

Um pouco de história da transplantação

1

Os primeiros passos

Apesar das barreiras biológicas, o homem sempre sonhou com a possibilidade de órgãos ou partes do corpo, obtidos a partir de doadores cadáver, poderem ser transplantados em doentes que deles necessitassem.

Daí que a transplantação tenha sido sempre um sonho e que durante muito tempo mais não fosse que um milagre, quando conseguida. Não é por isso de estranhar que a Igreja Católica descreva vários milagres relacionados com a transplantação. Alguns deles eram auto transplantes, como o caso de Jesus Cristo que, segundo S. Lucas, recolocou uma orelha que havia sido cortada a um centurião romano pela espada de Pedro e noutra caso foi Santo António de Pádua que recolocou o pé de um jovem que se havia auto-mutilado. Mais inovador foi o milagre realizado por S. Pedro, ao reimplantar os seios da jovem Aghata, torturada por um cônsul romano por ter resistido aos seus avanços.

Mesmo nas descrições de milagres, as barreiras naturais foram ultrapassadas com uma alotransplantação, ou seja, uma transplantação entre indivíduos da mesma espécie mas geneticamente diferentes. Para esse caso está relatado um milagre, já no século XXIII, em que se descreve uma transplantação alogénica de um membro. O milagre foi realizado por S. Cosmo e S. Damião que curaram o papa Félix IV do cancro que lhe consumia a perna direita.

Consta do milagre que enquanto o papa dormia, os santos amputaram a perna e no final um deles comentou:

“Onde é que podemos obter outra perna para substituir aquela donde retiramos o mal?” Tendo o outro respondido: “Há um etíope que foi enterrado hoje no átrio da igreja de S. Pedro, traz a perna do seu cadáver para que a possamos utilizar.”

Um dos santos foi ao cemitério e trouxe a perna de um etíope que tinha morrido no dia anterior. Cuidadosamente trataram a ferida e depois colocaram a perna do falecido no doente. Finalmente o papa acordou e não sentiu qualquer dor. Tocou na perna e não sentindo quaisquer sinais da doença pegou numa vela e não viu os sinais da ferida. Primeiro pensou que não era ele mesmo e quando finalmente tomou conhecimento da situação saltou da cama com alegria e contou a todos como tinha sido curado.

S. Cosmo e S. Damião, ambos médicos, são patronos dos médicos e da cirurgia.

Este milagre da transplantação do membro inferior foi um exemplo de uma das formas mais complexas de transplantação. Note-se que só há 6 décadas é tecnicamente possível transplantar rins, mas poucos são os progressos referidos à transplantação de membros. Só recentemente é que são descritos casos de transplantação de membros superiores.

Para além dos milagres, a ciência tinha ainda de dar passos de gigante para que a transplantação possa ser a realidade que é hoje.

Muitos nomes trouxeram mais contributos para esta área e John Hunter (1728-1793), considerado como o pai da cirurgia científica em Inglaterra, refere a importância do suporte sanguíneo no êxito da transplantação².

1

http://books.google.pt/books?id=BofhIFkSyEoC&pg=PA12&lpg=PA12&dq=Giuseppe+Baronio+%2B+transplantation&source=bl&ots=pi7FF5xE5V&sig=ktLG6mQZpfvFibSZZ_h3RP4VQEA&hl=pt-PT&ei=7XLIS72GLY-rsAaeyMDgCw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=3&ved=0CBAQ6AEwAg#v=onepage&q=Giuseppe%20Baronio%20%2B%20transplantation&f=false

² <http://www.endocrinetoday.com/view.aspx?rid=36456>

Em 1804 Giuseppe Baronio conseguiu auto enxertos de pele viáveis em carneiros, sem que no entanto por esta altura se conhecesse qualquer dado da imunobiologia da rejeição que ajudasse a compreender a razão pela qual os auto enxertos eram viáveis.

A transição do século IX para o XX foi determinante para a transplantação.

Landsteiner ao descrever o sistema ABO estava a descrever um sistema antigénico de baixo polimorfismo, mas que parecia abrir as portas para o seria em meados do século XX descrito por Dausset como o sistema mais polimórfico, o sistema HLA, recomendando-se neste aspecto a leitura da conferência do prémio Nobel de Jean Dausset³.

Antes disso Mathieu Jaboulay e (1869-1913) e Alexis Carrel (1875-1944) ⁴começaram os seus trabalhos em Lyon e foram os pais da cirurgia vascular aplicada à transplantação e à transfusão, sendo esta última a necessidade que teve na base dos seus trabalhos.

Estes trabalhos foram de enorme importância pois, sem os desenvolvimentos em cirurgia vascular, nunca seria possível transplantar órgãos dado que a sua viabilidade depende do suporte sanguíneo.

Em 1904 Carrel abandonou Lyon e foi para os estados Unidos aonde conjuntamente com Guthrie, iniciou os trabalhos de transplantação em que os enxertos vasculares deram lugar à transplantação de glândulas e ulteriormente à transplantação renal em modelo animal. Em 1908 fez o primeiro transplante renal autólogo no cão e o rim teve uma sobrevida de vários anos.

Emerich Ullmann (1861-1937) é conhecido como um pioneiro na transplantação renal. Em 1902 realizou experiências com auto, alo e xenotransplantação em cães e carneiros. No mesmo ano tentou transplantar uma doente em insuficiência renal terminal com um rim de porco, sem sucesso, é claro.

A Imunologia e a transplantação

O reconhecimento da individualidade biológica estava já patente na afirmação de Emerich Ullmann: "There are as many protoplasts as there are individuals." ^{5, 6}.

Esta individualidade não tinha contudo uma justificação, nem se conheciam os mecanismos pelos quais essa individualidade era mantida. No início do século XX os conhecimentos imunológicos eram ainda poucos, mas muitos investigadores em áreas tão diferentes como o estudo de tumores, até à medicina transfusional, davam passos fundamentais para o desenvolvimento da transplantação.

As evidências apontavam para que a transplantação tinha barreiras biológicas importantes, mas essas barreiras só são descobertas mais tarde. Primeiro os investigadores trabalhando em ratinhos implicaram os genes na rejeição dos tumores e dos tecidos transplantados, mas não conheciam os produtos desses genes e só depois é que se reconheceu o papel das células do Sistema Imunitário e depois descobriram-se antigénios responsáveis pela resposta humoral e celular. Entre a afirmação de Ullmann e estas descobertas decorreram 30 anos.

No início do século passado diferentes biólogos estavam interessados em estudar o comportamento dos tumores que apareciam de forma espontânea em ratinhos domésticos. Só que cada tumor morria com o hospedeiro e interrompia os estudos. Por esse motivo os investigadores da altura pretenderam retirar o tumor dos ratinhos doentes e colocá-los em ratinhos saudáveis, na esperança de poderem assim prolongar o tempo de estudo dos mesmos.

Aquilo que verificaram foi que na maior parte dos casos os tumores não cresciam nos hospedeiros saudáveis e eram rejeitados por mecanismos na altura não compreendidos. As experiências feitas por Jensen (1903) no Instituto de Agricultura e Veterinária em Copenhaga usando "ratinhos brancos" e por

³ http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/dausset-lecture.pdf

⁴ <http://www.carrelclub.org.uk/information/carrel.php>

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1406409/pdf/annsurg00805-0060.pdf>

⁶ Druml W. The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann (1861-1937). Wien Klin Wochenschr. 2002 Feb 28;114(4):128-37

Loeb (1908) na Universidade da Pensilvânia em Filadélfia usando "Japanese waltzing mice" foram o ponto de viragem nesta linha de investigação, ao conseguirem propagar tumores nestes animais. Acontece que os "ratinhos brancos" que tinham sido mantidos numa colónia fechada de forma que o cruzamento se dava apenas entre animais muito aparentados. Por outro lado os "Japanese waltzing mice" eram uma estirpe que tinha sido cruzada, durante séculos, de forma a manter o seu comportamento bizarro. Quando excitados estes animais correm em círculos até à exaustão, rolam sobre si próprios e fazem trejeitos com a cabeça. Hoje sabe-se que este comportamento é causado por um defeito do ouvido interno controlado por um gene recessivo (só se manifesta quando é herdado tanto do pai como da mãe, isto é no indivíduo homocigótico). Estas experiências foram subsequentemente confirmadas por Tyzzer (1909) que mostrou que o tumor que crescia nos "Japanese waltzing mice" não crescia noutros ratinhos e estudou o comportamento do mesmo tumor em cruzamentos de 1ª e 2ª geração. As conclusões destas experiências levaram mais tarde (1914) a que Tyzzer e Little⁷ postulassem a existência de genes dominantes da rejeição. E a associação entre a Imunologia e a Genética foi rotulada por Irwin de Imunogenética.

Mais tarde verificou-se que quando utilizavam ratinhos "inbred" (geneticamente idênticos, resultantes do cruzamento sucessivo entre irmãos) conseguiam transplantar os tumores com sucesso e a propagação desses tumores tornou-se possível.

Esta observação levou a que nessa altura se acreditasse que deveria haver um ou mais factores genéticos que controlavam a aceitação ou rejeição dos tumores.

Claro que a pergunta seguinte foi saber se acontecia o mesmo com os tecidos normais.

Foi então demonstrado que a rejeição não se dava apenas com tumores mas também com tecidos normais, sempre que estes eram transplantados entre animais geneticamente diferentes.

Os estudos continuaram e foram criadas estirpes de ratinhos "inbred" que garantiam um património genético idêntico dentro de cada uma. O transplante de tecidos em ratinhos da mesma estirpe era aceite enquanto os transplantes entre ratinhos de estirpes diferentes eram rejeitadas.

Podemos dizer que desde o início do século que se conhecia a importância da genética na rejeição de tumores, mas que genes? Quais os produtos desses genes? E ainda faltava compreender os mecanismos imunológicos que mediavam a resposta aos produtos desses genes.

Snell deu um contributo com o desenvolvimento de estirpes "congénicas" (iguais geneticamente diferindo apenas numa zona definida dos genes de histocompatibilidade (1948) antigénios de histocompatibilidade (H genes).

Há um nome que merece destaque quando queremos falar da imunologia da transplantação, e neste caso estamos a falar de Sir Peter Medawar que nasceu em 28 de Fevereiro de 1915 no Rio de Janeiro. O pai era um homem de negócios e acabou por ir para Inglaterra com o filho onde este terminou os seus estudos em Oxford, desenvolvendo depois investigação nas áreas da cultura celular⁸⁹.

No início da segunda guerra mundial o Medical Reserchs Council pediu-lhe para investigar porque motivo é que um enxerto de pele de um indivíduo não era aceite permanentemente por outro. Estas experiências conduziram às suas teorias sobre a imunologia da transplantação. Em 1947 passou para Birmingham e manteve os seus estudos utilizando para o efeito o modelo animal demonstrando em gémeos monozigóticos os enxertos eram aceites e rejeitados nos gémeos dizigóticos. Em termos de imunologia da transplantação as experiências de Peter Medawar desenvolveram-se e acabam por demonstrar que um segundo transplante de pele de um mesmo dador para um mesmo receptor era rejeitado mais rapidamente do que o primeiro. Esta constatação por si só era já um passo decisivo no compromisso do Sistema Imunitário, mas o investigador foi além disso e demonstrou que transferindo células de um animal imunizado por um primeiro transplante, para outro geneticamente idêntico e

⁷ <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/51/3/757>

⁸ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272582/>

⁹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272490/>

depois transplantando pele do primeiro animal dador no animal que tinha a que tinham transfundido as células, a rejeição era também mais rápida. Comprometia-se definitivamente o Sistema Imunitário no processo da rejeição, como mais do que isso, comprometia as células como responsáveis pelo processo.

Da resposta celular à resposta humoral

Paralelamente, e na sequência das primeiras experiências com ratinhos em transplantação de tumores, o papel da genética continuou a ser investigado e foram então feitas experiências de reprodução cruzando diferentes estirpes de murganhos por forma a tentarem compreender o número de loci genéticos envolvidos na rejeição. Snell e Gorer utilizando estirpes congênicas de ratinhos, identificaram vários loci que designaram por loci de histocompatibilidade.

Quando o ratinho de uma determinada estirpe era transplantado ou imunizado com células duma segunda estirpe, fazia anticorpos contra os antígenos de histocompatibilidade da segunda, bem como contra outros componentes da superfície das células. Foi neste contexto serológico que essas glicoproteínas foram chamadas como antígenos Major de Histocompatibilidade. A análise sistemática desses alo anticorpos gerados por imunizações com diferentes estirpes de ratinhos, levaram os imunologistas a definir diferentes sistemas de antígenos de ratinhos. Destes sistemas definiu-se então o MHC do ratinho que foi designado como sistema H-2. Demonstrou-se ainda que as células produtoras de anticorpos, retiradas do baço de ratinhos imunizados, podiam transferir para outros animais a capacidade de resposta humoral a antígenos de ratinhos geneticamente diferentes¹⁰.

Neste momento estavam conhecidas as duas principais formas de Resposta Imunitária envolvidas na transplantação. Uma tinha sido descrita por Peter Medawar e envolvia as células, a outra estava a ser descrita e envolvia anticorpos. Esta última viria a ser decisiva no desenvolvimento da transplantação, como iremos ver.

Com o homem a aproximação foi semelhante, só que neste caso as fontes de anticorpos eram provenientes de doentes transfundidos, voluntários imunizados especificamente e ainda o soro de mulheres múltiparas.

Destes estudos resultou a definição dos antígenos HLA (expressão inglesa “Human Leucocyte antigens”) da classe I e II, em que os da classe I estavam presentes em todas as leucócitos e ainda nas plaquetas e os da classe II apenas podiam ser identificados nalgumas células. Dada a sua expressão nos leucócitos chamou-se a estes antígenos HLA,

O sistema HLA no homem ficou definitivamente ligado ao nome de Jean Dausset que descreveu o primeiro antígeno deste sistema. Em 1964 descreveu a relação entre a compatibilidade dos antígenos leucocitários e a resposta por anticorpos aos enxertos de pele e abriu o caminho da investigação em histocompatibilidade. Propôs a hipótese que esses antígenos de histocompatibilidade fizessem parte de um sistema antigénico que chamou Hu-1 e que mais tarde ficou conhecido como MHC (major histocompatibility complex)¹¹.

A descoberta dos antígenos HLA, os produtos dos genes que durante anos se reconheceu existirem, bem como a possibilidade de os identificarem serologicamente, foram um exemplo do que eventualmente terá sido a maior cooperação científica mundial de todos os tempos.

Porque motivo é que podemos dizer isto?

Porque na realidade havia laboratórios que tinham soros que reagiam contra células de um a determinada pessoa e não contra outras e outros tinham dadores cujas células se sabiam que podiam identificar anticorpos contidos nos soros de outros dadores. Era a confusão total!

Por isso, num esforço mundial único, começaram a trocar-se soros e células entre dezenas de laboratórios e regularmente investigadores de todo o mundo juntavam-se para analisar e discutir os

¹⁰ <http://jem.rupress.org/content/128/1/1.full.pdf+html>

¹¹ http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/dausset-lecture.pdf

resultados, conseguindo definir a especificidade dos anticorpos de cada soro e os antigénios de cada célula.

Para o leitor que queira seguir melhor tudo o que se passou neste período áureo da cooperação científica internacional, aconselhamos a consulta ao local¹² <http://www.ihwg.org/history/history2.htm>.

Resumidamente, e sem pretendermos retirar o mérito a nenhum dos nomes que escreveram história da transplantação, nesta altura poderemos apenas dizer que primeira descrição do antigénio MAC em 1958 foi um passo decisivo, mas apenas um começo.

O conhecimento nesta área teve um desenvolvimento rápido que envolveu não apenas o conhecimento da estrutura e funções biológicas destas moléculas, mas também no estudo do extenso polimorfismo destes genes. Este avanço, e como foi dito, apenas foi possível através do esforço de cooperação internacional entre os vários laboratórios que trabalhavam nesta área distribuídos por todo o mundo. Provavelmente mais nenhum ramo do conhecimento médico científico teve uma tão grande cooperação para dar frutos tão rapidamente. Claro que para além do impacto que os novos conhecimentos tinham na Imunologia básica, o reconhecimento do papel destes antigénios na transplantação foi sem dúvida um estímulo para todo o trabalho desenvolvido pelos diferentes grupos.

Os primeiros antigénios HLA foram definidos por grupos individuais utilizando os seus próprios reagentes, anti soros e painéis de células (conjuntos de células previamente estudadas) que eram identificadas localmente. O segundo passo como seria de prever passava pela troca de soros e células entre os vários grupos com a finalidade de estandardizar os antigénios que eram reconhecidos pelos vários soros e logo de seguida acordar numa nomenclatura para os novos antigénios.

A forma mais pragmática e eficaz de conseguir estes objectivos foi sem dúvida a promoção da colaboração através da organização de workshops que reuniram os investigadores de todo o mundo e assim permitiam a troca de informação, de células, de reagentes, os soros, e, claro está, a comparação de resultados entre pares.

O Primeiro Workshop de histocompatibilidade realizou-se no ano de 1964 organizado por Dr. Bernard Amos no seu laboratório na "Duke University" in Durham, na Carolina do Norte em Junho de 1964.

Participaram 23 investigadores e o workshop foi convocado com a finalidade de comparar as diferentes técnicas laboratoriais utilizadas para estudo dos antigénios "HU" de Jean Dausset, "LA" de Payne e Bodmer e "Four" de van Rood. Neste workshop eram utilizadas técnicas de aglutinação, citotoxicidade, fixação do complemento, cultura mista e mesmo enxertos de pele. Portanto para a serologia havia neste primeiro encontro muito poucos soros disponíveis, tendo sido apenas possível estudar seis soros, cada um com 1 ml! Para o público em geral isto terá pouco significado, mas para todos os que trabalham em laboratório, estes dados representam quase um passo de gigante.

Foi neste workshop que Paul Terasaki introduziu a microlinfocitotoxicidade¹³ para tipagem HLA e descreveu o primeiro crossmatch positivo associado com uma rejeição hiperaguda de rim.

O segundo workshop foi organizado por van Rood e teve lugar em Leiden na Holanda logo no ano seguinte, em Agosto de 1965. Aqui já se juntaram 71 participantes. Foi definido o formato dos workshops que se iriam seguir: o estudo de um painel de células bem caracterizado do ponto de vista antigénico, com base nos antigénios conhecidos na altura, o qual seria estudado por diferentes laboratórios com os seus próprios reagentes e técnicas, para que no final os resultados pudessem ser comparáveis.

Este era um modelo interessante pois vários laboratórios tinham soros diferentes e reconheciam especificidades diferentes que iam depois sendo reconhecidas por outros e alargando o painel de células e de antigénios serologicamente identificáveis.

¹² <http://www.ihwg.org/history/history2.htm>

¹³ microlinfocitotoxicidade é o nome dado a uma técnica laboratorial em que se utilizam pequenas quantidades de soros e células e permite revelar se houver uma reacção de anticorpos no soro com antigénios das células, mediante a presença de complemento. Determina-se assim a especificidade desses anticorpos.

O terceiro workshop de histocompatibilidade decorreu em Torino em Itália e foi organizado por Ceppellini em Junho de 1967 tendo estado presentes 110 participantes. Nesta reunião foi utilizado um painel de células de 11 famílias e outro de 21 doadores não relacionados estudados por 16 laboratórios que utilizaram 476 anti soros. Foram identificadas 30 especificidades diferentes pelas 16 equipas. Como podemos ver a dimensão do estudo alargava-se rapidamente num exemplo de cooperação internacional sem precedentes.

Os resultados deste workshop foram elegantemente resumidos numa publicação dos Workshop *Proceedings*, em que referia que estava demonstrada de forma inequívoca que os antigénios estudados pertenciam ao mesmo sistema genético com dois sub loci. Depois do workshop em Setembro de 1967, foi decidido o nome de HL-A para este sistema para designar o sistema major de leucócitos humanos.

O quarto workshop de histocompatibilidade foi organizado por Paul Terasaki e teve lugar em Los Angeles em Janeiro de 1970, com 15 laboratórios envolvidos e em que foram estudados 116 soros seleccionados. Este foi o primeiro workshop em que os soros foram trocados por correio e em que todos os laboratórios utilizaram o teste de microlinfocitotoxicidade já estandardizado.

Os resultados do workshop permitiram estabelecer 11 especificidades HLA, oficialmente reconhecidas como HL-A 1,2,3,4,5,6... 12 e 13.

Para além destas foram ainda referidas pelo menos mais 8 que ficaram com a designação provisória de W27 p. Ex.

Sandberg e Kissmeyer Nielsen mostraram resultados que apontavam para um terceiro locus o HLA C.

O quinto workshop de histocompatibilidade foi organizado por Jean Dausset e teve lugar em Evian, em Maio de 1972.

O maior objectivo era um estudo alargado da população mundial dos antigénios HLA em que foram estudados 49 grupos étnicos e raciais. Entraram no estudo 75 laboratórios e utilizaram 118 antisoros. Os resultados deste trabalho contribuíram para o conhecimento da frequência de determinados antigénios em diversas populações mundiais. Foram introduzidas mais 10 designações HLA:

Em 1966 kissmeyer-Nielsen descreveu na revista Lancet a rejeição hiperaguda pela presença de anticorpos pré formados e a ligação de todo este trabalho à transplantação estava definitivamente estabelecida.

O sexto workshop de histocompatibilidade foi organizado por F. Kissmeyer-Nielsen e teve lugar em Arhus na Dinamarca em Junho-Julho de 1975 e tinha como principais objectivos a investigação de determinantes antigénicas por cultura mista linfocitária, que viriam ulteriormente a ser designadas como locus D, bem como uma melhor identificação e caracterização das especificidades dos loci HL-A, que viriam subsequentemente a ser designadas como HLA A, B e C. Foi neste workshop que pela primeira vez foram introduzidas as células homozigóticas para a tipagem da região D "D region homozygous typing cells (HTC), cujo objectivo era estudar as determinantes para a região HLA D, considerado como um locus. Foram estudadas num total de 62 HTC e foram trocados 178 antisoros entre laboratórios. (Kissmeyer-Nielsen, Svejgaard et al. 1969)

Com base nos resultados deste workshop o comité de nomenclatura WHO atribuiu a designação a 6 determinantes D. Também foram identificados os primeiros 6 antigénios HLA C. Foi neste workshop que foram referidos inúmeros trabalhos com antigénios que eram expressos apenas nas células B e não nas células T e por isso foram referenciados como "Ia-like" (Ia era a região equivalente no ratinho) ou "D region associated B cell antigens", antigénios associados à região D.

O sétimo workshop de histocompatibilidade foi organizado por Walter Bodmer e teve lugar em Oxford em Setembro de 1977 e levou para a frente uma série de trabalhos de investigações, tais como o estudo serológico das determinantes Ia (Immune-associated) que estavam presentes nas células B mas não nas T, a relação entre as especificidades Ia e as determinantes Dw definidas em CML e HTC, a continuação do estudo das especificidades HLA ABC. Parece ser também de referir que foi reportado o estudo de um número limitado de doenças para definir qual a sua relação com as

especificidades HLA A B e Dw. Cada vez mais a associação HLA doença começava a ter uma importância como possível marcador de possibilidade de incidência de determinadas patologias.

Neste workshop o mundo estava dividido em 20 regiões, cada uma delas com um responsável regional, isto porque havia já demasiados laboratórios envolvidos. Participaram num total de 150 laboratórios com 360 antisoros em estudo um painel de 13000 linfócitos incluindo a quase totalidade dos grupos raciais. Foram ainda utilizadas 54 células homozigotas para tipagem. Com base nos resultados obtidos neste workshop foi definido o locus HLA DR. Foi ainda referida a possibilidade existência de outro locus HLA classe II designado por alguns laboratórios como MT e por outros como MB. NO final estavam definidas as primeiras 7 especificidades HLA DR (DR1-DR7)

O oitavo workshop de histocompatibilidade foi organizado por Paul Terasaki em Los Angeles em Fevereiro de 1980, com a presença de 130 laboratórios e onde foram apresentados resultados dos estudos de 720 anti soros com 37763 células diferentes. Os resultados permitiram uma melhor definição do locus DR, bem como das especificidades recentemente descritas MB e MT que no futuro vierem a ser descritas no locus HLA DQ. Neste workshop a componente celular envolveu 31 laboratórios e contou com uma selecção de 115 células homozigóticas para tipagem obtidas de 2565 indivíduos de 411 famílias. Este workshop estudou ainda a relação HLA doença e especificamente a susceptibilidade a patologias como a diabetes, artrite reumatóide e esclerose múltipla. Foram definidas 14 novas especificidades.

Outros workshops se seguiram, mas não iremos descrever todos neste texto, consideramos que as bases históricas quer da definição dos antígenos por serologia, quer das primeiras associações HLA doença estavam lançadas por esta altura.

A imunossupressão na história da transplantação

O conhecimento dos antígenos de histocompatibilidade, a possibilidade de se estudar e se saber se um doente tinha anticorpos contra os antígenos presentes no dador, podia melhorar a escolha do par dador receptor mas não melhorava significativamente os resultados da transplantação.

O facto de que as barreiras biológicas eram sem dúvida o grande limite à transplantação, fora claramente demonstrado quando em 1754 Merrill realizou nos Estados Unidos a primeira transplantação entre dois gémeos univitelinos com sucesso¹⁴.

Na verdade, a transplantação por força do nosso próprio desenvolvimento como espécie e da forma como se desenvolveu o nosso Sistema Imunitário, será sempre um acto “contra natura” e como tal só é possível se for mantida uma imunossupressão eficaz sobre o Sistema Imunitário.

Decorria o ano de 1958 quando foi transplantada uma jovem no Hospital de Brigham com um rim alogénico. Como imunossupressão foi utilizada a irradiação total do corpo seguida de transplantação de medula. Muito embora o rim funcionasse durante alguns dias, a paciente morreu por hemorragia secundária à plaquetopenia secundária à aplasia medular.

Podemos assim dizer que na verdade a irradiação foi a primeira forma de imunomodulação negativa do Sistema Imunitário na tentativa de aceitação de um órgão transplantado.

A imunossupressão química começa com um a azatioprina cujos efeitos foram rapidamente documentados como inibidores da síntese das purinas e como tal regulando negativamente a síntese de DNA e RNA com a consequente inibição da proliferação celular T e B.

Em termos históricos o passo quase simultâneo da modulação da Resposta Imunitária continuou a ser químico e passou pelos corticosteróides.

Estas drogas são na sua essência potentes anti-inflamatórios que podem ser utilizados desde as doenças auto imunitárias até às alérgicas, e, claro está, na manipulação dos fenómenos inflamatórios envolvidos na rejeição.

¹⁴ <http://www.sbn.org.br/AconteceCientifico/2/19.pdf>

Peter Medawar, nos seus estudos feitos entre 1943 e 1944, demonstrou que a rejeição de um segundo enxerto de pele no mesmo animal era mais rápida do que um primeiro enxerto, demonstrando que o Sistema Imunitário tinha um papel importante na rejeição. Mais do que isso, demonstrava que a transmissão passiva de células mediava a rejeição de tecidos. Ou seja, não era apenas o Sistema Imunitário o responsável pela rejeição, mas mais do que isso, eram as células que mediavam a rejeição imediata do enxerto.

Assim, muito antes das primeiras tentativas de transplantação renal, já experimentalmente se conhecia o papel do Sistema Imunitário na rejeição e já se reconhecia o papel das células neste fenómeno. Assim seriam estas os próximos alvos da imunomodulação.

Mas que imunomodulação?

Na década de 60 a forma mais fácil de se conseguir essa imunomodulação era através da imunização de animais com as células T humanas e a obtenção de soros heterólogos¹⁵ capazes de matar as células T do hospedeiro.

Para isso podia deitar-se mão de soros de origem heteróloga com anticorpos que reconhecessem as células responsáveis pela rejeição, ou seja, os leucócitos e mais propriamente as células T.

Assim no modelo animal foram feitos os primeiros estudos com a utilização de soros heterólogos para modular a resposta celular e em 1976 foi descrito o transplante de uma doente sensibilizada com recurso a um soro anti linfocitário. Estávamos portanto numa fase em que a citotoxicidade secundária à administração de soros heterólogos era um dos modelos mais importantes para modular a resposta a aloantígenos^{16,17}.

Em termos de transplantação até esta altura haviam três armas imunossupressoras, inespecíficas e por si só sem capacidade de prolongar de forma decisiva a sobrevivência dos órgãos transplantados, os soros heterólogos anti linfocitários, os corticósteroides e a azatioprina.

Em 1970 foram colhidas amostras de solo em Hardanger, na Noruega, e enviadas para Basel para o departamento de microbiologia da Sandoz. O programa em curso pretendia obter novos antibióticos e os microrganismos dessa amostra de solo foram colocados em cultura. Uma dessas espécies, o *Tolypocladium inflatum*, produzia polipéptidos cíclicos que mais tarde vieram a ser chamados de ciclosporina¹⁸. Um desses metabolitos, a ciclosporina A (CycA), muito embora tivesse pouco poder antifúngico, mostrou que tinha a capacidade de inibir selectivamente a proliferação de linfócitos *in vitro*. Esta propriedade foi mais estudada e rapidamente se compreendeu que a ciclosporina tinha um efeito imunossupressor específico mais potente comparativamente a outras drogas.

Allison em Inglaterra, demonstrou que se tratasse coelhos com CycA antes e algumas semanas após o transplante de rim alogénico, o tecido estranho não eram rejeitado. Extensive Prolongation of Rabbit Kidney Allograft Survival after Short-Term Cyclosporin-A Treatment. Colin J. Green and Anthony C. Allison. *The Lancet*, Volume 311, Issue 8075, Pages 1182-1183. Contudo, estes estudos tão promissores revelaram-se menos eficazes no homem).

Cerca de seis anos depois foram publicados pela primeira vez os estudos farmacológicos, em que se realçava que o efeito supressor era específico para as células T auxiliaadoras.

Depois da ciclosporina muitas outras drogas imunossupressoras têm vindo a ser descritas com diferentes mecanismos de acção e que vieram alargar a sobrevida dos órgãos transplantados, estamos a falar de drogas como o Tacrolimus cuja molécula foi isolada em 1984, o Sirolimus, ou o Micofenolato Mofetil.

Desenvolveram-se ainda anticorpos monoclonais para modular a resposta imunitária quer por citotoxicidade quer por ligação a moléculas funcionais na superfície das células

¹⁵ Soro Heterólogo é um soro obtido por imunização de um animal de uma espécie diferente.

¹⁶ <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/28/4/707.pdf>

¹⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1712818/?page=1>

¹⁸ <http://www.springerlink.com/content/gn70051v59337378/>

Por isso, dizer mais do que isto é já actualidade a qual será história daqui por uns anos quando a imunossupressão der lugar à indução de tolerância.