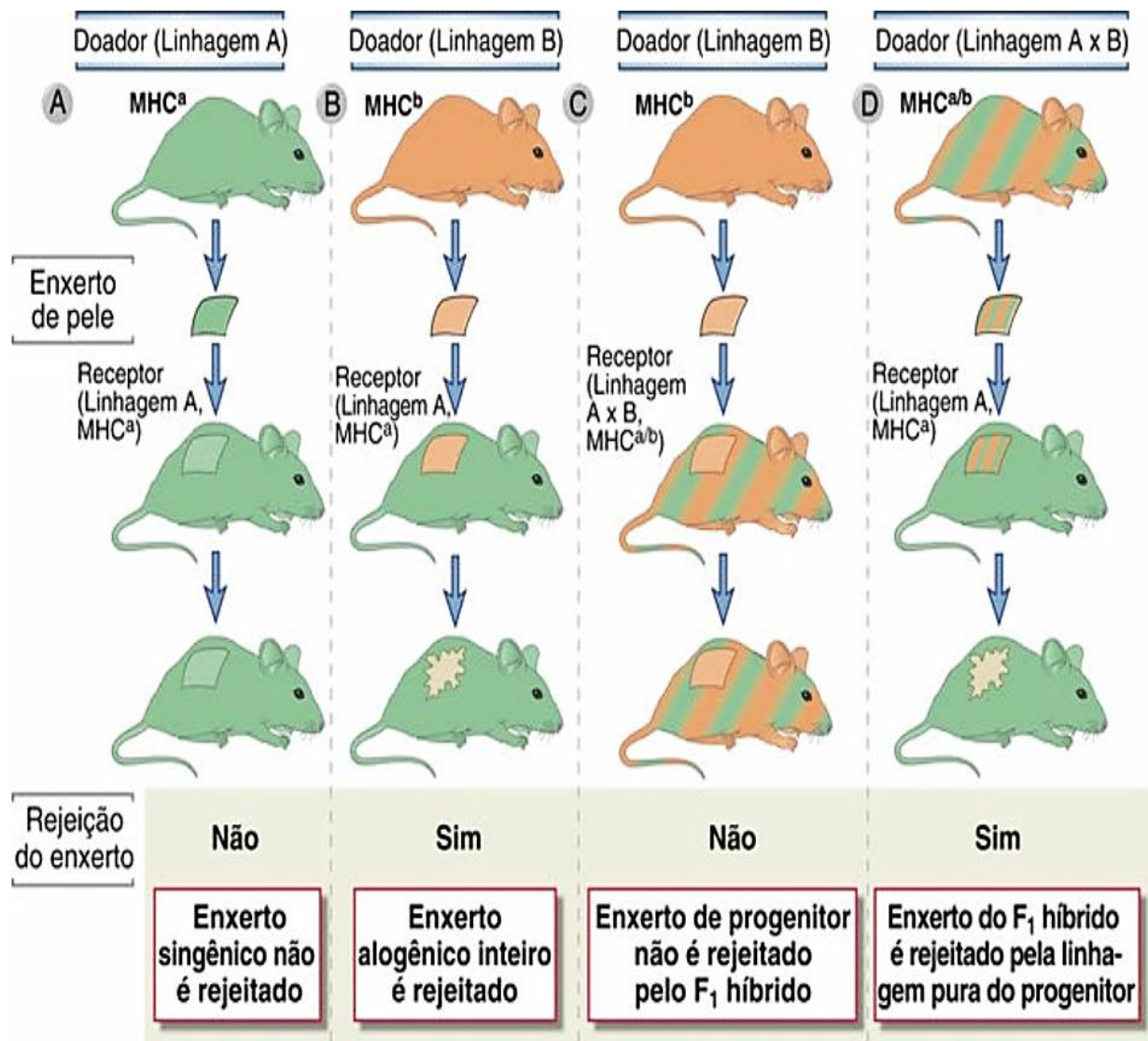
Enxerto autólogo: É um enxerto transplantado de um indivíduo para ele mesmo.

Enxerto singênico: transplantado entre dois indivíduos geneticamente idênticos.

Enxerto alogênico: O aloenxerto é transplantado entre dois indivíduos geneticamente diferentes da mesma espécie.

Enxerto xenogênico: O xenoenxerto é transplantado entre indivíduos de espécies diferentes.

As moléculas reconhecidas como estranhas em enxertos são chamadas de **aloantígenos** e aquelas dos xenoenxertos são chamadas **xenoantígenos**.



Aloantígenos

Os antígenos que estimulam a resposta imunológica adaptativa contra aloenxertos são proteínas de histocompatibilidade (MHC), codificadas por genes polimórficos que diferem entre os indivíduos (HLA)

Aloantígenos

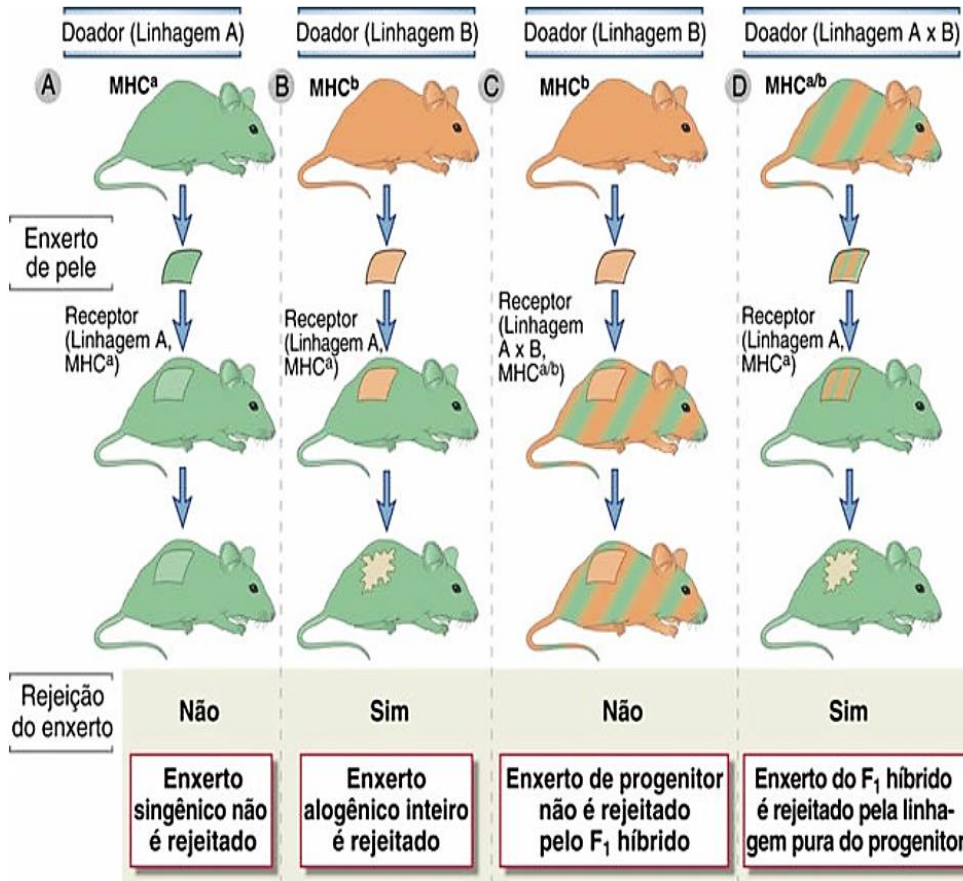
Os alelos do MHC herdados de ambos os pais são expressos de modo codominante na pele de uma prole A x B (cor verde e cor laranja)

A) Enxertos singênicos não são rejeitados.

B) Os aloenxertos são sempre rejeitados

C) Enxertos de um progenitor A ou B não serão rejeitados por um descendente (A x B) F1

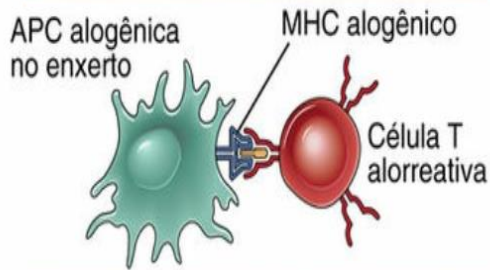
D) os enxertos dos descendentes serão rejeitados por qualquer dos progenitores



Os produtos do gene do MHC são responsáveis pela rejeição do enxerto; somente se eles expressam um tipo de MHC (verde ou laranja), que não é expresso pelo camundongo receptor

RECONHECIMENTO DE ALOANTÍGENOS PELAS CÉLULAS T

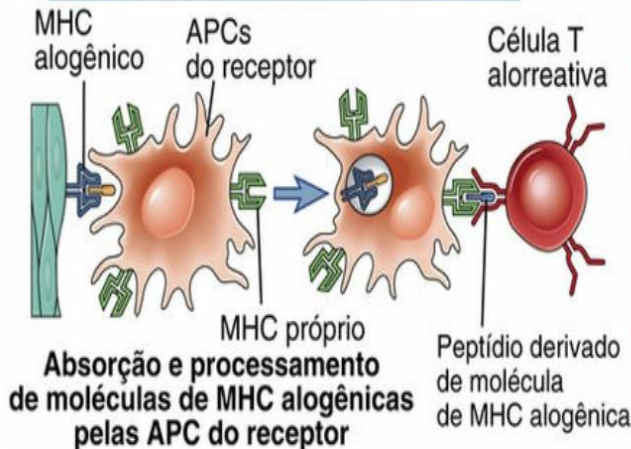
A Reconhecimento direto do aloantígeno



A célula T reconhece moléculas de MHC alógenas não processadas nas APC do enxerto

A, reconhecimento direto do aloantígeno os LT se ligam diretamente a uma molécula alógena do MHC intacta em uma APC de um enxerto (doador).

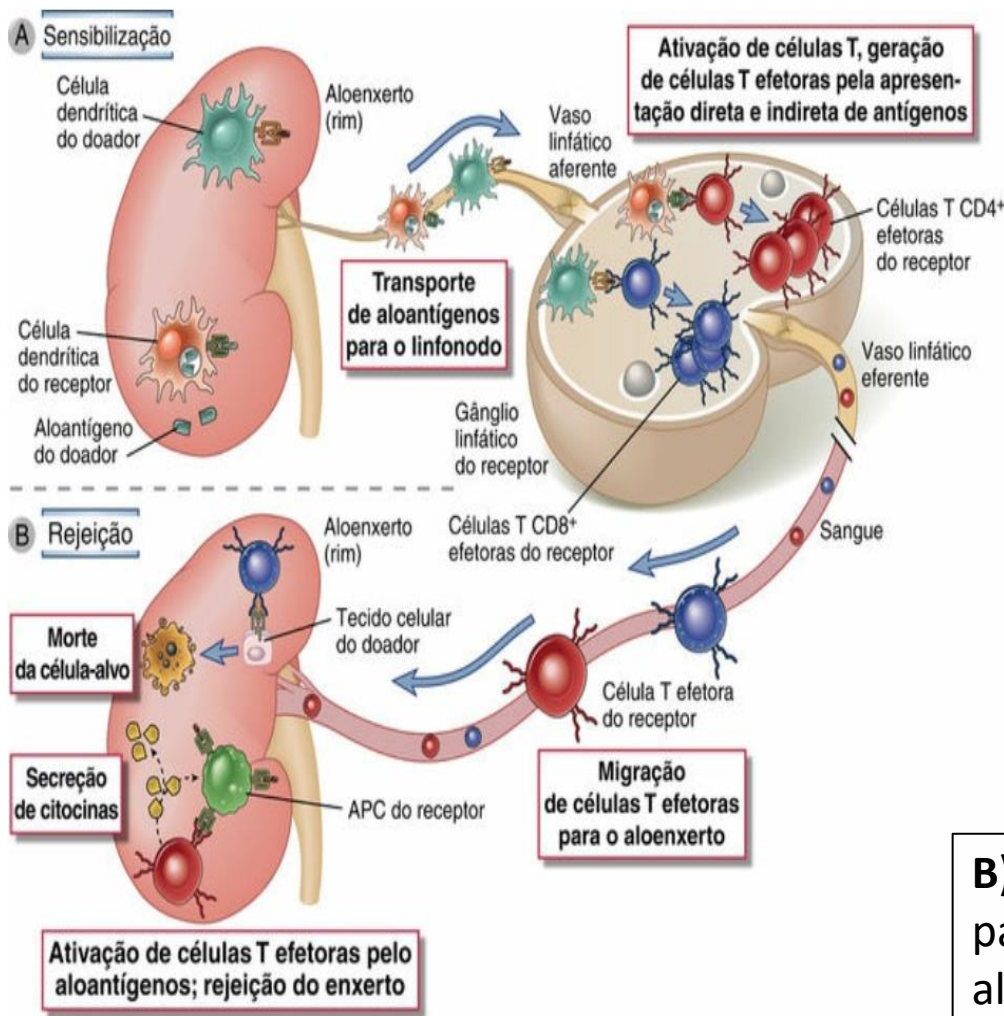
B Apresentação indireta o aloantígenos



Apresentação do peptídeo processado de moléculas de MHC alógenas ligadas a moléculas de MHC próprias

B, reconhecimento indireto dos aloantígenos as moléculas do MHC de células do enxerto são capturadas e processadas pelas APCs e os fragmentos peptídicos do MHC são apresentados pelas moléculas próprias do MHC do receptor.

FUNÇÕES ATIVADORAS E EFETORAS DOS LINFÓCITOS T ALORREATIVOS



A) alorreconhecimento direto: as células dendríticas do doador migram para tecidos linfoides secundários, onde apresentam as moléculas de MHC alogênicas para as células T do hospedeiro.

alorreconhecimento indireto: as células dendríticas do receptor entram no aloenxerto e transportam as proteínas do MHC do doador para os tecidos linfoides secundários.

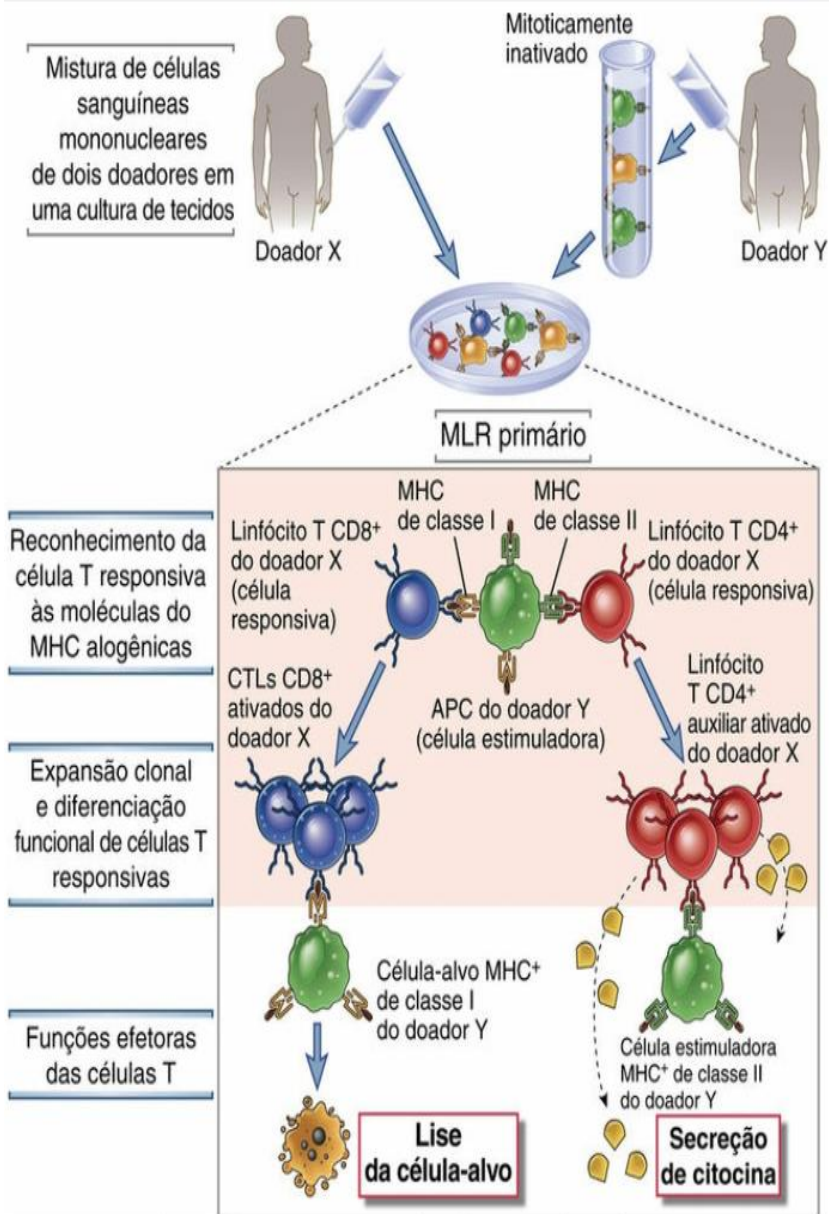
Em ambos os casos, as células T tornam-se ativadas e diferenciam-se em células efetoras.

B) as células T efetoras alorreativas migram para o enxerto, tornam-se reativado por aloantígenos e medeiam os danos.

RECONHECIMENTO DE ALOANTÍGENOS PELAS CÉLULAS T

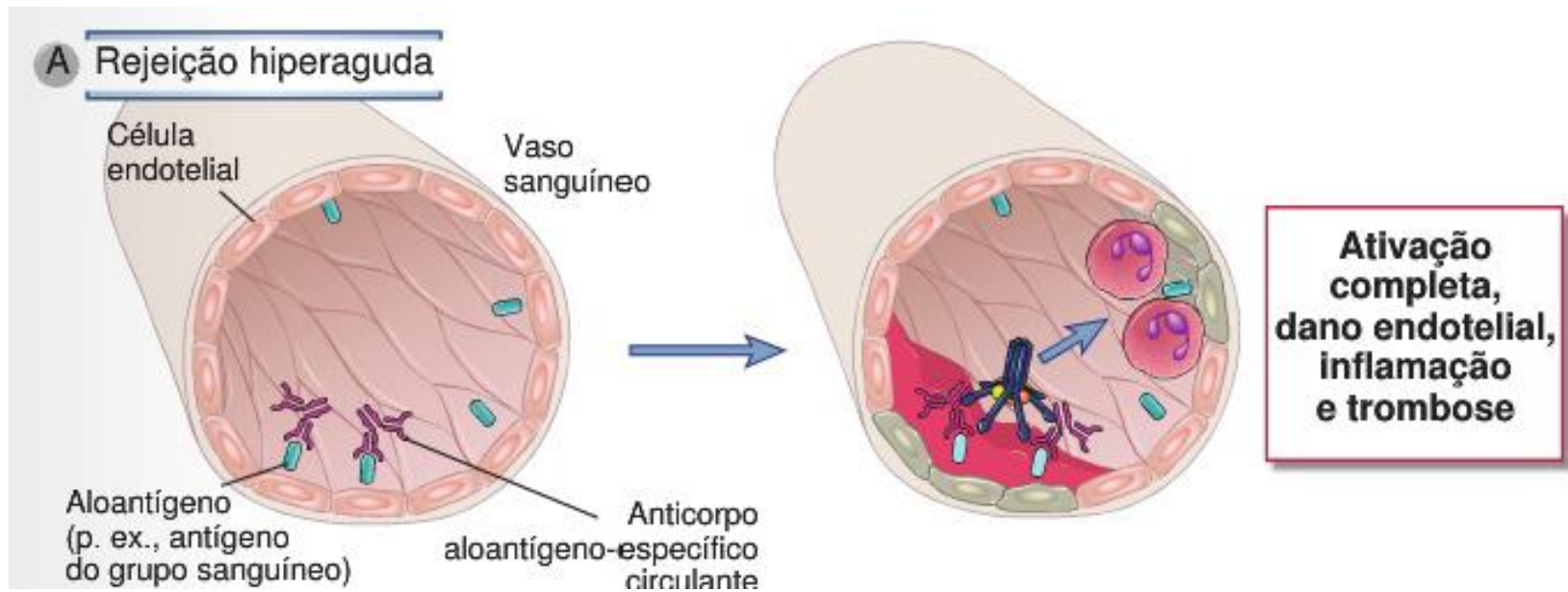
- As moléculas alogênicas do MHC de um enxerto podem ser apresentadas para reconhecimento pelas células T do receptor de duas maneiras: **direta e indireta** .
- No reconhecimento **direto**, as moléculas de MHC intacta exibidas pelas células do enxerto são reconhecidas pelas células T receptoras sem a necessidade de processamento pelas APCs do hospedeiro.
- Na via **indireta**, as moléculas de MHC (alogênicas) do doador são capturadas e processadas pelas APCs do receptor, e os peptídeos do MHC alogênicos são apresentados em associação a moléculas de MHC.

FUNÇÕES ATIVADORAS E EFETORAS DOS LINFÓCITOS T ALORREATIVOS



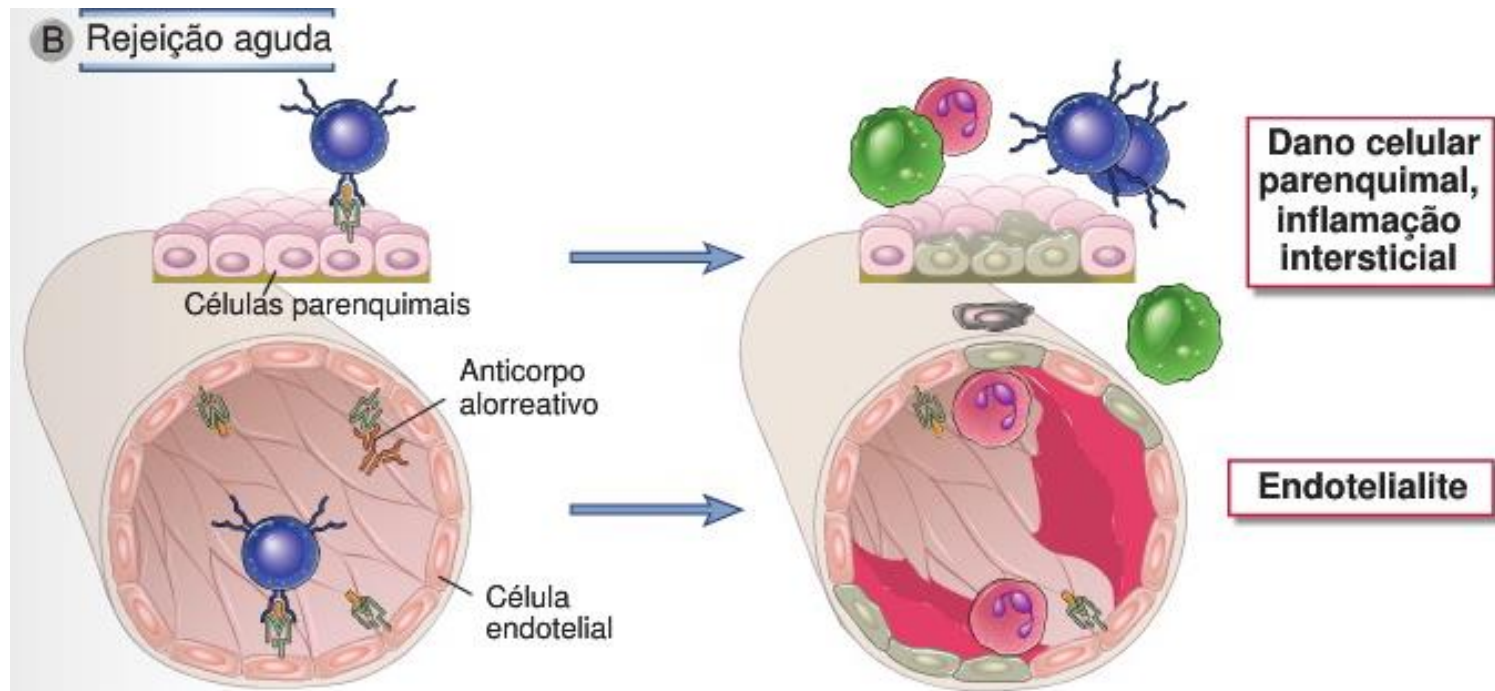
Em uma Reação Mista de Linfócitos (MLR), células estimuladoras (a partir de doador Y) ativam e causam a expansão de dois tipos de células T responsivas (do doador X). As células T CD4⁺ do doador X reagem a moléculas de classe II de doadores Y e os linfócitos T CD8⁺ de doadores X reagem às moléculas do MHC classe I do doador Y. As células T CD4⁺ diferenciam-se em células T auxiliares secretoras de citocinas e as células T CD8⁺ diferenciam-se em CTL

PADRÕES E MECANISMOS DE REJEIÇÃO DE ENXERTOS



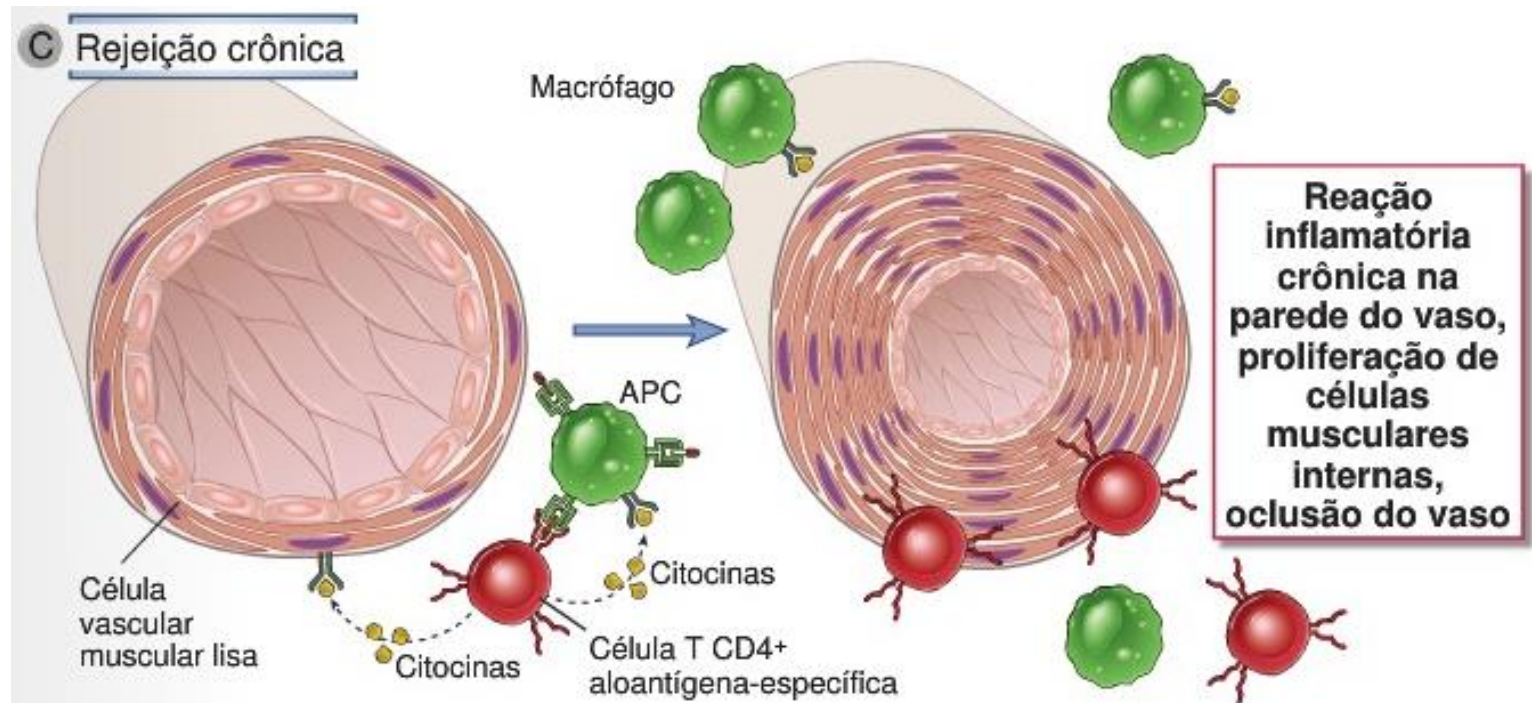
A) rejeição hiperaguda: os anticorpos pré-formados reativo com o endotélio vascular, ativam o complemento e desencadeiam a trombose intravascular rápida e necrose da parede do vaso.

PADRÕES E MECANISMOS DE REJEIÇÃO DE ENXERTOS



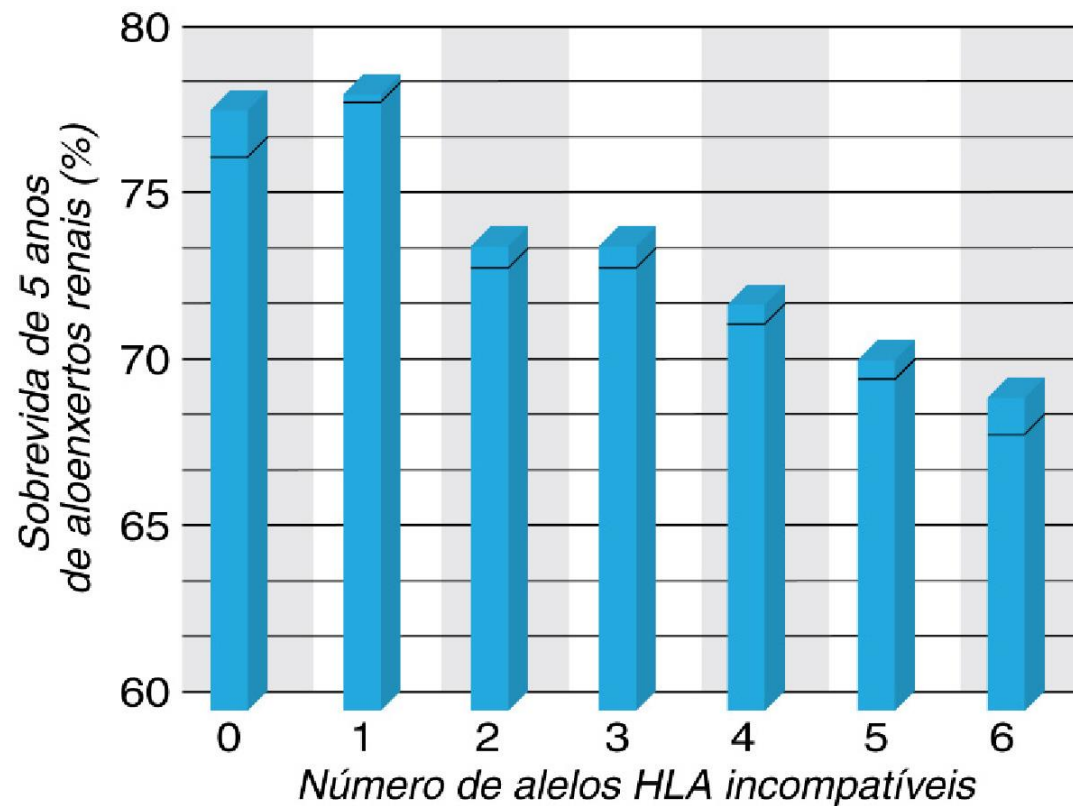
B) rejeição aguda: os LT CD4+ e CD8+ reativos com aloantígenos em células endoteliais e do parênquima medeiam danos a essas células. Os anticorpos alorreativos produzidos contribuem também para a lesão parenquimatosa e vascular.

PADRÕES E MECANISMOS DE REJEIÇÃO DE ENXERTOS



C) rejeição crônica: a lesão à parede do vaso conduz a proliferação celular do músculo liso e oclusão luminal. Esta lesão pode ser provocada por uma reação inflamatória crônica a aloantígenos na parede do vaso.

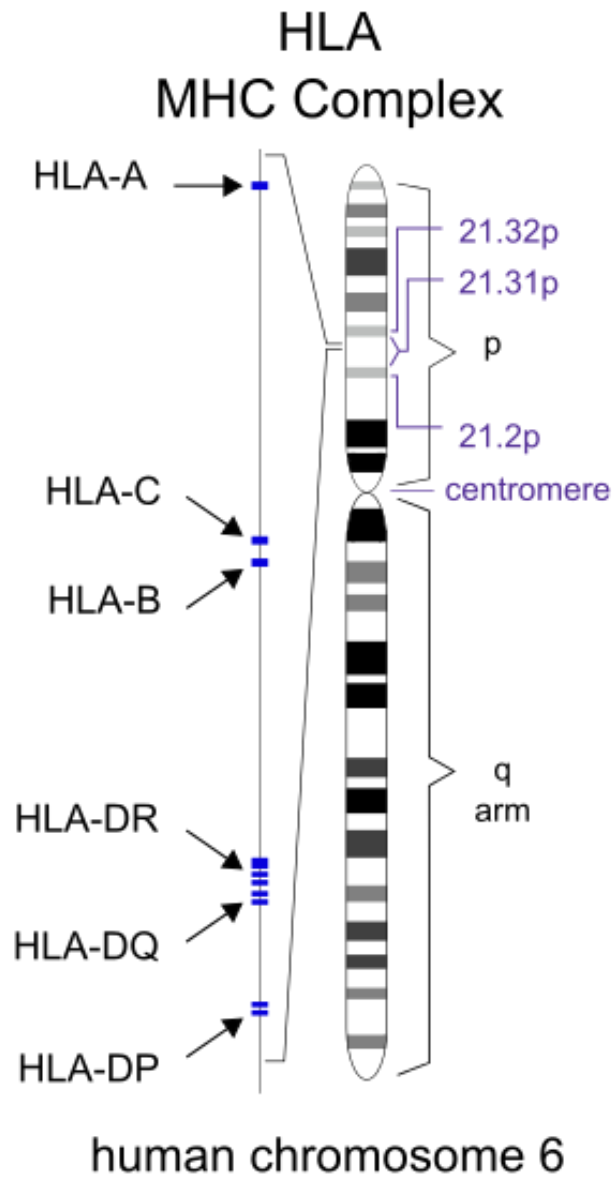
Influência da compatibilidade do MHC na sobrevida do enxerto



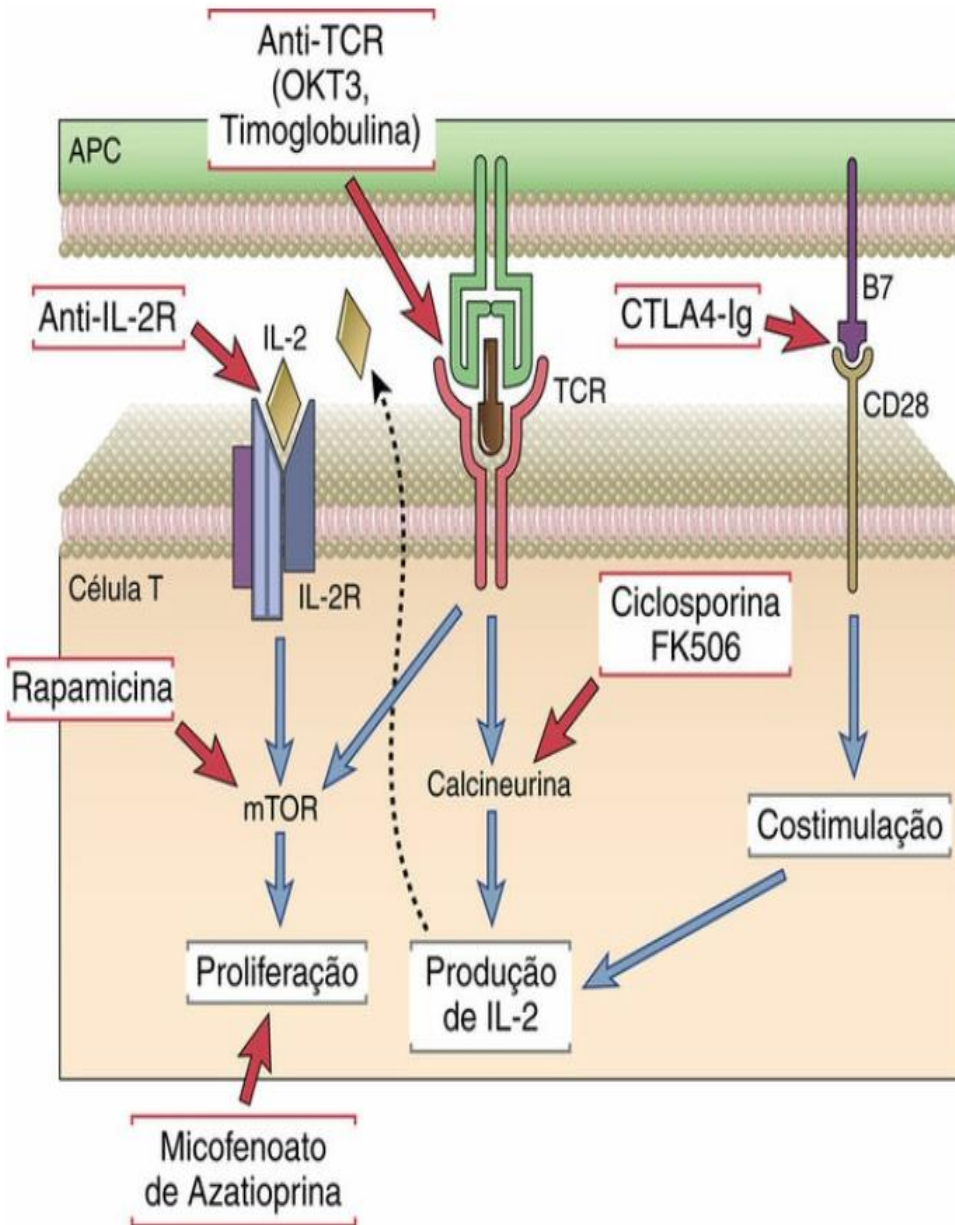
Os genes HLA (Antígeno Leucocitário Humano) formam os MHC (Complexo de Histocompatibilidade Principal)

Influência da compatibilidade do MHC na sobrevida do enxerto

- Compatibilidade de alelos do MHC entre o doador e o receptor melhora significativamente a sobrevivência do enxerto renal.
- Os dados mostrados são para enxertos de doadores falecidos (cadáveres).
- A compatibilidade de HLA tem menos impacto na sobrevida dos aloenxertos renais de doadores vivos e alguns alelos do MHC são mais importantes do que outros na determinação do resultado.



PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE REJEIÇÃO



Mecanismos de ação de fármacos imunossupressores

Cada categoria importante de fármacos usados para prevenir ou para tratar a rejeição do enxerto é mostrada juntamente com os alvos moleculares dos fármacos.