

CONSUELO MARCONDES DOMINGUES DE SOUZA

Transplante renal - Mecanismos moleculares de rejeição

Monografia apresentada à disciplina Estágio em Patologia Básica como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Curitiba

2002

CONSUELO MARCONDES DOMINGUES DE SOUZA

Transplante renal - Mecanismos moleculares de rejeição

Monografia apresentada à disciplina Estágio em Patologia Básica como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Ciências Biológicas, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Giseli Klassen
Co-orientadora: Eni P. Bompeixe

Curitiba

2002

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Insuficiência Renal.....	1
1.2 Transplante Renal.....	4
1.2.1 Histórico.....	4
1.2.2 Patologia da Rejeição.....	6
1.2.3 O Sistema Imune.....	9
1.2.3.1 Células envolvidas na resposta imune.....	10
1.2.3.2 Moléculas solúveis do sistema imune.....	13
1.2.4 Mecanismo de rejeição de transplantes.....	15
1.2.5 Base molecular da rejeição e HLA.....	17
1.2.6 Drogas usadas contra a rejeição.....	22
2. CONCLUSÃO.....	25
3. GLOSSÁRIO.....	26
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
5. ANEXOS.....	34

1. INTRODUÇÃO

1.1. Insuficiência Renal

Os rins são responsáveis pela eliminação dos excessos de água e de sal oriundos da dieta e pela filtração de diversas substâncias tóxicas resultantes do funcionamento normal para o organismo. Os rins têm também como função produzir uma série de hormônios importantes para o metabolismo dos ossos, a produção do sangue e o controle da pressão arterial. A Insuficiência Renal crônica terminal (uremia) é o nome que se dá para a incapacidade permanente dos rins em realizar suas funções (BROSTOFF *et al.*, 1999).

As causas mais freqüentes de doença renal crônica, segundo a UNOS (United Network for Organ Sharing), são Diabetes mellitos insulino-dependente (31%), glomerulonefrites (ver glossário) crônicas (28%) e rim policístico (12%) (SUTHANTHIRAN & STROM, 1994). Recentemente tem sido relatados casos de uremia hemolítica em pacientes que tiveram gastroenterites com linhagens de *Escherichia coli* Shiga toxigênica podendo evoluir para insuficiência renal crônica, hipertensão e seqüelas neurológicas. (PATON & PATON, 1998). As doenças renais primárias reaparecem em 10 a 20% dos enxertos; no entanto, a perda de função é rara, ocorrendo em cerca de menos de 2% dos pacientes (MATHEW, 1991). Os distúrbios de origem imunológica podem recidivar no enxerto e se estima que 1 a 5% dos casos de disfunção do enxerto sejam devidos a glomerulonefrites (SCULLY, 1986). Também podem ser causa de problemas renais alguns tipos de reumatismo, doenças hereditárias e outras doenças específicas dos rins. Muitas destas doenças possuem tratamento adequado e a progressão para a uremia pode ser evitada se o diagnóstico for feito precocemente.

A imensa maioria das doenças renais não produz dor ou qualquer sintoma. Em geral, as doenças renais se manifestam por perda de sangue (urina escura ou espumosa), por anemia (deficiência dos glóbulos vermelhos do sangue), pelo aumento da pressão arterial e por alterações no volume de urina, seja em demasia e altos níveis de creatinina e uréia. Na análise da urina pode-se verificar perda de sangue ou de proteínas, leucócitos e cilindros indicando alguma lesão nos rins (FONTE: SALUTIA).

Em alguns casos, o paciente chega ao médico com uma doença tão avançada que é impossível determinar sua origem ou restaurar o funcionamento dos rins. Isto ocorre porque as doenças renais são clinicamente silenciosas (produzem poucos sintomas) e muitas vezes só são descobertas por exames de laboratório. A diminuição da quantidade de urina só ocorre quando a doença compromete mais que 90% da capacidade combinada dos dois rins. Por vezes, em uma fase intermediária, o paciente passa a urinar em maior quantidade devido a doença renal (SUASSUNA & FARIA, 2002).

Quando os rins falham em definitivo são necessários métodos de substituição da função renal. A maioria dos pacientes com uremia precisa ser tratada com um procedimento conhecido como diálise (FONTE: INSTITUTO DE UROLOGIA E NEFROLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP). Este tratamento permite substituição total ou parcial da função renal. Existem duas formas de diálise: a diálise peritoneal e a hemodiálise. Para iniciar a diálise peritoneal um cirurgião coloca um pequeno catéter no abdômen da pessoa. Uma solução purificadora chamada de dialisato flui por este catéter através do abdômen removendo líquidos e resíduos da membrana peritoneal. Depois de várias horas o dialisato é escoado do abdômen levando todos os resíduos com ele para uma bolsa. Esta é então substituída por outra de solução fresca de dialisato iniciando o processo. Algumas complicações como peritonite podem ocorrer se houver contaminação do orifício de entrada do catéter (FONTE: NIDDK).

No tratamento com a hemodiálise ocorre remoção de resíduos prejudiciais ao sangue, do excesso de sais e líquidos. Também controla a pressão arterial mantendo o corpo em equilíbrio de substâncias químicas como sódio, potássio e cloretos. Na hemodiálise utiliza-se uma máquina composta por várias membranas semipermeáveis que filtram o sangue do paciente para reinjetá-lo de volta no seu corpo. Este processo ocupa boa parte do tempo do doente, sendo considerado muito incômodo e doloroso. Geralmente, este tipo de tratamento precisa ser feito para o resto da vida, a não ser que possa ser substituído por um transplante renal (FONTE: NIDDK).

Para os pacientes com insuficiência renal crônica, o transplante oferece a melhor chance de reabilitação e de sobrevivência a longo prazo, com um menor custo social que a diálise. Para aqueles com cardiopatias, hepatopatia ou pneumopatia terminal é, ainda, de maior valor, pois é a única terapêutica que pode prevenir a morte certa eminente, com a expectativa de uma nova vida (NEUMANN, 1997).

A característica principal do transplante que o diferencia das outras cirurgias, tornando-o uma terapêutica única e que alguns poderiam considerar como uma desvantagem, é a necessidade de um órgão, de um doador vivo ou cadáver, em qualquer procedimento de transplante. Pacientes que realizam transplante com doador vivo relacionado têm menor incidência de rejeição crônica em relação àqueles com doador cadáver (KNIGHT *et al.*, 1991).

1.2. Transplante Renal

1.2.1. Histórico

Os primeiros estudos acerca de transplantes renais surgiram em 1902, em Viena, com ULLMAN, que realizou autotransplantes em cães, transplantando o rim da posição normal para os vasos do pescoço. Neste mesmo ano, realizou alotransplante renal em cães, também com anastomose dos vasos do pescoço e posteriormente realizou xenotransplante de cão para uma cabra (ULLMAN, 1914).

Jaboulay (1906) em Lyon na França, realizou o primeiro transplante renal humano, implantando um rim de suíno em vasos da prega do cotovelo de um paciente urêmico. Entretanto com o passar dos anos, observou-se que cada espécie possuía características celulares individuais, que acarretava o reconhecimento dessas diferenças pelo indivíduo que recebia o órgão, causando assim, episódios de rejeição e perda do órgão (NEUMAN, 1997). Voronoy (1933), realizou o primeiro transplante alogênico humano, implantando rim de cadáver nos vasos femurais de um paciente de 26 anos com uremia por insuficiência renal aguda, obtendo produção de urina em pequena quantidade durante os dois primeiros dias pós-transplante. Seu trabalho iniciou a investigação de antígenos dos grupos sanguíneos e transfusões, os quais estariam relacionados a barreira tecidual percebida no órgão transplantado (NEUMAN, 1997).

Em 1951, KUSS e colaboradores utilizaram os chamados “FREE KIDNEY” (rins de pacientes com função normal) implantando-os nos vasos ilíacos, iniciando este tipo de procedimento com esta técnica (KUSS, 1951).

O primeiro transplante de doador vivo aparentado foi realizado em 1952 por MICHON, em Paris. Neste caso o rim transplantado da mãe para o filho foi perdido por

rejeição aguda no vigésimo segundo dia. Nenhuma imunossupressão foi utilizada (MICHON *et al*, 1953).

Com a realização de transplante renal entre gêmeos univitelinos em 1956, por MERRIL *et al*. em Boston, e seu sucesso com sobrevida de oito anos, iniciava-se o processo de estudo e controle das reações imunológicas (MERRIL *et al*, 1956). A partir de 1958 foram introduzidos procedimentos como irradiação corporal total, em dose sub-letal, visando a indução de uma tolerância imunológica como forma de impedir a rejeição (NEUMANN, 1997). Outros países utilizaram esta forma de imunossupressão (HAMBURGER *et al*, 1962), mas nos casos em que foi realizada, a sobrevida não superou um ano. Era necessário estudar uma forma de imunossupressão mais efetiva e de menor risco (NEUMANN, 1997).

A partir de 1965, a tipagem HLA começou a apresentar relativa importância na seleção de doador vivo (TERASAKI *et al*, 1966). A prova cruzada positiva (ou CROSSMATCH +) já era associada a uma rejeição hiperaguda (KISSMEYER-NIELSEN *et al*, 1966). Com isso os transplantes começaram a apresentar maior sucesso. A partir de 1980, a sobrevida do paciente foi acompanhada da sobrevida do enxerto (SALVATIERRA *et al*, 1981; KRAMER *et al*, 1984).

No Brasil o primeiro transplante renal foi realizado em 1965 pelo grupo liderado por Emil Sabag e Geraldo Campos Freire, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o que levou ao nascimento de vários outros centros que iniciaram programas de transplante (SESSO *et al*, 1990). A utilização de órgãos de doadores vivos está regulamentada pela lei número 5479, do Congresso Nacional, de 10 de agosto de 1968, em vigor até hoje (NEUMANN, 1997).

1.2.2. Patologia da Rejeição

Em, 1954, HUME *et al.*, realizaram com sucesso um transplante renal entre gêmeos idênticos. Ficou assim demonstrado que a identidade tecidual entre doador e receptor é essencial, tornando desnecessária a imunossupressão.

Ainda no final dos anos 50, pesquisas com transplantes humanos envolvendo pele, medula óssea e órgãos vascularizados demonstraram a presença de antígenos individuais ou teciduais específicos que estariam envolvidos no relacionamento do hospedeiro com o órgão transplantado (NEUMANN, 1997).

A partir desses estudos desenvolveram-se técnicas de identificação de tecidos semelhantes para o conceito de imunossupressão como estratégia terapêutica em transplante. Muitos destes trabalhos iniciais sobre rejeição analisaram a imunidade humoral, surgindo também a imunossupressão eficiente para inibir o processo inflamatório (corticosteróides) e a resposta imunocelular (azatioprina), que agora são reconhecidas como tendo um papel crítico na rejeição aguda (NEUMANN, 1997).

A doença do transplante renal deve considerar o diagnóstico de rejeição mediada por células e antígenos resultantes de respostas que ocorrem após o transplante. Estas respostas podem ocorrer de forma aguda ou estar presentes anos após o transplante como rejeição crônica. A rejeição aguda ocorre em áreas focais e amostras representativas do processo patológico podem ser obtidas através de biópsias por agulha do córtex (OLSEN, 1986). Causas da perda de função do rim transplantado podem ser avaliadas através de métodos ultra-sonográficos, angiográficos e cintilográficos (NEUMANN, 1997).

O diagnóstico diferencial das biópsias de rins transplantados incluem rejeição, toxicidade por drogas, isquemias obstrução, recidiva de doença renal original e doença linfoproliferativa pós-transplante (NEUMANN, 1997).

Historicamente, a rejeição tem sido definida como hiperaguda, aguda e crônica (VANBUSKIRK, 1997). A rejeição hiperaguda se deve a incompatibilidade no grupo sanguíneo ABO ou quando o receptor está sensibilizado contra antígenos de histocompatibilidade do doador devido a transplante prévio, transfusões sanguíneas ou gravidez. Os anticorpos naturais anti-A ou anti-B ou anticorpos citotóxicos circulantes pré-formados reagem contra antígenos de histocompatibilidade do doador. Estes são fixos pelos anticorpos no endotélio vascular do enxerto e iniciam diversos eventos que terminam em trombose e necrose isquêmica do enxerto, em geral, nas primeiras 72 horas e usualmente é catastrófica e irreversível (NEUMANN, 1997).

A rejeição aguda caracteriza-se pelo infiltrado inflamatório mononuclear com tubulite muito discreta no final da primeira semana pós-transplante. É o fator de risco isolado mais importante para a sobrevida do enxerto a curto e a longo prazo. A rejeição aguda apresenta diminuição da filtração renal glomerular ou hipofiltração. A taxa de filtração glomerular determinada por clearance de inulina e ácido para-aminohipúrico em grupos de pacientes com rejeição aguda, mostra significativa diminuição com valores entre 45-70%. Estes resultados são atribuídos a diminuição do gradiente de pressão hidráulico-glomerular (JANI *et al.*, 2002).

A rejeição crônica é o maior limitante da sobrevida do enxerto a longo prazo sendo a causa mais comum da falência do órgão. O declínio gradual da função renal acontece no período mínimo de três meses após a cirurgia, resultando na insuficiência do enxerto seis meses ou mais pós-transplante. Esta perda da função pode ser influenciada pela hipertensão, hiperfiltração e proteinúria. Calcificação e proliferação de fibroblastos que estão associados a aterosclerose tem sido também investigados como efetores de lesão vascular na rejeição crônica vascular e na arteriopatia calcificada urêmica. Estas lesões afetam vasos de diferentes tamanhos que apresentam uma reação fibroproliferativa da camada íntima, com ou sem calcificação, resultando na obliteração luminal e complicações isquêmicas (CANFIELD *et al.*,

2002). As proteínas osteopontina (OPN), proteína Gla de matriz (MGP), trombospondina-1 (TSP-1) e a proteína oligomérica de matriz cartilaginosa (COMP) não detectadas nos vasos sanguíneos normais e parecem estar associadas com esse processo de calcificação. A modulação da produção e atividade dessas proteínas pode oferecer um novo método de terapia para este tipo de doença vascular (CANFIELD *et al.*, 2002). Trabalhos recentes têm relacionado a trombose arterial aguda em transplante renal, como uma séria complicação que pode levar a perda do enxerto. O tratamento com fibrinólise parece evitar essa perda quando efetuada pelo menos 24 horas após a oclusão (ROUVIERE *et al.*, 2002). Outro fator importante que determina a sobrevida do paciente transplantado é a ocorrência de angiogênese ou neovascularização em rins transplantados. A angiogênese é um processo patofisiológico induzido por macrófagos e infiltração linfocitária que tem sido demonstrado precederem a formação de novos vasos e fibroplasia. Em outras palavras a presença de células inflamatórias levam a produção de citocinas, fatores de crescimento que culminam com a produção de um enxerto com alta densidade de microvasos e fibrose intersticial (OZDEMIR *et al.*, 2002). Além disso os linfócitos estão também envolvidos na produção de óxido nítrico. Tratamento de aloenxerto com inibidores de óxido nítrico sintase tem melhorado a sobrevivência do enxerto (HOLAN *et al.* 2001).

Clinicamente, os pacientes com rejeição crônica apresentam elevação progressiva do nível sérico de creatinina ao longo de um período de quatro a seis meses (COTRAN, 2000).

MODENA (1991) observou que a perda da função foi mais rápida nos pacientes com rejeição crônica em que a hipertensão diastólica era mais grave, sugerindo que os fatores hemodinâmicos estão envolvidos na progressão da doença renal na rejeição crônica.

Para firmar o diagnóstico da rejeição crônica há necessidade de confirmação histológica, excluindo outras causas da perda de função do enxerto tais como rejeição aguda, doença renal recorrente ou complicações cirúrgicas (FOEGH, 1990).

Os resultados dos transplantes renais vêm melhorando progressivamente. Apesar desse desenvolvimento, muitos problemas não foram ainda solucionados. Provavelmente, 25% dos receptores não terão função inicial do enxerto, necessitando de diálise temporária. Pelo menos 60% dos receptores terão um ou mais episódios de rejeição aguda requerendo tratamento e cerca de 5% terão uma reintervenção cirúrgica por complicação técnica (ALLEN & CHAPMAN, 1994).

Como consequência, cerca de 15% dos transplantes falham no final do primeiro ano e 3-5% são perdidos a cada ano por rejeição crônica ou morte de receptor com enxerto funcionante (NEUMANN, 1997).

Apesar de intensas pesquisas o mecanismo exato da rejeição ainda permanece não totalmente compreendido (NEUMANN, 1997).

1.2.3. O Sistema Imune

O sistema imune age em função de proteger o indivíduo contra microorganismos ou substâncias patogênicas. A resposta do organismo depende da capacidade do sistema imune em reconhecer moléculas estranhas ou antígenos desencadeando diversas reações que resultam na eliminação de patógenos. Imunógeno é aquela substância que consegue induzir uma resposta imune detectável (humoral, celular ou ambas) quando reconhecida como não própria pelo organismo. Assim, todos os imunógenos são também antígenos, mas nem todo antígeno é imunógeno. Aloantígenos são substâncias que quando isoladas de um organismo de uma dada espécie induzem resposta imune em outros indivíduos da mesma espécie. Os exemplos mais característicos deste grupo de antígenos são os de transplante e os grupos sanguíneos (NEUMANN, 1997).

A primeira barreira contra os antígenos é física, formada pela pele, mucosa e seus produtos de secreção. Existem também mecanismos celulares que não necessitam de uma exposição prévia do hospedeiro e que envolvem a inflamação mediada por neutrófilos e monócitos e células destruidoras naturais ou células NK (STITES, 1992).

O antígeno pode entrar no hospedeiro através da via sanguínea onde é levado para o baço, ou através da mucosa das vias respiratórias (amígdalas) e gastrointestinais (placas de Peyer). Uma resposta local pode se disseminar pelo hospedeiro inteiro através da via sanguínea ou linfática. Quando o antígeno permanece na pele acontece uma resposta inflamatória local primeiramente e depois segue para os linfonodos regionais que drenam a área atingida (STITES, 1992).

1.2.3.1. Células envolvidas na resposta imune

As células envolvidas na resposta imune são derivadas de uma célula matriz pluripotente, geradora de duas linhagens principais: a linfóide e a mielóide. Estas células primordiais ou pluripotentes têm a capacidade de se auto-replicar e, por fim, de se diferenciar em células sanguíneas maduras (STITES, 1992).

Os linfócitos T se originam da maturação de células linfóides primordiais do timo, constituindo cerca de 60 a 70% dos linfócitos periféricos. O papel principal do timo é promover o rearranjo e a expressão dos genes que codificam para o receptor de célula T. Cada célula T expressa em sua superfície um receptor T antígeno específico (WEISS, 1990). Este receptor da célula T é composto por um heterodímero formado de uma cadeia polipeptídica α e outra β ligado por ponte dissulfeto. Em alguns tecidos como trato respiratório e gastrintestinal são encontrados linfócitos com de receptor possuindo cadeias γ e δ . Estes

heterodímeros estão acoplados a um grupo de cinco cadeias polipeptídicas, chamado de complexo macromolecular CD3 que participam da transdução de sinais para o interior da célula T (Figura 1). Existem também outros complexos como: CD4, CD8, CD2, CD11a, CD28 e CD40, muito importantes. O complexo CD4 (CD – “cluster designation” ou denominação de agrupamento) expresso em cerca de 60% das células T CD3+ maduras e que agem como células T auxiliares. A presença das moléculas CD4 dirige o reconhecimento antigênico do linfócito T apenas aos peptídeos antigênicos associados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) de classe II expressos nas células apresentadoras de antígenos, ligando às partes não polimorfas das moléculas (Figura 2). A molécula CD4 é muito importante para a ação de outras células do sistema imune como outras células T, células B, macrófagos e células NK. A outra molécula, o CD8, é expressa em cerca de 30% das células T as quais agem como células T citotóxicas. A presença de CD8 orienta este reconhecimento apenas aos antígenos associados às moléculas CPH de classe I (COTRAN, 2000).

As células T precisam de dois tipos de sinais para a sua ativação. O primeiro é derivado do receptor de célula T que reconhece um antígeno único e específico que está sendo apresentado por moléculas do CPH classe I ou II sendo que os co-receptores CD4 e CD8 incrementam esse sinal. O segundo sinal é derivado da ligação da molécula CD28 nas células T com as moléculas B7-1 e B7-2 expressas nas células apresentadoras de antígenos (Figura 2) (COTRAN, 2000).

Os linfócitos B representam 10 a 20% da população de linfócitos periféricos circulantes. Após a interação com o antígeno, as células B são ativadas e amadurecem formando plasmócitos secretores de imunoglobulinas que são mediadoras da imunidade humoral. As células B reconhecem antígenos através do complexo de receptor de antígenos da célula B. A imunoglobulina M (IgM), presente na superfície de todas as células B,

constitui o componente de ligação a antígenos do receptor da célula B. Além de plasmócitos são geradas células B de memória. Estas são as células responsáveis pela rápida resposta anamnésica observada após a reexposição a antígenos previamente reconhecidos pelo sistema imune (COTRAN, 2000).

Quando o antígeno entra no organismo, as células apresentadoras de antígenos agem sobre ele reconhecendo como estranho e distinguindo-o entre próprio e não próprio. A resposta imune eficaz se deve a especificidade que estas células apresentam em relação ao antígeno, agindo de forma restrita e direta a ele. São chamadas genericamente de células apresentadoras de antígenos as células capazes de, como o próprio nome diz, apresentarem antígenos aos linfócitos, ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade. Estas células podem ser encontradas na pele (células de Langerhans), linfonodos (células dendríticas), no fígado (célula de Kupffer), timo (células dendríticas interdigitantes) e baço (células B) células fagocíticas mononucleares ou macrófagos que são derivadas da maturação dos monócitos (STITES, 1992).

A célula dendrítica interdigitante possui numerosos processos citoplasmáticos dendríticos finos. Ela não é fagocítica e expressa altos níveis de moléculas da classe II do MHC, bem como moléculas co-estimuladoras B7-1 e B7-2. São preparadas para a apresentação de antígenos às células T CD4+. A sua distribuição é ampla sendo encontrada no tecido linfóide e no interstício de órgãos não linfóides (BANCHEREAU & STEINMAN, 1998).

As células destruidoras naturais (NK) constituem cerca de 10 a 15% dos linfócitos do sangue periférico e não exibem receptores da célula T ou imunoglobulinas na superfície celular. As células NK são dotadas de uma capacidade inata de lisar uma variedade de células tumorais, células infectadas por vírus e algumas células normais, sem sensibilização prévia. Acredita-se que estas células sejam parte do sistema imune natural (em oposição ao

adaptativo), que pode ser a primeira linha de defesa contra neoplasias ou infecções virais. As células NK secretam citocinas que, através de mediadores solúveis, influenciam a função das células T e B (COTRAN, 2000).

Os granulócitos são agrupados em neutrófilos, eosinófilos ou basófilos. Apresentam como característica comum uma vida média muito breve, em torno de dois a três dias. Estas células não demonstram especificidade pelo antígeno, mas têm papel importante na inflamação aguda, sendo sua principal função a fagocitose (NEUMANN, 1997).

As plaquetas agem no processo de coagulação e também estão envolvidas na resposta imune, em especial na inflamação. Apresentam antígenos HLA de classe I em sua superfície, receptores para IgG e receptores de baixa afinidade para IgE (NEUMANN, 1997).

1.2.3.2. Moléculas solúveis do sistema imune

Os anticorpos são glicoproteínas produzidas a partir das células B e estão presentes sob duas formas: como anticorpos solúveis nos fluidos extracelulares (produzidos pelas células B a partir de um estímulo para se diferenciar em plasmócito) ou na superfície de células B atuando como receptores (NEUMANN, 1997).

As moléculas de imunoglobulinas são compostas por uma unidade básica formada por quatro cadeias: duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas. Estas cadeias estão interligadas por ligações covalentes dissulfeto intercadeia, formando uma estrutura bilateralmente simétrica, e estabilizadas por ligações não covalentes (NEUMANN, 1997). As cadeias leves possuem duas regiões distintas: a região C-terminal, constituída praticamente pelos mesmos resíduos de aminoácidos, exceto pela região N-terminal que apresenta variabilidade na seqüência. As cadeias leves podem ser do tipo κ ou λ e podem ser associar com qualquer tipo de cadeia pesada, mas numa mesma molécula de imunoglobulina ambas

cadeias leves serão de um único tipo. As cadeias pesadas são subdivididas em cinco formas γ , α , μ , δ , ϵ de acordo com suas diferenças estruturais nas regiões constantes. As várias formas de cadeias pesadas determinam as diferentes classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE). Assim duas cadeias γ se unem a duas cadeias leves (κ ou λ) para formar a molécula de IgG, principal classe de Ig no soro. As diferentes classes de Ig podem ainda se subdividir em subclasses, baseadas em diferenças sorológicas e físico-químicas das suas regiões constantes. A IgG humana apresenta quatro subclasses de cadeias diferentes ($\lambda_1, 2, 3, 4$) determinando quatro subclasses de IgG (NEUMANN, 1997).

As regiões variáveis, tanto das cadeias leves como das cadeias pesadas, são muito heterogêneas. Fazendo-se o mapeamento dessas regiões encontram-se ainda três ou quatro picos de extrema variabilidade, conhecidos como regiões hipervariáveis, que estão intimamente envolvidos na formação do sítio de ligação com o antígeno. Estas regiões hipervariáveis são produzidas graças a recombinação somática entre diferentes segmentos gênicos, sendo capaz de produzir um número maior de anticorpos distintos do que os genes existentes no genoma humano (NEUMANN, 1997).

Outro grupo de moléculas envolvidas na resposta imune são as moléculas do HLA. As células T são capazes de reconhecer o antígeno somente quando este estiver associado a uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (detalhados nos itens seguintes).

A indução e regulação das respostas imunes envolvem muitas interações celulares. Contudo muitas interações e funções efetoras são mediadas por moléculas solúveis de curta duração, denominadas citocinas. Este termo inclui as linfocinas (derivadas de linfócitos) e vários polipeptídeos que regulam as respostas imunológicas, inflamatórias e reparadoras do hospedeiro. As citocinas podem ser classificadas em cinco categorias: Citocinas que medeiam a imunidade natural. Estas seriam a IL1, fator de necrose tumoral- α , interferons do tipo 1 e

IL6, moléculas estas envolvidas na proteção contra infecções virais e respostas inflamatórias. Citocinas que regulam o crescimento, ativação e diferenciação dos linfócitos, como IL2, IL4 e IL5. Citocinas que ativam as células inflamatórias como IFN γ . Citocinas que afetam os movimentos dos leucócitos também chamadas de quimiocinas. E finalmente citocinas que estimulam a hematopoese (NEUMANN, 1997).

1.2.4. Mecanismo de rejeição de transplantes

A rejeição de um enxerto depende do reconhecimento pelo hospedeiro do tecido enxertado como estranho. Os antígenos responsáveis por esta rejeição em seres humanos são aqueles do sistema de antígenos do complexo histocompatibilidade principal (CPH) (NEUMANN, 1997).

Um enxerto pode ser rejeitado através de dois tipos de mecanismo. O primeiro tipo de rejeição é mediado por linfócitos T e o segundo através dos anticorpos (STITES, 1992).

Se os linfócitos T do receptor entrarem em contato com as células dendríticas do doador no próprio tecido ou em linfonodos de drenagem ocorrerá a rejeição, que pode se dar pelo linfócito T citotóxico (CD8+) ou pelo linfócito T auxiliar (CD4+) (STITES, 1992).

As reações mediadas pelo linfócito T possuem duas vias distintas, chamadas de direta e indireta (SAYEGH & TURKA, 1998). Na via direta as células T do hospedeiro reconhecem moléculas do CPH de classe I e classe II alogênicas na superfície das células dendríticas dentro do órgão enxertado ou essas células migrarem para os linfonodos que drenam a região. As células T CD4+ (LTH) são induzidas a proliferação por reconhecimento das especificidades da classe II alogênicas enquanto que as células T CD8+ (LTC) reconhecem especificidade de classe I diferenciando-se em células maduras (Figura 3). Essa diferenciação do LTC não é totalmente compreendida, mas depende da liberação de interleucinas pelo LTH.

Quando amadurecidos os LTC destroem células do enxerto que ostentam antígenos. A lesão das células-alvo pode ocorrer por destruição dependente de perforina-granzima. As perforinas e granzimas são mediadores solúveis contidos em grânulos semelhantes a lisossomas dos LTC. Estes mediadores perfuram a membrana plasmática das células-alvo que estão sob ataque por LTC e introduzem proteínas que ativam a primeira proteína da cascata das caspases induzindo a apoptose celular (DeFRANCESCO, 1997; STITES *et al*, 1997). Os linfócitos T CD4⁺ (LTH) que são também sensibilizados podem ainda ser subdivididos em LTH1 que secretam interferon γ que promove a ativação de macrófagos e conseqüente reação inflamatória no enxerto, e o subtipo LTH2 que secreta IL-4 e IL-5, envolvidos na ativação do linfócito B e sua diferenciação em plasmócitos secretores de anticorpos contra o enxerto (COTRAN, 2000).

Na via indireta os linfócitos T do receptor reconhecem antígenos do doador do enxerto após eles serem apresentados pelas células apresentadoras de antígenos do próprio receptor. Isso envolve captação e processamento das moléculas do MHC desprendidas do órgão enxertado por células apresentadoras de antígenos do hospedeiro. Os peptídeos derivados do tecido do doador são apresentados no sulco de ligação a antígenos das moléculas do CPH do hospedeiro. Essa via indireta é semelhante ao processamento fisiológico e apresentação de outros antígenos estranhos (COTRAN, 2000).

Nas reações mediadas por anticorpos pode haver rejeição do enxerto devido a uma pré-sensibilização do paciente que produz anticorpos anti HLA do doador devido a algum contato prévio. Este contato pode ocorrer em transfusões de sangue (leucócitos e plaquetas expressam muitas moléculas HLA na superfície). Uma mulher pode ficar sensibilizada produzindo anticorpos anti-HLA devido ao contato com antígenos paternos ou do feto desprendidos durante o parto. Esta pré-sensibilização pode causar uma posterior reação de rejeição a órgão recebidos de seu marido ou filhos. A produção de anticorpos pode ainda

ocorrer devido ao contato de linfócitos CD4⁺ do receptor com os antígenos HLA-II presentes no enxerto. Nessas circunstâncias, a rejeição ocorre imediatamente após o transplante porque os anticorpos circulantes reagem com os antígenos e se depositam rapidamente sobre o endotélio vascular do órgão enxertado ocorrendo fixação do complemento. Com a prática atual de realizar provas cruzadas, testando-se o soro do receptor para anticorpos contra linfócitos do doador, a rejeição hiperaguda deixou de ser um problema clínico significativo (COTRAN, 2000).

Nos receptores não previamente sensibilizados a antígenos do transplante, a exposição a antígenos HLA das classe I e II do doador pode suscitar anticorpos conforme mostra a Figura 3. Os anticorpos formados pelo receptor podem causar lesão por diversos mecanismos, incluindo citotoxicidade dependente do complemento, citólise mediada por células dependentes do complemento e o depósito de complexos antígeno-anticorpo. Qualquer que seja o processo, os anticorpos agem inicialmente na vasculatura do enxerto provocando trombose. Por isso, a rejeição dependente de anticorpos no rim se reflete por uma vasculite de rejeição (COTRAN, 2000).

Como os antígenos das moléculas HLA são os principais alvos na rejeição do transplante, seria esperado que a minimização da disparidade do HLA entre doador e o receptor influenciasse a sobrevida do enxerto (TAKEMOTO *et al*, 1992).

1.2.5. Base molecular da rejeição e MHC.

Os estudos que levaram à descrição do sistema MHC (do inglês “major histocompatibility complex” ou complexo principal de histocompatibilidade) foram iniciados na década de 20, principalmente pela escola italiana. O nome HLA (“human leukocyte

antigens”) ocorreu porque os antígenos codificados pelo sistema MHC foram inicialmente detectados nos leucócitos. Entretanto, somente em 1958 Jean Dausset em Paris deu o passo decisivo ao demonstrar que alguns soros de pacientes com reações transfusionais leves aglutinavam leucócitos (NEUMANN, 1997).

Os genes que codificam para as moléculas do sistema MHC são agrupados em um pequeno segmento do braço curto do cromossoma 6 (CAMPBELL & TROWSDALE, 1993). O segmento correspondente ao complexo compreende 3500 a 4000kb contendo mais de 80 genes identificados. As moléculas do HLA compõem três classes de proteínas codificadas em três regiões do complexo. Os antígenos de classes I e II estão expressos na superfície celular, apresentando grande polimorfismo genético, enquanto as moléculas de classe III são em sua maioria fatores humorais (ABBAS, 2000).

O complexo MHC, além de sua relação aos processos de rejeição a transplantes, regula a resposta imune dos organismos, apresentando antígenos próprios e não-próprios aos linfócitos T (COTRAN, 2000).

A região das moléculas HLA de classe I contém 10 genes, porém apenas os genes HLA A, B e C são bem definidos e de importância conhecida para o transplante de órgãos. Estes genes codificam os antígenos HLA I A, B e C (COLOMBANI, 1993; DAUSSET *et al*, 1989). A descrição da estrutura tridimensional da molécula de HLA A2, por cristalografia, mostrou a presença de uma fenda correspondente à região polimórfica da molécula de HLA, que abriga o peptídeo antigênico. Isto foi considerado importante porque contribuiu na investigação da área de processamento de antígenos e reconhecimento antigênico pelo linfócito T (BJORKMAN *et al*, 1987).

A molécula HLA de classe I é uma glicoproteína transmembrana composta de uma cadeia pesada de 44-47kDa ligada de maneira não-covalente à β -2-microglobulina de 12kD, codificada no cromossoma 15, fundamental para a estabilização da molécula na membrana da

célula. A cadeia pesada possui três domínios que se situam fora da membrana citoplasmática, $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, sendo os dois primeiros responsáveis pelo polimorfismo dessas moléculas. A estrutura analisada por cristalografia das moléculas de classe I revelou que os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$ contêm uma fenda, ou sulco, onde peptídeos de oito a 11 aminoácidos se ligam à molécula do complexo (ABBAS, 2000). As moléculas de classe I apresentam peptídeos endógenos que, depois de produzidos no retículo endoplasmático, são expressos na membrana plasmática, sendo reconhecidas pelos linfócitos T CD8⁺ citotóxicos. Os produtos da classe I estão presentes na superfície de todas as células nucleadas e plaquetas do organismo, sendo que HLA A e B são fortemente expressos, enquanto o HLA C tem expressão baixa (NEUMANN, 1997).

Até janeiro de 2002 o número de alelos contados no HLA eram 1496, sendo que na classe I há 898 e na classe II 598 (Tabela I) (FONTE: IMGT/HLA Database Statistics).

A região HLA de classe II contém 27 genes, dos quais 9 são funcionais, todos relevantes aos transplantes de órgãos. Situados ainda nesta região estão os genes que codificam para proteínas transportadoras de peptídeos (COLOMBANI, 1993; DAUSSET *et al*, 1989). As moléculas da classe II são constituídas por duas cadeias, uma alfa e uma beta, de pesos moleculares de 32-34kDa e 29-32kDa, na qual exibem um grande polimorfismo (ABBAS, 2000). A estrutura analisada por cristalografia das moléculas da classe II revelou que, à semelhança das moléculas da classe I, elas têm uma fenda de ligação a antígenos voltada para fora. Em geral, as moléculas apresentam antígenos exógenos que são primeiro internalizados e processados nos lisossomas até serem transportados para a superfície celular, podendo ser reconhecido pelas células T CD4⁺ auxiliares (NEEFJES & PLOEGH, 1992). Os antígenos HLA de classe II são expressos normalmente em células dendríticas, linfócitos B,

monócitos-macrófagos e algumas outras células, todas com funções especializadas de apresentadoras de antígenos (ABBAS, 2000).

A região HLA de classe III compreende um grande número de genes. Os seus produtos incluem os componentes solúveis da via clássica do complemento C2 e C4 e o fator B properdina da via alternativa. Eles não atuam como antígenos de transplante e nem apresentam antígenos para as células T (NEUMANN, 1997).

Variações na seqüência de aminoácidos da molécula em regiões definidas são responsáveis pelo grande polimorfismo genético descrito para os antígenos HLA de classes I e II. Estudos sorológicos definiram o número e a distribuição populacional das especificidades HLA. Mais recentemente, métodos de biologia molecular expandiram as possibilidades de descrição deste polimorfismo (NEUMANN, 1997).

Além do grande polimorfismo gerado pela combinação dos diferentes alelos de classes I e II, a distribuição populacional desses alelos é diferente, sendo alguns bastante freqüentes e outros raros em decorrência da etnia analisada. Esses dados são de extrema importância para a seleção do par doador-receptor de órgãos (NEUMANN, 1997).

Devido as diferenças funcionais e estruturais entre os produtos de classe III e as moléculas de classes I e II, permanece questionável se a localização dos genes de classe III no complexo foi um acidente ou motivado por uma vantagem seletiva (NEUMANN, 1997).

O alorreconhecimento está diretamente implicado na resposta imune dirigida a antígenos distintos daqueles encontrados no organismo do receptor (NEUMANN, 1997).

O fenômeno de alorreconhecimento foi demonstrado pela primeira vez, após o transplante de pele com antígenos de histocompatibilidade diferentes em experimentos históricos realizados por MEDAWAR, 1944.

Uma possível explicação para a intensidade da resposta alogênica é a alta frequência de linfócitos T precursores alorreativos presentes em qualquer indivíduo normal, na ordem de 1-10% (FISHER-LINDAHL & WILSON, 1977; MATZINGER & BEVAN, 1977).

Existem, basicamente, três modelos, não excludentes, para explicar as vias do alorreconhecimento pela célula T (COTRAN, 2000).

No primeiro modelo, ou reconhecimento direto, as células T alorreativas reconheceriam os epítomos polimórficos do complexo principal de histocompatibilidade alogênico e não o peptídeo por ele apresentado (MORITA *et al*, 1991). Apesar de dados mostrarem que as células T raramente reconhecem o complexo alogênico sem peptídeo, não é possível excluir a possibilidade de que, *in vivo*, o reconhecimento direto da molécula do complexo possa ter uma contribuição na resposta alogênica (AOSAI *et al*, 1991; SCHUMACHER *et al*, 1990). Publicações recentes têm sugerido que ocorre o desenvolvimento de anticorpos anti-HLA como uma manifestação da rejeição crônica. Tem sido postulado que esses anticorpos são patogênicos na rejeição crônica porque eles se ligam ao HLA de classe I no endotélio e células da musculatura lisa do aloenxerto, transduzindo sinais que estimulam a proliferação celular. O provável mecanismo molecular envolve o aumento de fosforilação de tirosinas em proteínas intracelulares, induzindo o receptor para o fator de crescimento de fibroblastos. Deste modo estes estudos sugerem um papel chave de anticorpos anti HLA na iniciação de sinais proliferativos que levam a hiperplasia no aloenxerto (BIAN & REED, 2001). Estes pesquisadores sugerem o uso de desenvolvimento da tecnologia de microarranjo de cDNA e proteomas para pesquisar novos biomarcadores para detecção precoce da rejeição em transplantes, cardíaco, renal e de fígado (FONTE: UCLA ACCESS).

No segundo modelo, as células T alorreativas reconheceriam alopeptídeos ou peptídeos do próprio receptor, apresentados pelo complexo alogênico (ROETZSCHKE *et al*,

1991; SAYEGH *et al*, 1994). Estudos mostraram a importância de peptídeos no alorreconhecimento quando clones T alorreativos foram capazes de discriminar o complexo de vários tipos celulares (BENICHOU *et al*, 1992).

No último modelo, as células T alorreativas reconheceriam alopeptídeos apresentados pelo complexo do receptor. Apesar de ter sido postulada no início dos anos 80, apenas recentemente tem recebido evidências experimentais, sugerindo ser um importante mecanismo na rejeição de aloenxertos (BRADLEY *et al*, 1992). Recentemente tem sido sugerido que esta via de alorreconhecimento pode ser relevante em fase tardia do pós-transplante e, talvez, no desenvolvimento da aterosclerose do enxerto (COTRAN, 2000).

1.2.6. Drogas usadas contra a rejeição

A terapia imunossupressora é uma necessidade prática em todas as outras combinações de doador-receptor, exceto no caso de gêmeos idênticos que são compatíveis para todos os antígenos de histocompatibilidade possíveis (LU *et al*, 1993). A terapia deixa o organismo susceptível a infecções oportunistas como também leva ao desenvolvimento de linfomas induzidos por EBV, carcinomas epidermóides induzidos por papiloma-vírus humano e sarcoma de Kaposi (COTRAN, 2000).

Os agentes imunossupressores convencionais são a ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina e glicocorticóides (NEUMANN, 1997).

A droga ciclosporina (CsA), liberada no mercado em 1983, foi utilizada em diversas configurações, desde a monoterapia com ciclosporina até associadas com outras drogas (CALNE, 1979; CANAFAX, 1985; CELIK *et al.*, 2001). Mesmo tendo aumentado a taxa de sobrevivência dos transplantes, estas drogas ainda continuavam a ter efeitos colaterais, envolvidos

principalmente na toxicidade dos rins (CANAFAX, 1985; SHEIL, 1983). Foi observado que a ciclosporina A causa deficiência neurológica reversível que, após a retirada da droga, retorna a função normal (DERICI, 2001). A ciclosporina suprime a imunidade mediada por células T ao inibir a ativação de genes das citocinas como interleucina 1 (IL-1), IL-3 E IFN- γ , em particular o gene da IL-2 (COTRAN, 2000). O mecanismo de imunossupressão da ciclosporina não está associado a uma inibição dos seus receptores citoplasmáticos, mas à formação de complexos de proteínas que adquirem a “função” de promover imunossupressão (MACKEON, 1991). O conhecimento das bases moleculares de ativação dos linfócitos T é fundamental para a compreensão dos mecanismos de ação da ciclosporina A e seus análogos (NEUMANN, 1997).

A ciclofosfamida é um agente anticancerígeno metabolizada por enzimas hepáticas, que causa a alquilação do DNA bloqueando a sua síntese e, conseqüentemente, a proliferação celular (BROCK, 1967; POULTER & TURK, 1972). A sua toxicidade, como depressão da medula óssea e cistite hemorrágica, limita o seu uso clínico (KOVARSKY, 1983).

A azatioprina é um análogo das bases púricas, ou seja, ela incorpora-se como “falsas” bases púricas no DNA impedindo as duas vias metabólicas de síntese de purinas, o processo de mitose e proliferação celular (CHAN *et al*, 1987; ELION, 1967; FOX, 1989). A sua ação antiproliferativa não é seletiva e isto acarreta diversas complicações como mielotoxicidade e alterações gastrointestinais (NEUMANN, 1997).

Os glicocorticóides atuam na inibição do processo celular impedindo a ativação de células do sistema imunológico e inflamação. Sua ação de bloquear a produção de citocinas difere da ciclosporina, uma vez que não interfere na produção de proteínas promotoras do gene da IL-2 (GRANELLI-PIPERNO *et al*, 1990). O glicocorticóide se liga ao receptor de esteróide associado com proteínas no núcleo da célula, onde se associaria com seqüências de

bases modificando os genes controladores de citocinas e alterando a estrutura da cromatina (BEATO, 1989; VACCA *et al*, 1992).

No início dos anos 90 novas moléculas naturais ou sintéticas foram identificadas e desenvolvidas contra a rejeição de órgãos: ciclosporina G (CsG), tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamicina – RAPA), mizoribina (MZR), ácido micofenólico (RS 61443 – MPA), brequinar sódico (BQR), deoxiespergualina (DSG) e leflunomide (LFN) (NEUMANN, 1997).

Tresperimus é um novo agente em fase clínica II e III que induz a tolerância do alotransplante. Ele foi inicialmente desenvolvido como um antitumor, mas sua ação era limitada e logo os seus efeitos foram relevantes na rejeição de transplantes (SIMPSON, 2002).

Sirolimus age no processo co-estimulatório da ação da citocina, inibindo as quinases serina-treonina e retardando a proliferação de células endoteliais e vasculares que são processos associados a rejeição crônica (KAHAN, 2002).

Em um estudo da droga 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina em ratos levou a prevenção da rejeição crônica. Foi observado uma queda dos níveis de proteinúria, esclerose glomerular e infiltração de monócitos-macrófagos depois de 24 horas de tratamento com esta droga (ZOU, 2002).

2. CONCLUSÃO

Conhecendo os processos de rejeição envolvidos com a não-compatibilidade entre doador e receptor pode-se aprimorar as técnicas envolvidas no transplante renal. A importância do HLA na compatibilidade aumenta na medida em que aplica-se exames pré-operatórios com a intenção de aumentar a sobrevida do enxerto e melhora da qualidade de vida do paciente. O uso recente de novas drogas contribuem também para o aumento das funções normais do indivíduo, que, em combinação com outras drogas, diminuem os efeitos tóxicos no paciente.

3. GLOSSÁRIO

ALOTRANSPLANTE: transplante em que o doador e o receptor são geneticamente diferentes mas da mesma espécie.

ANASTOMOSE: procedimento cirúrgico para o restabelecimento da continuidade anatômica e fisiologia dos órgãos.

AUTOTRANSPLANTE: transplante em que o doador e o receptor são geneticamente idênticos e da mesma espécie (Ex: gêmeos univitelinos).

CASPASE: família de cisteína-proteases ativada pela hidrólise de proteínas e envolvida na apoptose.

CÉLULAS NK: células “natural killer” ou células destruidoras naturais do sistema imune.

CREATININA: é o produto do catabolismo da creatina muscular e é 100% eliminada pela urina.

FIBROBLASTO: célula do tecido conjuntivo.

GLOMERULONEFRITES: inflamação dos glomérulos renais.

HIPERPLASIA: aumento do número de células.

ISQUEMIA: infarto por obstrução do suprimento sanguíneo.

MICROARRANJO: tecnologia que envolve o arranjo molecular do genoma em placas de vidro visando estudar a expressão gênica.

POLIMORFISMO GENÉTICO: presença de dois ou mais fenótipos descontínuos numa população.

PROTEINÚRIA: perda urinária de proteínas.

PROTEOMA: mapeamento de todas as proteínas expressas em um organismo. Feito em gel bidimensional (diferença de ponto isoelétrico e massa molecular).

QUIMIOCINA: citocina que compartilha a capacidade de estimular o movimento leucocitário (quimiocinese) e o movimento dirigido (quimiotaxia), importante na inflamação.

RESPOSTA ANAMNÉSICA: resposta intensificada a uma segunda ou subsequente administração de antígeno a um organismo imune.

TROMBOSE: ativação excessiva dos processos hemostáticos normais, como a formação de um coágulo sanguíneo (trombo) na vasculatura indene ou oclusão trombótica de um vaso após uma lesão relativamente pequena.

TUBULITE: inflamação do túbulo renais.

XENOTRANSPLANTE: transplante em que o doador e o receptor pertencem a duas espécies distintas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. AND POBER, J.S. Cellular and Molecular Immunology. 4^a edição. *W.B. Saunders Company*. 2000.
- ALLEN, R. AND CHAPMAN, J. Matching donor and recipient. *A Manual of Renal Transplantation*. Edward Arnold Pub., Melbourne, 1993.
- ALLEN, R.D.M. AND CHAPMAN, J.R. Renal recipient. In: Arnold, E. (ed.). *A Manual of Renal Transplantation*. Sandoz, London, 1994, p.8.
- AOSAI, F.; ÖHLEN, C.; LJUNGGREN, H-G & cols. Different types of allospecific CTL clones identified by their ability to recognize peptide loading-defective target cells. *Eur. J. Immunol.*, **21**:2767-2774, 1991.
- BANCHEREAU, J. AND STEINMAN, R. M. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* **392**:245, 1998.
- BEATO, M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell*, **56**:335, 1989.
- BENICHOU, G.; TAKIZAWA, P.A.; OLSON, C.A. & cols. Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection. *J. Exp. Med.*, **175**:305-308, 1992.
- BJORKMAN, P.J.; SAPER, M.A.; SAMRAOUI, B. & cols. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA A2. *Nature*, **329**:506-512, 1987.
- BRADLEY, A.J.; MOWAT, A.M. AND BOLTON, E.M. Processed MHC class I alloantigen as the stimulus for CD4+ T-cell dependent antibody-mediated graft rejection. *Immunol. Today*, **13**:434-438, 1992.
- BROCK, N. Pharmacologic characterization of cyclophosphamide (NSC-26271) and cyclophosphamide metabolites. *Cancer Chemother. Resp.*, **51**:315-325, 1967.
- CALNE, R.Y.; ROLLES, K.; WHITE, D.J.G. & cols. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs. *Lancet*, **2**:1033-1036, 1979.
- CAMPBELL, D. AND TROWSDALE, J. Map of the human major histocompatibility complex. *Immunol. Today*, **14**(7), 1993.
- CANAFAX, D.M.; SUTHERLAND, D.E.R.; SIMMONS, R.L. & cols. Combination immunosuppression: 3 drugs for mismatched related and 4 drugs (antilymphocyte globulin, azathioprine, cyclosporine, prednisone) for cadaver renal allograft recipients. *Transplant. Proc.*, **17**:2671, 1985.
- CANFIELD, A.E.; FARRINGTON, C.; DZIOBON, M.D.; BOOT-HANDFORD, R.P.; HEAGE, A.M.; KUMAR, S.N. AND ROBERTS, I.S. The involvement of matrix

glycoproteins in vascular calcification and fibrosis: na immunohistochemical study. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.

CELIK, A.; SIFIL, A.; CAVDAR, C.; ERKAN, N.; YENIÇERIOĞLU, Y.; BORA, S.; GULAY, H. AND CAMSARI, T. Outcome of Renal Transplantation: 7-year experience. *Transplantation Proceedings*, **33**:2657-2659, 2001.

CHAN, G.L.C.; CANAFAX, D.M. AND JOHNSON, C.A. The therapeutic use of azathioprine in renal transplantation. *Pharmacotherapy*, **7**:165-177, 1987.

COLOMBANI, J. HLA Fonctions Immunitaires et Applications Médicales. Ed. John Libbey Eurotext, Paris-França, 1993, p. 285.

COTRAN, R.S.; VINAY, K.; TUCKER, C. Patologia Estrutural e Funcional. 6ª edição. Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2000.

DAUSSET, J. AND PLA, M. HLA- Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'Homme. Ed. Flammarion Médecine-Sciences. Paris-França, 1989, p. 414.

DERICI, U.; ARINSON, T.; SINDEL, S.; TALI, T.; LEVENTOĞLU, A. AND SERT, S. Cyclosporine- A induced neurotoxicity after renal transplantation. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 14 ago. 2001.

ELION, G.B. Symposium on immunosuppressive drugs: Biochemistry and pharmacology of purine analogues. *Fed. Proc.*, **26**:898, 1967.

FISCHER-LINDAHL, K. AND WILSON, D.B. Histocompatibility antigen-activated cytotoxic T lymphocytes II estimates of frequency and specificity of precursors. *J. Exp. Med.*, **145**:508-511, 1977.

FOEGH, M.L. Chronic rejection – graft atherosclerosis. *Transplant. Proc.*, **22**:119, 1990.

FOX, D.A. AND Mc CUNE, J. Immunologic and clinical effects of cytotoxic drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: Cruse, I.M and Lewis, R.E. (eds.). *Concepts in Immunopathology: Therapy of Auto Immunodiseases*. Basel, Karger, vol.7, 1989, pp.20-78.

GRANELLI-PIPERNO, A.; NOLAN, P.; INABA, K. AND STEINMAN, R.M. The effect of immunosuppressive agents on the induction of nuclear factors that bind to sites on the IL-2 promoter. *J. Exp. Med.*, **172**:1669-1872, 1990.

HAMBURGER J.; CROSNIER J.; AUVERT J. *et al.* Homotransplantation renale chez l'homme (suite de la note préliminaire publiée en 1959). *Presse Med.*, **70** (14):671, 1962.

HOLAN, V.; KRULOVA, M.; PINDJAKOVA, J. AND ZAJICOVA, A. The role of macrophages and nitric oxide in the effector phase allotransplantation reaction. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.

- HUME, D.; MERRIL, J. AND MILLER, B. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J. Clin. Invest.*, **34**:327, 1955.
- IMGT/HLA Database Statistics. Disponível em: < www3.ebi.ac.uk/services/imgt/hla/cgi-bin/statistics.cgi > Acesso em 22 mar. 2002.
- Instituto de Urologia e Nefrologia de São José do Rio Preto. Disponível em: < www.iun.com.br/pag2.htm > Acesso em 17 jun. 2001.
- JANI, A.; POLHEMUS, C.; CORRIGAN, G.; KNOW, O.; MYERS, B.D. AND PAVLAKIS, M. Determinants of hypofiltration during acute renal allograft rejection. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.
- KAHAN, B.D. Sirolimus: a comprehensive review. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.
- KISSMEYER-NIELSEN, F.; OLSEN, S.; PETERSEN, V. & cols. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *Lancet*, **2**:662-664, 1966.
- KNIGHT, R.J.; KERMAN, R.H.; WELSH, M. & cols. Chronic rejection in primary renal allograft recipients under cyclosporine-prednisone immunosuppressive therapy. *Transplantation*, **51**:355, 1991.
- KOVARSKY, J. Clinical pharmacology and toxixology of cyclophosphamide. *Semin. Arthritis Rheum.*, **2**:359-372, 1983.
- KRAMER P.; ROHDE A.; EISENHAUER T. *et al.* Cyclosporin-a determination in capillary blood. *Kidney Int*, **26** (4):641-641, 1984.
- KUSS E Ein neues kapillarviskosimeter fur hohe drucke naturwissenschaften. New York. *Springer verlag*, **32**:602, 1951.
- LU, C.Y., *et al.* Prevention and treatment of renal allograft rejection: new therapeutic approaches and new insights into established therapies. *J Am Soc Nephron* **4**:1239, 1993.
- MACKEON, F. When worlds collide: immunosuppressants meet protein phosphatases. *Cell*, **66**:823-826, 1991.
- MATHEW, T.H. Recurrence of disease following renal transplantation. *Am. J. Kidney. Dis.*, **17**:700-707, 1991.
- MATZINGER, P. AND BEVAN, M.J. Why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens? *Cell. Immunol.*, **29**:1-6, 1977.
- MEDAWAR, P.B. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J. Anat.*, **78**:176-180, 1944.

- MERRILL J.P.; MURRAY J.E.; HARRISON J.H. *et al.* Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *New engl. J. Med.*, **262** (25):1251-1260, 1960.
- MICHON J. Les phases du developpement post-embryonnaire chez les lumbricidae a diapause - un cas de reversibilite. *Cr hebd acad sci*, **236**:2545-2547, 1953.
- MODENA, F.M.; HOESTETTER, T.H.; SALUHUDEEN, A.K. & cols. Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation*, **52**:239, 1991.
- MORITA, C.T.; VERMA, S.; APARICIO, P. & cols. Aalloreative cytotoxic T cells recognize MHC class I antigen without peptide specificity. *J. Immunol.*, **147**:1765-1772, 1991.
- NEEFJES, J.J AND PLOEGH, H.L. Intracellular transport of MHC class II molecules. *Immunol Today* **13**:179, 1992.
- NEUMANN, J.; FILHO, M.A. AND GARCIA, V.D. Transplante de Órgãos e Tecidos. *Ed. Sarvier*. São Paulo, 1997.
- NIDDK (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse). Doença Renal Terminal: escolhendo a terapia certa para você. Tradução: Meide S. Anção. Disponível em: < www.gamba.epm.br/pub/irc/irc.htm > Acesso em 11 mar 2002.
- OLSEN, T.S. Pathology of renal allograft rejection. In: Williams, G.M.; Burdick, J.F. & Solez, K. (eds.). *Kidney Tranplant Rejection*. New York, Marcel Dekker, 1986, pp. 173-197.
- ÖZDEMİR, B.H.; ÖZDEMİR, F.N.; GÜNGEN, Y. AND HABERAL, M. Role of Macrophages and Lymphocytes in the Induction of Neovascularization in Renal Allograft Rejection. *American Journal of Kidney Diseases*, **39**:347-353, 2002.
- PATON, J.C. AND PATON, A.W. Pathogenesis and Diagnosis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* infections. *Clinical Microbiology Reviews*, **11**:450-479, 1998.
- POULTER, L.W. AND TURK, J.L. Propostional increase in the theta-carrying lymphocytes in eripheral lymphoid tissue following treatment with cyclophosphamide. *Nature N. Biol.*, **238**:17-18, 1972.
- ROETZSCHKE, O.; FALK, S. AND RAMMENSEE, H.G. On the nature of peptides involved in alloreactivity. *J. Exp. Med.*, **174**:1059-1071, 1991.
- ROUVIÈRE, O.; BERGER, P.; BÉZIAT, C.; GARNIER, J-L.; LEFRANÇOIS, N.; MARTIN, X. AND LYONNET, D. Acute thrombosis of renal transplant artery. Disponível em: < www.ipsapp003.1wwonline.com/content/getfile/47/168/14/abstract.htm > Acesso em 18 mar. 2002.
- SALUTIA. Disponível em:< www.brasil2.salutia.com > Acesso em 17 jun. 2001.

- SALVATIERRA O.; IWAKI Y.; VINCENTI F *et al.* Incidence, characteristics, and outcome of recipients sensitized after donor-specific blood-transfusions. *Transplantation*, **32** (6):528-531, 1981.
- SAYEGH, M.; WATSCHINGER, B. AND CARPENTER, C.B. Mechanisms of T cell recognition of alloantigen. The role of peptides. *Transplantation*, **57**:1295-1302, 1994.
- SAYEGH, M.H. AND TURKA, L.A. The role of the T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* **338**:1813, 1998.
- SCHUMACHER, T.N.M.; HEEMELS, M.T.; NEEFJES, J.J. & cols. Direct binding of peptide to empty MHC class I molecules on intact cells and in vitro. *Cell*, **62**:563-567, 1990.
- SCULLY, R.E. Case records MGH. *N. Engl. J. Med.*, **314**:1032, 1986.
- SESSO R.; STOLLEY P.D.; SALGADO N. *et al.* Exposure to hydrocarbons and rapidly progressive glomerulonephritis. *Braz J. Med. Biol. Res.*, **23** (3-4):225-233, 1990.
- SHEIL, A.G.R.; HALL, B.M.; TILLER, D.J. & cols. Australian trial of ciclosporine (CsA) in cadaveric donor renal transplantation. *Transplant. Proc.*, **15** (Suppl. 1):2485, 1983.
- SIMPSON, D. Tresperimus: a new agent for transplant tolerance induction. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.
- STARZL, T; MARCHIORO, T.; HOLMES, J. & cols. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery*, **55**:195, 1964.
- STITES, D.P. E TERRA, A.I. *Imunologia Básica. Ed. Prentice-Hall do Brasil LTDA.* Rio de Janeiro, 1992.
- SUASSUNA, J. & FARIA, R. Perguntas mais frequentes sobre Insuficiência Renal Crônica. Disponível em: < www.ax.apc.org/~sonerj/irenal.html > Acesso em 18 mar. 2002.
- SUTHANTHIRAN, M. AND STROM, T.B. Renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, **331**:365-376, 1994.
- TAKEMOTO, S., *et al.* Survival of nationally shared HLA-matched kidney transplants of cadaveric donors. *N Engl J Med* **327**:834, 1992.
- TERASAKI, P.I.; VREDEVOE, D.L.; MICKEY. M.R. & cols. Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of kidney donors for thirty-two recipients. *Ann. NY Acad. Sci.*, **129**:500, 1966.
- UCLA ACCESS: BIAN, H. AND REED, E.F. Anti-HLA class I antibodies transduce signals in endothelial cells resulting in FGF receptor translocation, down regulation of ICAM-1 and cell proliferation. *Transplant Proceedings*, **33** (1-2):1115-1116, 2002. Disponível em: < www.uclaaccess.ucla.edu/cfm/access_faculty.cfm >

ULLMAN, E. Tissue and organ transplantation. *Ann. Surg.*, **60**:195-214, 1914.

VACCA, A.; FELLI, M.P.; FARINA, A.R. & cols. Glucocorticoid-receptor mediated suppression of the IL-2 gene expression through impairment of the cooperativity between nuclear factor of activated cells and AP-1 enhancer elements. *J. Exp. Med.*, **175**:637, 1992.

VANBUSKIRK, A.M, *et al.* Transplantation immunology. *Jama* **278**:1993, 1997.

WEISS, A. Structure and function of the T cell antigen receptor. *J. Clin Invest* **86**:1015, 1990.

ZOU, H.; BAI, J. AND LAI, D. Efficacy of 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin in preventing chronic renal allograft rejection in rats. Disponível em: < www.ncbi.nlm.nih.gov > Acesso em 21 mar. 2002.

5. ANEXOS

Tabela 1. Alelos de genes de classe I e II.

Classe I

GENE	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Alelos	237	472	113	6	1	15	0	0	0	0

GENE	MICA	MICB	MICC	MICD	MICE
Alelos	54	0	0	0	0

Classe II

GENE	DRA	DRB1	DRB2	DRBE	DRB4	DRB5	DRB6	DRB7	DRB8	DRB9
Alelos	2	304	1	35	11	15	3	2	1	1

GENE	DQA1	DQB1	DQA2	DQB2	DQB3	DOA	DOB	DMA	DMB	DPA1
Alelos	22	49	0	0	0	8	8	4	6	20

GENE	DPB1	DPA2	DPB2	TAP1	TAP2	LMP2	LMP7
Alelos	96	0	0	6	4	0	0

Informações em detalhes do número total de alelos para cada gene. Estes dados são atualizados periodicamente e encontram-se a disposição no site <http://www3.ebi.ac.uk>.

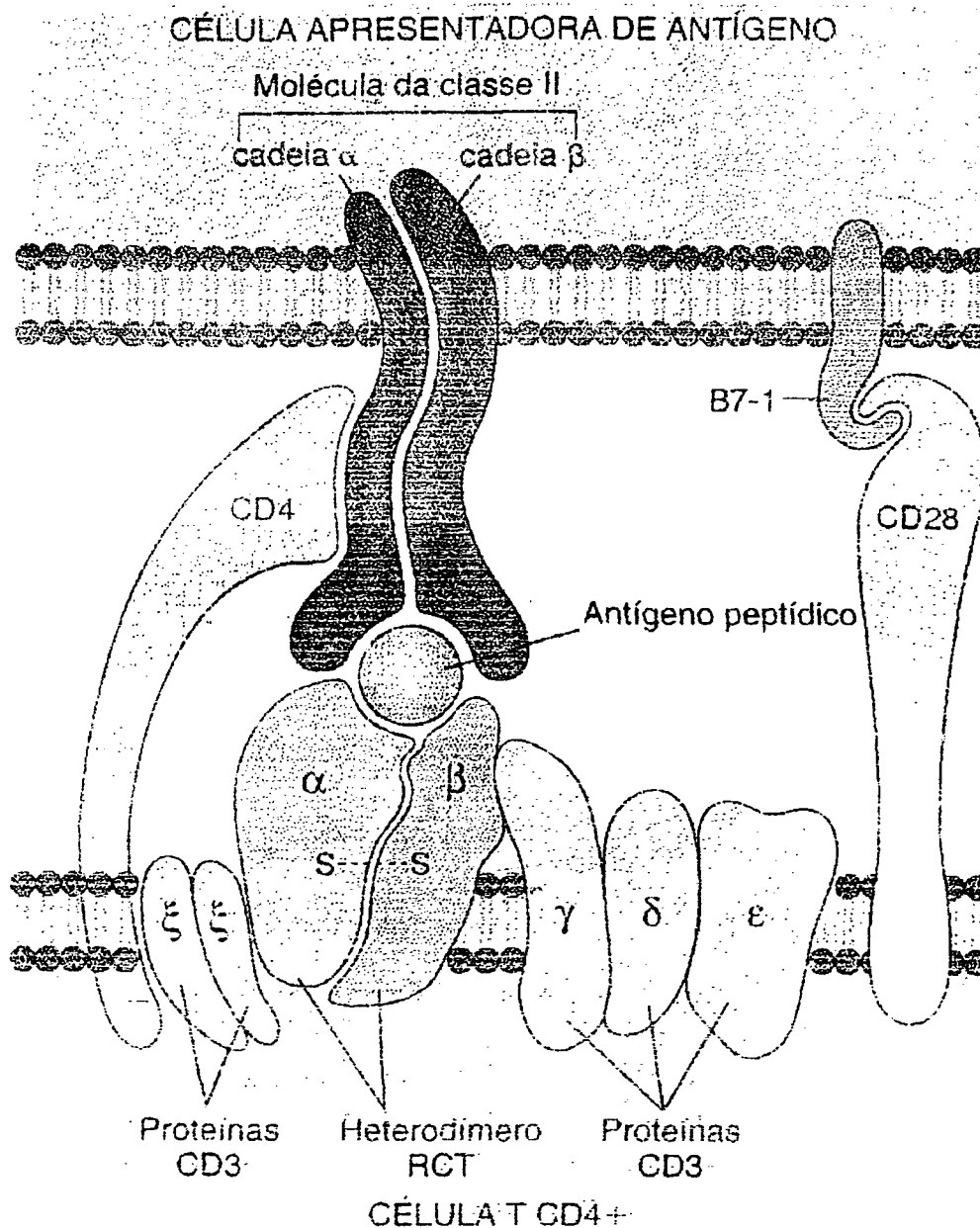


Figura 2. Representação esquemática do reconhecimento de antígeno por células T CD4+.

O receptor TCR reconhece um fragmento peptídico do antígeno ligado à molécula do complexo principal de histocompatibilidade classe II. A molécula CD4 liga-se à parte não polimórfica da molécula de classe II. O sinal seguinte é fornecido pela interação da molécula CD28 com as moléculas co-estimuladoras (B7-1 e B7-2) expressas na célula apresentadora de antígeno (FONTE: Cotran, 2000).

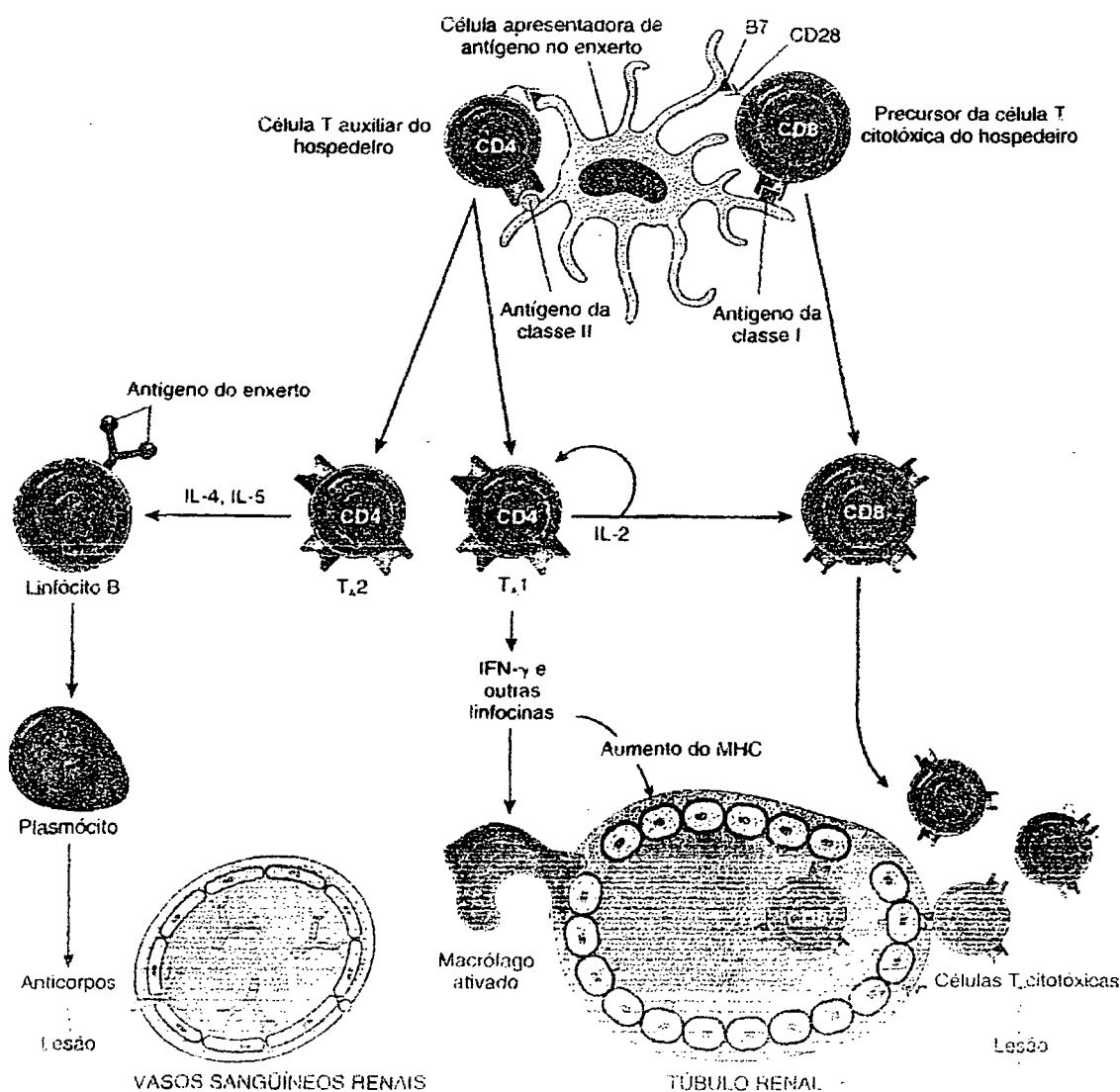


Figura 3. Representação esquemática dos eventos que levam à destruição dos enxertos histoincompatíveis.

Antígenos das classes I e II do doador juntamente com moléculas B7 são reconhecidos por células T citotóxicas CD8+ e células T auxiliares CD4+, respectivamente do hospedeiro. A interação das células CD4+ com peptídeos apresentados por antígenos da classe II leva à proliferação de células CD4+ do tipo Ta1 e à liberação de interleucina 2 (IL-2) pelas células. A IL-2 aumenta ainda mais a proliferação de CD4+ e também fornece sinais auxiliares para a diferenciação de células citotóxicas CD8+ específicas para a classe I. Ademais, a ativação das células CD4+ do tipo Ta2 gera uma variedade de outros mediadores solúveis (linfocinas) que promovem a diferenciação das células B. As células Ta1 também participam da indução de uma reação de hipersensibilidade tardia local. Mais tarde, vários mecanismos convergem para destruir o enxerto: (1) lise de células que ostentam antígenos da classe I por células T citotóxicas CD8+, (2) anticorpos antiexerto produzidos por células B sensibilizadas e (3) lesão inespecífica mediada por macrófagos e outras células, que se acumulam em consequência da reação de hipersensibilidade tardia (FONTE: Cotran, 2000).