



Academia de Ciência e Tecnologia

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA PRÁTICA E
ESSENCIAL
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: IMPORTÂNCIA DO
SISTEMA HLA**

AMANDA REGINA PINATTI MENEZES

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2019

RESUMO

Introdução: O transplante de medula óssea (transplante de células-tronco hematopoiéticas) (HPSCT) envolve a administração de células-tronco hematopoiéticas saudáveis em pacientes com medula óssea disfuncional ou depletada. Isso ajuda a aumentar a função da medula óssea e permite, dependendo da doença a ser tratada, destruir as células tumorais com malignidade ou gerar células funcionais que podem substituir as disfuncionais em casos como síndromes de imunodeficiência, hemoglobinopatias e outras doenças. **Objetivo:** descrever a importância do sistema HLA nos transplantes de medula óssea. Desta forma, relatar a importância da investigação de histocompatibilidade em cada procedimento. **Metodologia:** uma revisão de literatura nas bases Medline, Llacs, Pubmed, Google Acadêmico e Scielo foram selecionados 20 artigos onde foram utilizados 10 artigos dos últimos anos.

Palavras-chave: transplante de medula óssea, histocompatibilidade, sistema HLA, leucemias

ABSTRACT

Introduction: Bone marrow transplantation (hematopoietic stem cell transplantation) (HPSCT) involves the administration of healthy hematopoietic stem cells in patients with dysfunctional or depleted bone marrow. This helps increase bone marrow function and allows, depending on the disease being treated, to destroy tumor cells with malignancy or generate functional cells that can replace dysfunctional ones in cases such as immunodeficiency syndromes, hemoglobinopathies, and other diseases.

Objective: To describe the importance of the HLA system in bone marrow transplantation. Thus, to report the importance of histocompatibility investigation in each procedure.

Methodology: A literature review in Medline, Llacs, Pubmed, Google Academic and Scielo databases were selected 20 articles where 10 articles were used in recent years.

Keywords: bone marrow transplantation, histocompatibility, HLA system, leukemias

1. INTRODUÇÃO

No Brasil o câncer é considerado uma das doenças com maior causa de mortalidade, atingindo cerca de 400 mil novos casos por ano. Dentre os diversos tipos de câncer, a leucemia tem tomado mais atenção dos profissionais de saúde (PONTES, GUINARDELLO, CAMPOS, 2005).

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos, geralmente de origem desconhecida, acontece quando uma célula sanguínea que ainda não atingiu a maturidade sofre mutação genética que a transforma em uma célula cancerosa. Essa célula anormal não funciona adequadamente, multiplicando-se rápido. Existem mais de 12 tipos de leucemia, sendo que os quatro primários são leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) e leucemia linfocítica crônica (LLC) (INCA,2018).

O transplante de Medula óssea (TMO) é indicado principalmente para o tratamento de doenças que alteram o funcionamento da medula óssea, como as doenças hematológicas, onco-hematológicas, imunodeficiências, doenças genéticas hereditárias, alguns tumores sólidos e doenças autoimunes.

O TMO no inicio foi utilizado como ultima medida terapêutica, hoje é considerado uma forma de terapia bem-sucedida para determinadas doenças habitualmente fatais, como a leucemia (PONTES, GUINARDELLO, CAMPOS, 2005).

O TMO é diferente da maioria dos transplantes convencionais, é uma terapia celular, onde o órgão transplantado não é sólido. O receptor recebe a medula óssea por meio de uma transfusão, onde as células progenitoras coletadas do sangue do doador são armazenadas em uma bolsa de sangue e transfundidas para o paciente. As células transfundidas circulam pelo sangue do receptor, se instalaram no interior dos ossos, dentro da medula óssea do paciente e após um período variável de tempo ocorre a “pega” da medula, quando as células do doador começam a se multiplicar, produzindo as células do sangue (CORGZINHO, GOMES, GARRAFA, 2012).

As primeiras experiências com TMO alogênico (entre indivíduos diferentes da mesma espécie) ocorreram no século XIX, mas elas só tiveram sucesso no final da década de 60 do século XX, com a descoberta do principal sistema de histocompatibilidade humano, composto de antígenos HLA (human leukocyte antigens). Com isso muitos avanços no campo do TMO têm levado ao aperfeiçoamento de

técnicas de diagnóstico e tratamento relacionadas ao procedimento, produzindo aumento de sobrevida dos pacientes submetidos ao procedimento de TMO alogênico.

1.1 TIPOS DE TMO

1.1.1 Transplante de medula óssea singeneico.

O doador e o destinatário são gêmeos idênticos. As vantagens incluem ausência de enxerto versus doença do hospedeiro (GVHD) e ausência de falha do enxerto. No entanto, apenas um pequeno número de pacientes transplantados terá a capacidade de ter um gêmeo idêntico para transplante.

1.1.2 Transplante autólogo de medula óssea.

Os produtos da medula óssea são coletados do paciente e são reinfundidos após os métodos de purificação. As vantagens incluem não GVHD. A desvantagem é que os produtos da medula óssea podem conter células anormais que podem causar recaída no caso de malignidade; teoricamente, este método não pode ser usado em todos os casos de doenças anormais da medula óssea.

1.1.3 Transplante Alogênico.

O doador é um membro da família HLA pareado, doador não relacionado ou doador familiar incompatível (haploidentical).

1.1.4 Regime Preparativo.

Este é um regime que inclui altas doses de quimioterapia e / ou irradiação total do corpo (TBI) que são administradas ao receptor antes da infusão de células estaminais para eliminar o maior número de células malignas e permitir a imunossupressão no receptor para que o enxerto possa ocorrer.

2. INDICAÇÕES PARA TMO

2.1 Doença Maligna

2.1.1 Mieloma múltiplo

O transplante de células-tronco autólogas é responsável pela maioria dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas de acordo com o CIBMTR em 2016 nos Estados Unidos. Estudos mostraram um aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes com menos de 65 anos de idade quando a consolidação

terapêutica com melfalano é iniciada, seguida de transplante autólogo de células-tronco e terapia de manutenção com lenalidomida. O estudo mostrou um resultado favorável do transplante de células-tronco e melfalano em altas doses quando comparado com a terapia de consolidação com melfalano, prednisona e lenalidomida (MPR). Ele também mostrou um melhor resultado em pacientes que receberam uma terapia de manutenção com lenalidomida.

2.1.2 Linfoma de Hodgkin e não-Hodgkin

Estudos mostraram que a quimioterapia seguida de transplante autólogo de células-tronco em casos de linfomas recorrentes (LH e LNH) que não respondem à quimioterapia convencional inicial tem melhores resultados. Um ensaio clínico randomizado controlado por Schmitz N et al. mostrou um melhor resultado de 3 anos de quimioterapia de alta dose com transplante de células-tronco autólogas em comparação com a quimioterapia convencional agressiva no linfoma de Hodgkin recidivante quimiossensível. No entanto, a sobrevida global não foi significativamente diferente entre os dois grupos. O número de receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas vem em segundo após o mieloma múltiplo de acordo com o CIBMTR.

2.1.3 Leucemia mielóide aguda

O transplante de células-tronco alogênicas mostrou melhorar o desfecho em pacientes com LMA que falham na terapia de indução primária e não conseguem responder à competição e podem prolongar a sobrevida global. O estudo recomendou que a tipificação precoce do HLA para pacientes com LMA pode ajudar se eles falharem na terapia de indução e forem considerados para transplante de medula óssea.

2.1.4 Leucemia Linfocítica Aguda

O transplante alogênico de células-tronco é indicado em casos refratários e resistentes quando a terapia de indução falha pela segunda vez na indução de remissão. Alguns estudos sugerem um aumento do benefício do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em pacientes com LLA de alto risco, incluindo pacientes com cromossomo Filadélfia e aqueles com t (4, 11).

2.1.5 Síndrome mielodisplásica

O transplante alogênico de células-tronco é considerado curativo em casos de progressão da doença e é indicado apenas em pacientes de risco intermediário ou alto com SMD.

2.1.6 Leucemia Mielóide Crônica / Leucemia Linfocítica Crônica

Os receptores com essas duas doenças aparecem na parte inferior da lista de pacientes que receberam transplante de células-tronco alogênicas em 2016. O transplante de células-tronco hematopoiéticas mostrou altas taxas de cura, mas com tratamentos disponíveis como inibidores de tirosina quinase e altas taxas de sucesso com baixo perfil de risco adverso. O TCTH é reservado para pacientes com doença refratária a agentes de primeira linha na LMC.

2.1.7 Mielofibrose, Trombocitose Essencial e Policitemia Vera

O transplante de células estaminais alogénicas demonstrou melhorar os resultados em doentes com mielofibrose e aqueles que tiveram um diagnóstico de mielofibrose que foi precedido por trombocitose essencial e policitemia vera.

2.1.8 Tumores Sólidos

O transplante autólogo de células-tronco é considerado o padrão de tratamento em pacientes com tumor de células germinativas (tumores testiculares) refratários à quimioterapia (após a terceira recidiva com quimioterapia). O TCTH também foi estudado em meduloblastoma, câncer de mama metastático e outros tumores sólidos.

2.2 Doenças Não-Malignas

2.2.1 Anemia aplástica

Estudos sistemáticos e retrospectivos sugeriram um melhor resultado com o transplante de células-tronco hematopoiéticas na anemia aplástica adquirida, quando comparado com a terapia imunossupressora convencional. O transplante de células-tronco alogênicas mostrou melhores resultados quando foi coletado da medula óssea em comparação com o sangue periférico em um estudo que envolveu 1886 pacientes

com anemia aplástica adquirida. Pacientes com anemia aplástica necessitam de regime preparativo, pois ainda podem desenvolver rejeição imunológica ao enxerto.

2.2.2 Síndrome da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

Grandes estudos retrospectivos mostraram aumento da sobrevida global em bebês com IDCG quando receberam o transplante precocemente no nascimento antes do início das infecções.

2.2.3 Talassemia

O transplante de hastes alogênicas de um doador irmão casado é considerado uma opção para o tratamento da talassemia e mostrou uma sobrevida de 15 anos chegando a 80%. No entanto, dados retrospectivos recentes mostraram sobrevida global semelhante em comparação com o tratamento convencional, que consiste em múltiplas transfusões no caso de talassemia.

2.2.4 Anemia falciforme

O transplante alogênico de células-tronco é recomendado para o tratamento da doença falciforme.

3. OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo descrever a importância do sistema HLA nos transplantes de medula óssea. Desta forma, relatar a importância da investigação de histocompatibilidade em cada procedimento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Por meio de uma revisão de literatura nas bases Medline, Llacs, Pubmed, Google Acadêmico e Scielo foram selecionados 20 artigos onde foram utilizados 10 artigos dos últimos anos, com as palavras chaves: Transplante de medula óssea, histocompatibilidade, sistema HLA, leucemias. Os artigos foram revisados e os principais aspectos foram apresentados a seguir.

5. HISTÓRIA E ESTRUTURA DO SISTEMA HLA

A descoberta do complexo de histocompatibilidade (CHP) principal murino ($H2$ -cromossomo 17) ocorreu quando George Snell e colaboradores aplicaram as técnicas de genética clássica para a análise da rejeição de tumores e de tecidos normais

transplantados. Na espécie humana, Dausset detectou, no início da década de 50, anticorpos leuco-aglutinantes no soro de pacientes politransfundidos e em 20% a 30% de mulheres multíparas (OLIVEIRA, SELL, 2002).

Dausset observou o fato de pacientes que tinham recebido muitas transfusões sanguíneas apresentavam soro com leuco-aglutininas, notando que estas aglutininas não eram auto anticorpos, tratava-se se alo-anticorpos produzidos pela infusão de células que portam alo antígenos não existentes no receptor.

Após a descoberta dos primeiros antígenos leucocitários e de um sistema adequado de teste, a quantidade de especificidade sorológicas definidas aumentaram rapidamente e em 1967, todas já demonstravam pertencerem ao mesmo sistema genético, sendo o termo HL-A aprovado pelo comitê de Nomenclatura da Organização Mundial de Saúde.

Dentre os fatores genéticos que exercem maior influência no resultado desses transplantes estão os genes do sistema HLA, caracterizados por extenso polimorfismo. O complexo principal de histocompatibilidade humano, também chamado de sistema HLA, é descrito como atuante principal em muitas doenças hematológicas.

O sistema HLA contém aproximadamente quatro milhões de base e seus genes encontram-se fisicamente agrupados dentro de três regiões distintas, denominadas de classe I, II e III. Compreende uma região de genes altamente polimórficos localizados no braço curto do cromossomo 6, na porção da região 6p21.3, cada *lócus* pode conter um entre diferentes genes para determinada glicoproteína, ao que chamamos de polimorfismo, que permite assim, grande variação na expressão destas glicoproteínas (BENJAMINI et al., 2002; MONTE et al., 2004; ALVES et al., 2005).

O *lócus* do HLA comprehende 6 genes principais que codificam moléculas proteicas homólogas, sendo classificadas em classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), classe II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP), em função de sua estrutura, distribuição tecidual e características na apresentação de antígenos aos linfócitos T e a região classe III que é telomérica à região classe II, contém genes que codificam as moléculas do sistema complemento (C2, C4 e fator B), 21-hidroxilase e fator de necrose tumoral. Naturalmente, todos os indivíduos apresentam 2 alelos para cada *lócus* HLA.

As moléculas de classe I são expressas praticamente em todas as células nucleadas, enquanto as de classe II apenas nas células dendriticas, linfócitos B, macrófagos e alguns outros tipos celulares.

MHC

- Os genes para o MHC: diversidade sem recombinação

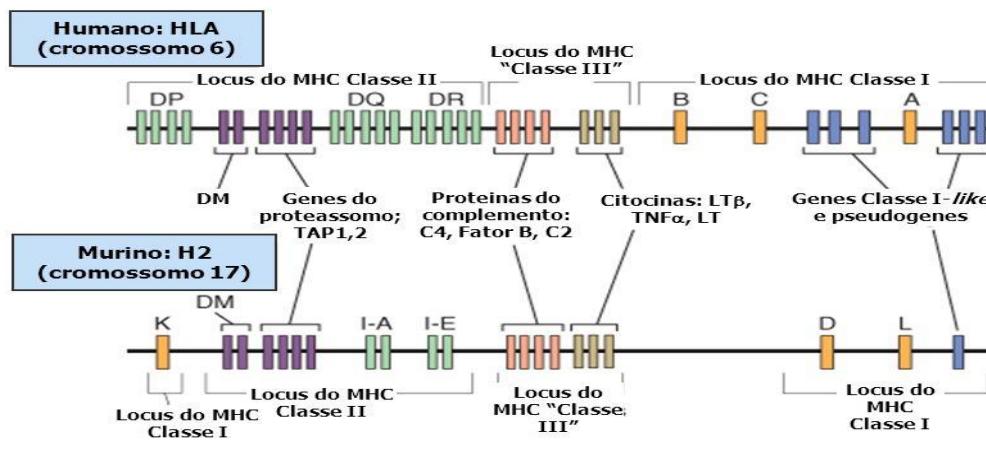


Figura 1. Complexo HLA no braço curto do cromossomo 6 para humanos e cromossomo 17 para murinos.

A região HLA classe I, contém 10 genes com nomenclatura oficializada (HLA-A, B, C, D, E, F, J, H, K, L, porém apenas os genes HLA-A, B, C são bem definidos e de importância conhecida para os transplantes de órgãos e codificam os抗ígenos HLA A, B e C.

A região HLA de classe II, contém 23 genes, dos quais 9 são funcionais (HLA-DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQB1, DPA1, DPB1) todos relevantes aos transplantes de órgãos. A combinação do gene DRA com DRB1 determina os抗ígenos HLA-DR; DRA com DRB3 determina HLA-DR52; DRA com DRB4 determina HLA-DR53; DRA com DRB5 determina DR51; DQA1 com DQB1 determina HLA-DQ e DPA1 com DPB1 determina HLA-DP. Situados nessa região ainda estão os genes que codificam para proteínas transportadoras de peptídeos (TAP1, TAP2).

A região HLA de classe III, comprehende um grande número de genes, dentre eles destacam-se, genes do sistema complemento (C4, C4B, BF C2), sendo que o próximo a C4B existem 2 genes que codificam para a enzima 21 hidroxilase (21OH), ainda nessa região encontram-se 3 genes que codificam para HSP70 (Heat Shock Protein) e 2 genes para os fatores de necrose tumoral (TNFA, TNFB).

6. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA E A IMPORTÂNCIA DO SISTEMA HLA

O TMO consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa. O primeiro relato de infusão intravenosa de medula óssea data de 1939, quando um paciente recebeu 18 ml de medula de seu irmão como tentativa de tratamento para aplasia de medula óssea. Porém o início do desenvolvimento das bases científicas atuais do TMO ocorreu através de experiências com roedores que, após serem submetidos a radiação em doses letais, sobreviviam ao receber infusão posterior intravenosa de medula óssea (CASTRO, GREGIANIN, BRUNETTO, 2001).

Antes de 1980, o transplante de medula óssea só poderia ser realizado em parentes HLA idênticos, restringindo de 35 a 40% o número de transplante de indivíduos elegíveis. Com tudo, aumentou-se o número de transplantes realizados, utilizando-se membros da família ou doadores que são plena ou parcialmente HLA-cruzados com o receptor, quando não existem parentes HLA-idênticos disponível.

Estudos demonstram uma importante aplicação da incompatibilidade para抗ígenos de reação cruzada em receptores de medula óssea, que receberam medula de doador com halo incompatível. É descrito pela literatura a estatística que a probabilidade de sobrevida do paciente é 58% com transplante de doador HLA-idêntico não familiar contra 25% com parentes HLA não idênticos.

Os tipos de transplantes de medula óssea são definidos de acordo com a origem das células transplantadas, são eles alogênico, autólogo e singêntico.

Na modalidade alogênico, a medula óssea é retirada do doador vivo, previamente selecionado por testes de histocompatibilidade (necessidade que exista compatibilidade dos抗ígenos leucocitários humanos), normalmente identificado entre os familiares ou em bancos de medula óssea, com esse teste é possível estudar o sistema leucocitário comum, que são controlados por genes localizados no braço curto do cromossomo 6. Os grupos reconhecidos são HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ, sendo que os抗ígenos HLA-D, HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ são expressas somente nos linfócitos B, macrófagos, monócitos e células endoteliais, referidos como抗ígenos da classe II. A tolerância mutua das células é evidencia indireta da compatibilidade dos抗ígenos HLA-D, o doador ideal é aquele que apresenta tipagem HLA-A, HLA-B, HLA-DR e HLA-DQ idêntica ao paciente e com

índice de reatividade na cultura mista dos linfócitos menos que 30%, após essa triagem, o doador é submetido a uma avaliação clínica extensa, sendo ideal ser hígido sem problemas clínicos potenciais ao receptor.

Com tudo a modalidade alogênico pode ser usado em doenças oncohematológicas, imunológicas, hematológicas, genéticas e oncológicas.

No transplante autólogo, a medula ou as células tronco periféricas são retiradas do próprio paciente, armazenadas e reinfundidas após o regime de condicionamento.

O transplante de medula óssea entre gêmeos univitelinos é denominado singênico, recentemente, o transplante com células do cordão umbilical vem sendo empregado em alguns centros de forma experimenta.

REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

- ALVES, C.; MEYER, I.; VIEIRA, N.; TORALLES, M. B.; Associação do Sistema de Histocompatibilidade Humana (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes. Revista Brasileira da Saúde Pública 29, 105-120, 2005.
- ANDERS, J. C. et al, Aspectos de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social no transplante de medula óssea. Medicina Ribeirão Preto, 33: 463-485, 2000.
- BENJAMINI, E., COICO, R., SUNSHINE, G. Imunologia. 4º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- CAMPAGNUOLO, D. G.; CITA, R. F.; COLOMBO, T. E. Avaliação fenotípica e genotípica dos genes HLA LOCI (A*, B*, C*, DRB1* e DQB1*) dos doadores e pacientes pré-TMO dos hospital de câncer de Barretos-SP. J health Sci Inst. 36(1):07-13, 2018.
- CASTRO Jr. C. G.; GREGIANIN, L. J.; BRUNETO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. Jornal de Pediatria V. 77, N° 5, 2001.
- MONTE, S.J.H.; NETO, J.M.M.; RAMPIIM, G.F.; SHULZENCO, N.; MORGUM, A.; GERBASE-DELIMA, M. Polimorfismo do sistema HLA em uma amostra de mestiços da população de Teresina, Piauí. Revista da Associação Médica Brasileira 50 (4): 422-426, 2004.
- OKAMOTO, S. et al., Salvage haploidentical Transplantation Using Low-dose ATG for Early Disease Relapse after first allogeneic transplantation: A retrospective single-center review. Acta Med V. 73, nº 2, pp. 161-171, 2019.
- SILVA, L. A. A importância do sistema HLA em transplantes. 2002 [Monografia]
- WANG, Y. et al., The plasticity of mesenchymal stem cells in regulating surface HLA-I. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.04.011>.
- YANG, K. L.; ZHENG, Z. Z. HLA-A*29:01-B*07:05-C*15:29*DRB1*10:1-DQB1*05:01, a deduced probable human leukocyte antigen haplotype in association with a human leukocyte antigen-C low-incidence allele C*15:29 in Taiwanese individuals. Tzu Chi Medical Journal, 31(2): 86-89, 2019.