

RESUMO

São abordados os principais tópicos relativos aos recentes avanços em transplantes, especialmente a novas e futuras drogas imunossupressoras, o xenotransplante e a aplicação clínica das células tronco.

Palavras-chave: Transplante; Imunossupressor; Rejeição.

O último decênio foi marcado por avanço significativo no resultado dos transplantes, com aumento substancial na sobrevida do enxerto e do paciente, a curto e longo prazos. Uma série de fatores contribuiu para esse resultado: aprimoramento na técnica cirúrgica, progresso nas técnicas de exames imunológicos para seleção de doador, conhecimento mais profundo do mecanismo de rejeição por meio da biologia molecular, descoberta de potentes agentes antimicrobianos utilizados no tratamento das infecções e aparecimento de novas e poderosas drogas imunossupressoras. Abordaremos, de maneira sucinta e objetiva, alguns desses fatores, bem como analisaremos futuras e promissoras perspectivas no campo dos transplantes de órgãos.

NOVAS E FUTURAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

A liberação para uso em transplante pelo FDA (Food and Drug Administration) da fórmula original da ciclosporina (Sandimmune), em 1983¹, foi o marco inicial do progresso no resultado dos transplantes. Desde então, uma série de novas drogas imunossupressoras vem sendo estudada, algumas já liberadas para uso clínico e outras ainda em fase de estudo experimental e pré-clínica. Devido ao aumento do arsenal dessas drogas, a imunossupressão atual deixou de ser receita de bolo para tornar-se individualizada, baseando-se principalmente nas variáveis do receptor e do doador dos órgãos. Os novos imunossupressores que vêm sendo rotineiramente utilizados são:

*Professor titular de Nefrologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais
Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Mater Dei

Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Euler Pace Lasmar
Rua Newton, 89
Santa Lúcia
Belo Horizonte –MG
30.360-200
Fone: (31) 3295-5000
E-mail: lasmar@gold.com.br

- Micofenolato Mofetil (MMF/Cellcept)

Constitui imunossupressor não-nefrotóxico e não-aterogênico. Quando utilizado com inibidores da calcineurina, reduz a incidência da rejeição aguda nos primeiros seis meses de transplante renal para menos de 20% (com ciclosporina),^{2,3} e 10% (com tacrolimus)⁴.

Seu mecanismo de ação decorre de inibição da síntese das purinas através da “via de novo”, que é indispensável para a proliferação dos linfócitos T e B^{5,6}. Além da redução na incidência da rejeição, essa droga tem sido benéfica para o tratamento de resgate da rejeição aguda resistente à esteróide e OKT³⁷, e no manuseio da nefrotoxicidade provocada pelos inibidores da calcineurina, permitindo a diminuição da dose ou mesmo a supressão desses medicamentos⁸. Recente publicação mostrou redução significativa na incidência da nefropatia crônica do enxerto ao nível do quarto ano de transplante renal, quando se associa MMF à ciclosporina e prednisona⁹. A retirada de ciclosporina ou de esteróide, quando usados com o MMF, tem sido feita em alguns estudos, porém o aumento na incidência de rejeição aguda no primeiro ano de transplante renal associado ao pequeno número de pacientes observados a curto prazo constituem obstáculos para conduta rotineira. Essas estratégias, embora possam reduzir a incidência de nefrotoxicidade e de aterogênese, necessitam de estudos multicêntricos prospectivos, com grande número de pacientes e maior tempo de seguimento.

Os principais efeitos colaterais do MMF são anemia, leucopenia e distúrbios gastrointestinais (vômitos, diarreia e cólicas abdominais), que determinam em 10% a 20% dos casos a suspensão da droga.

- Tacrolimus (Prograf)

É um antibiótico macrolídeo isolado da cultura de um microorganismo denominado *Streptomyces tsukubaenses*, com mecanismo de ação virtualmente idêntico ao da ciclosporina. Entretanto, une-se a uma imunofilina distinta, FKBP12, ao contrário da ciclosporina, que se liga à ciclofilina. O complexo FKBP12–tacrolimus inibe diretamente a calcineurina, impedindo a desfosforilação do fator de transcrição NFAT e, conseqüentemente, a liberação da interleucina 2, responsável pela ativação dos linfócitos T. Como resultado dessa ação molecular, a droga inibe especialmente a resposta imune mediada por células.¹⁰ Experiências *in vitro* demonstraram que o tacrolimus é mais potente que outros imunossupressores na inibição da proliferação dos linfócitos T.

Vários estudos multicêntricos têm demonstrado que essa droga, quando associada à azatioprina e, principalmente, ao MMF, diminui a incidência de rejeição aguda nos seis primeiros meses de transplante renal.^{11,12,13,14} Além disso, sua eficácia tem sido demonstrada como tratamen-

to de resgate da rejeição aguda resistente ao tratamento convencional.¹⁵

Os efeitos colaterais do tacrolimus são semelhantes aos da ciclosporina, possuindo a vantagem de não produzir hirsutismo, sendo a hipertensão arterial, hiperlipidemia e hiperplasia gengival menos graves. Alguns trabalhos têm demonstrado que a conversão da ciclosporina para tacrolimus é muito benéfica para os pacientes cujas reações colaterais descritas são muito importantes¹⁶.

A principal desvantagem da droga é o efeito diabético de elevada incidência, sendo dose dependente, e diminuindo quando utilizada em associação com MMF ou com a redução ou retirada do esteróide¹⁷.

- Sirolimus (Rapamicina / Rapamune)

Também é um antibiótico macrolídeo do fungo *Streptomyces higroscopicus* encontrado na ilha Rapa Nui. Penetra livremente nas células, unindo-se à mesma imunofilina do tacrolimus (FKBP12). Esse complexo sirolimus-FKBP12 não inibe a calcineurina, mas bloqueia o sinal de transdução de uma proteína denominada mTOR (*mammalian target of rapamycin*), essencial para a proliferação dos linfócitos na fase G2 → S do ciclo celular. Além disso, inibe experimentalmente o espessamento da camada íntima e muscular lisa das artérias de ratos, podendo ser útil na prevenção da rejeição crônica.^{18,19}

Vários estudos de fase III e IV têm mostrado que, quando associada a ciclosporina e prednisona, reduz significativamente a incidência da rejeição aguda (menos de 15%) nos seis primeiros meses de transplante renal. Além disso, por aumentar a absorção da ciclosporina, a droga deve ser ingerida quatro horas após, e doses menores de ciclosporina são necessárias para se alcançar o nível sanguíneo adequado. Alguns estudos de fase II em transplante renal têm demonstrado que esse imunossupressor é tão potente quanto a ciclosporina quando utilizado com MMF, recurso que pode ser utilizado nos casos de nefrotoxicidade importante. Outros pequenos estudos demonstraram que o sirolimus pode substituir a ciclosporina em pacientes estáveis, bem como permite a retirada precoce do esteróide.^{20,21,22,23}

Estudos publicados recentemente têm observado que a associação sirolimus-tacrolimus é muito eficaz e promissora, principalmente no transplante de ilhotas pancreáticas.²⁴

O sirolimus não é nefrotóxico e pode determinar reações colaterais dose-dependentes, como plaquetopenia, anemia, leucopenia e hiperlipidemia.

- Anticorpos bloqueadores dos receptores da interleucina 2 (anti-Tac).

São anticorpos monoclonais que bloqueiam a fixação da interleucina 2 no receptor do linfócito ativado, impedindo a sua proliferação. Portanto, atuam em sinergismo

com as drogas imunossupressoras inibidoras da calcineurina.

Estudos multicêntricos mostraram que esses anticorpos, quando associados a esquema de imunossupressão triplíce com ciclosporina, azatioprina e prednisona, reduzem em 30% os episódios de rejeição aguda nos seis primeiros meses de transplante renal. Além disso, diminuem a incidência de rejeições agudas esteróide resistente que necessitam de tratamento com anticorpos policlonais (ATG) ou monoclonais (OKT3)²⁵.

Os anticorpos bloqueadores da interleucina 2 podem ser quiméricos (humano/murino), como o basiliximab (Simulect), ou humanizados, como o daclizumab (Zenapax). O anticorpo humanizado tem a vantagem de não produzir anticorpo anti-idiotipo e ter ação mais prolongada do que o quimérico, além de não causar reação de hipersensibilidade. São utilizados antes e logo após o transplante, com ação farmacológica que perdura durante 30 a 45 dias (basiliximab) ou até 90 dias (daclizumab)^{26,27}.

- Drogas em estudo pré-clínico e clínico.

Constituem drogas que estarão disponíveis para uso rotineiro, dentro de poucos anos:

- FTY 720, cujo mecanismo de ação é único, pois altera o tráfico dos linfócitos no sangue periférico por meio de seu seqüestro nos gânglios linfáticos, determinando linfopenia²⁸.
- SDZ – Rad (Everolimus / Certican), derivado da rapamicina, com melhor biodisponibilidade²⁹.
- ERL 080 (Myfortic), nova formulação do micofenolato mofetil com liberação entérica, que melhora os efeitos colaterais gastrointestinais³⁰.
- Campath 1H, anticorpo monoclonal biológico anti CD 52 que produz provável tolerância por meio da depleção de linfócitos, determinada por reação de fixação do complemento. É usado em 2 doses logo após o transplante, associado somente a doses baixas de ciclosporina como imunossupressão de manutenção.³¹

XENOTRANSPLANTE

A escassez na oferta de órgãos tornou o xenotransplante a mais atrativa solução para a resolução desse importante problema. Ao se considerar qual espécie animal seria mais apropriada para doação de órgãos, os primatas não-humanos foram considerados inicialmente os mais adequados. Isso decorre da sua proximidade fisiológica e imunológica com a raça humana.

Entretanto, essa fonte de órgãos determina uma série de problemas: poucas espécies dos primatas possuem constituição física semelhante ao ser humano e, conseqüentemente, seus órgãos não seriam capazes de suportar

função fisiológica vital. Além disso, existe risco significativo de transmissão de infecções ainda inexistentes na raça humana (zoonoses), bem como a existência de algumas civilizações que julgam esse tipo de doação inaceitável sob o ponto de vista ético. O porco, como potencial doador, pode superar alguns desses obstáculos: é fértil, fisiologicamente semelhante ao ser humano, com dimensões apropriadas dos órgãos, podendo ser criado em ambientes que diminuem o risco de zoonoses, não existindo objeção ética e cultural para a doação dos seus órgãos. Por isso, o modelo de transplante porco/não-primata tornou-se o mais relevante modelo pré-clínico para a avaliação do xenotransplante porco/homem.^{31,32,33,34} Porém o sucesso nessa experiência foi suplantado pelo desencadeamento da rejeição hiperaguda: os anticorpos xeno-reativos causam ativação do complemento, com a conseqüente hemorragia intersticial, trombose dos vasos e rápida perda do enxerto. Recentemente, a rejeição hiperaguda tem sido superada por estratégias que incluem depleção do complemento e anticorpos ou prevenção da ativação do complemento. Esta última tem sido alcançada, usando-se doadores transgênicos e reduzindo-se o nível de anticorpos xeno-reativos, por meio de protocolos de imunossupressão semelhantes aos utilizados no transplante humano.³⁵ Outros recentes estudos têm demonstrado que a rejeição celular subseqüente à hiperaguda pode ser controlada por uma série de intervenções farmacológicas dirigidas contra a ativação das células T e B.³⁶

Entretanto, mesmo com esses grandes avanços no campo da imunologia, o xenotransplante tem provocado perda do entusiasmo dos pesquisadores pelo potencial risco das zoonoses.

CÉLULAS-TRONCO E SUA APLICAÇÃO CLÍNICA

Recentes avanços na biologia experimental podem constituir-se em caminho promissor para a solução de alguns transplantes de órgãos. O mais importante deles é o transplante de células-tronco (mãe). Diferentes famílias dessas células têm sido encontradas não somente durante o desenvolvimento embrionário, mas também em muitos tecidos adultos, onde elas atuam como células de reposição, quando ocorre lesão tissular. Também apresentam a característica de se diferenciarem em células dos tecidos onde são implantadas. As células embrionárias, isoladas da camada profunda dos blastocistos jovens de grande número de espécies animais, inclusive o homem, parecem constituir-se na fonte ideal para o transplante de células. Isso porque, em condições apropriadas, podem reproduzir-se indefinidamente *in vitro*, diferenciando-se em tecidos de valor terapêutico³⁷.

Mais recentemente, células isoladas de tecidos adultos (mesenquimal, nervoso e hematopoiético) têm apresentado algumas das propriedades das células embrionárias, particularmente a capacidade de diferenciar-se em vários tipos de tecidos, como pancreático, hepático, nervoso e cardíaco. Portanto, o transplante dessas células constitui a mais promissora terapêutica de doenças como cirrose hepática, diabetes melito, doença de Alzheimer, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio³⁸.

SUMMARY

This paper provides a review of the recent advances in transplantation with emphasis to new and investigational immunosuppressive drugs, xenotransplantation and the clinical application of stem cells.

Keywords: Transplantation; Immunosuppressive Drugs, Rejection

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal JT et al. The Colorado – Pittsburgh cadaveric renal transplantation study with cyclosporin. *Transplant Proc* 1983; 15:2459-63.
- 2- European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345:1321
- 3- Mycophenolate mofetil in renal transplantation: Results from the U.S. randomized trials. *Kidney International* 1995; 48(Suppl 52):93-6.
- 4- Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jueisk SC, for the FK 506 / MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. Mycophenolate Mofetil (MMF) in Cadaveric Renal Transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69:875-80.
- 5- Allison AC, Eugni EM, Sollinger HW. Mycophenolate mofetil: Mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7:129.
- 6- Sollinger HW, Deierhoi MH, Belzer FO et al. RS – 61443: A phase I clinical trial and pilot rescue study. *Transplantation* 1992; 53:428.
- 7- The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Study Group. Rescue therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplantation* 1996; 10:131-5.
- 8- Ducloux D, Fournier V, Vautrin CB et al. Mycophenolate mofetil in renal transplant recipients with cyclosporine associated nephrotoxicity. *Transplantation* 1998; 65: 1504-6.
- 9- Kaplan B, Ojo Ao, Kriesche HVN et al. Mycophenolate Mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000; 69:2405-9.
- 10- Vella JP, Sayegh MH. Maintenance pharmacological immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Postgrad Med J* 1997; 73:386
- 11- Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH et al for the FK 506 Kidney Transplant Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63:977.
- 12- Mayer AD, Dimetrewski J, Squifflet et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus and cyclosporine in prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997; 64:436.
- 13- Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression in renal transplantation: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1997; 318:1104.
- 14- Jonhson C, Ahsan N, Goriwat et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric transplantation. *Transplantation* 2000; 69:834.
- 15- Woodle ES, Thislethwaite JR, Gordon JH et al. A multicenter trial of FK 506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1996; 62:594.
- 16- Higgins RM, Hart P, Lam FT. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in stable renal transplant patients: safety metabolic changes and pharmacokinetic comparison. *Transplantation* 2000;69:1736.
- 17- Moxey – Mims MM, Kay C, Light JÁ, Kher KK. Increased incidence of insulin –dependent diabetes mellitus in pediatric transplant patients receiving tacrolimus. *Transplantation* 1998; 65:617.
- 18- Brunn GJ, Hudson CC, Sekulic A et al. Phosphorylation of the translational repressor PHAS-1 by the mammalian target of rapamycin. *Science* 1997; 277:99.
- 19- Morris RE. Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Ther Drug Monit* 1995;17:564.
- 20- Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episodes despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts: A phase II trial. *Rapamune Study Group. Transplantation* 1999; 68:1526.
- 21- Kahan BD, Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicentre study. *The Rapamune US Study Group. Lancet* 2000; 356:194.
- 22- Groth CG, Backman L, Morales JM et al. Sirolimus –based therapy in human renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67:1036.
- 23- Kreis H, Cisterne JM, Land W et al. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000; 69:1252.
- 24- Mc Alister VC, Gaoz, Peltekian K et al. Sirolimus – tacrolimus combination immunosuppression (letter). *Lancet* 2000; 355:376.
- 25- Kirkman RL, Shapiro ME, Carpenter CB et al. A randomized prospective trial of anti-tac monoclonal antibody in

RECENTES AVANÇOS EM TRANSPLANTES

- human renal transplantation. *Transplantation* 1991; 51:107.
- 26- Kahan BD, Rajagopalan PR, Hali M for the United States Simulect Renal Study Group. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67:276.
- 27- Vincent F, Kirkman R, Lights et al. Interleukin-2-receptor blockade with Daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338:161.
- 28- Schmouder R, Arns W, Maket F et al. Pharmacokinetic of ERL080: A new enteric coated formulation of mycophenolate acid-sodium. *Transplantation* 1999; 67:S203
- 29- Kahan BD, Kaplan B, Lorber MI et al. RAD in de novo renal transplantation. Comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 2001; 71:1400.
- 30- Neumayer HH, Brunkhorst R, Budde K et al. Human safety and pharmacology of FTY 720. *Transplantation* 1999; 67:S152
- 31- Calve R, Moffatt SD, Friend PY et al. Campath 1h allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999; 68:1613.
- 32- Levy G. Xenotransplantation: Present status. *Proceedings of a Transplant Odyssey*. 2001.
- 33- Cunningham DA. Activation of primary porcine endothelial cells induces release of porcine endogenous retroviruses. *Proceedings of XVIII International Congress of the Transplantation Society*, 2000.
- 34- Cosimi AB. Public perception of xenotransplantation. *Proceedings of XVIII International Congress of the Transplantation Society* 2000; 137.
- 35- Zaidi A, Schmoekel M, Bhatt F et al. Life-supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998; 65:1584.
- 36- Platt JL. Xenotransplantation. New risks, new gains. *Nature* 2000; 407:27.
- 37- Inverardi L. Stem cells and their clinical application. *Proceedings of the 2nd International Congress on Immunosuppression*. 2001.
- 38- Strom T. Stem cells: A replenishable source of cellular transplants. *Proceedings of A Transplant Odyssey*. 2001; p.237.