



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JULIANA LUISA BEZERRA FILOMENO

**INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA DOADOR-ESPECÍFICO EM TRANSPLANTE
DE ÓRGÃOS SÓLIDOS ATRAVÉS DO QUIMERISMO DE CÉLULAS
TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no formato de artigo científico
ao UniCEUB como requisito parcial para a
conclusão do curso de Bacharelado em
Biomedicina.

Orientadora: Graziela Silveira Araújo Alves

Brasília

2016

INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA DOADOR-ESPECÍFICO EM TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS ATRAVÉS DO QUIMERISMO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Juliana Luisa Bezerra Filomeno¹
Graziela Silveira Araújo Alves²

Resumo

A toxicidade de terapias imunossupressoras associada a imunocompetência advinda dessa terapêutica e a possibilidade de ocorrência da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH), compõe o principal impacto negativo na qualidade de vida de pacientes receptores de Transplante de Órgãos Sólidos (TOS). Na busca por alterar esse prognóstico pesquisadores buscam de forma inovadora induzir a tolerância imunológica através do quimerismo obtido com o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH). Esta pesquisa visou elucidar o mecanismo de quimerização para tolerância imunológica através de uma revisão bibliográfica narrativa-descritiva. O quimerismo para indução da tolerância doador-específico consiste em permitir a coexistência de duas populações celulares, do doador e receptor, sem que haja uma resposta de rejeição pelo receptor. Nesta análise observou-se que o TCTH com condicionamento semiablato e realizado simultaneamente ao TOS conduziria ao quimerismo estável diminuindo a morbimortalidade a longo prazo dos pacientes pós-tranplantados por reduzir ou eliminar a necessidade de imunossupressão.

Palavras-chave: Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro. Tolerância alogênica. Aloimunização.

INDUCTION OF DONOR-SPECIFIC TOLERANCE IN SOLID ORGANS TRANSPLANTATION THROUGH HEMATOPOIETICS STEM CELL CHIMERISM

Abstract

The toxicity of immunosuppressive therapies associated with immunocompetence that comes with this approach and the possibility of occurrence of Graft-versus-Host Disease (GVHD), are the main negative impact on the quality of life of patients receiving Solid Organ Transplantation (TOS). In the search for altering this prognosis, researchers seek in an innovative way to induce immunological tolerance through chimerism obtained with Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). This research aimed to elucidate the mechanism of chimerism for immunological tolerance through a narrative- descriptive bibliographic review. The chimerism for tolerance-specific induction consists in allowing the coexistence of two cellular populations, one from the donor and the other from the recipient, without a rejection response by the recipient. In this analysis, it was recognized that the TCTH with semi-ablative conditioning and performed simultaneously to the TOS would lead to a state of stable chimerism reducing long-term morbidity and mortality of transplanted patients by reducing or eliminating the need for immunosuppression.

Keywords: Graft-versus-Host Disease. Allogeneic tolerance. Alloimmunization.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. jluisabf@gmail.com

²Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília – UNB. Professora de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília. graziela.araujo@uniceub.br

1. Introdução

No contexto de Transplantes de Órgãos Sólidos (TOS), a terapia imunossupressora de manutenção administrada para prevenir rejeição do enxerto é uma das principais adversidades, causando toxicidades conhecidas que podem ocorrer em um período de curto, médio ou longo prazo após o TOS. Agentes imunossupressores são administrados empiricamente em doses que resultam em efeitos adversos, o que comumente leva à imunossupressão exagerada e requer subsequente ajuste de dose. Tem sido demonstrado que o número de medicações por dia e a ocorrência desses efeitos colaterais tem impacto significativo na qualidade de vida do paciente e adesão ao tratamento (ORLANDO et al., 2010).

Contudo, apesar de ocasionar diversas consequências, a exemplo de infecções, cardiopatias, neoplasias e distúrbios metabólicos, sem a terapia imunossupressora efetiva a maioria dos enxertos está fadada ao insucesso devido, principalmente, à rejeição crônica (HADI et al., 2014).

Tendo em vista a toxicidade de agentes imunossupressores não-específicos e a impossibilidade destes de evitar rejeição crônica como principais causas de morbidade e subsequente perda do enxerto em recipientes transplantados, investigadores foram motivados a desenvolver estudos de tolerância imunológica induzida através do processo denominado quimerismo (LEVENTHAL et al., 2012).

Conceitua-se quimerismo hematopoiético como sendo a coexistência estável de células hematopoiéticas tanto do receptor quanto do doador. Sendo que a indução da tolerância em TOS teve como hipótese a infusão de Células Tronco Hematopoiéticas (CTH) anterior ao TOS, garantindo que o receptor tolere imunologicamente o aloenxerto sem a necessidade de se manter terapias imunossupressoras (FUCHS et al., 2014).

O quimerismo hematopoiético alogênico foi inicialmente associado à tolerância quando Freemartin Cattle (gêmeos fraternos que compartilham uma circulação placentária) demonstraram ser quiméricos e tolerantes um ao outro. Contudo, a reprodução deste estado em receptores adultos com sistema imunológico já completo ainda é um desafio, em grande parte devido à barreira imunológica imposta por receptor de células T (SYKES et al., 2009).

Em 2013, Leventhal et al., testaram em estudos clínicos a hipótese de que o enxerto de uma Célula Facilitadora (FC) baseada em CTH poderia induzir um

quimerismo durável/estável e consequente tolerância em recipientes com Antígeno Leucocitário Humano (HLA) incompatível ao aloenxerto de um doador vivo. Dessa forma, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) para indução de quimerismo vem sendo reconhecido na indução de tolerância doador-específica, no entanto, ainda há algumas preocupações a respeito de toxicidades advindas deste (PILAT et al., 2012).

O desenvolvimento prático desta terapia demonstrou ser uma abordagem segura para tolerância enxerto/recipientes induzida com doadores incompatíveis, mostrando-se relevante na prevenção da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH ou GVHD - *graft-versus-host disease*), uma complicação comum e grave do TCHT, e também na redução ou eliminação gradual da dependência de medicamentos antirrejeição (LEVENTHAL et al., 2012).

O objetivo do presente trabalho é apresentar o uso de quimerização por meio de células tronco hematopoiéticas como solução para evitar-se a rejeição de órgãos sólidos em transplantados e reduzir a dependência do uso de imunossupressores pelo processo de indução de tolerância doador-específico.

2. Metodologia

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa com levantamento das informações consultadas através das bases de dados PubMed, BIREME, Scielo. Como descritores para a pesquisa utilizou-se as palavras-chave: medula óssea, quimerismo, tolerância doador-específico, esplenócito, tolerância, imunossupressão, células tronco hematopoiéticas, células facilitadoras, transplantes.

Foram utilizados artigos que datam desde 2006 a novembro de 2016, assim como aqueles publicados anteriormente que representam importância no tema abordado, tanto nos idiomas inglês como no português.

3. Desenvolvimento

3.1 – Transplante

Transplante é uma técnica que veio para corrigir o déficit de órgãos e sistemas e melhorar a vida de inúmeros indivíduos. Atualmente, essa ferramenta tem sido usada como terapia curativa para inúmeras doenças (ORLANDO et al., 2010).

3.1.1 – Transplante de Órgão Sólido (TOS)

O primeiro TOS realizado com sucesso data em 1954, sendo uma alternativa para tratamento de patologias crônicas de caráter irreversível e em estágio final, como doenças do rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e intestino. Desde então, através dos TOS, várias doenças tidas como incuráveis estão avançando em tratamento e bom prognóstico (ITNS, 2011).

O número de transplantes realizados mundialmente continua crescente. No Brasil, desde 1964, quando foi efetuado o primeiro transplante de rim, já ocorreram mais de 80.000 TOS (ABTO, 2012). Apesar dos avanços nessa área, a falta de notificação de morte encefálica e as falhas na manutenção dos órgãos para a captação ainda representam fatores impeditivos à efetivação da doação (KNIHS, SCHIRMER, ROZA, 2011).

Assim, o TOS é o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com doença renal terminal, e, em muitos casos, é a única opção para pacientes com outras falências orgânicas terminais, principalmente para doenças cardíaca ou hepática. Atualmente, esse procedimento é considerado um sucesso, com taxas de sobrevida no primeiro ano em torno de 95% para receptores e 90% para enxertos nos principais centros de referência, contudo esses dados satisfatórios não ocorrem sem que haja uma imunossupressão (ABTO, 2012).

Drogas imunossupressoras devem ser empregadas de forma continuada para que não se desenvolva o processo de rejeição ao enxerto. Efeitos tóxicos diretos das drogas sobre diferentes órgãos-alvo ou aqueles secundários à imunossupressão inespecífica (como aparecimento de infecções oportunistas e/ou neoplasias) ocorrem frequentemente nesta população de pacientes. Apesar do excesso de imunossupressão, a terapia atual antirrejeição não é suficientemente capaz de impedir o aparecimento de rejeição crônica ao enxerto, cujos mecanismos de formação envolvem principalmente anticorpos anti-enxerto pouco afetados por estas drogas. Consequentemente, o grande desafio da era moderna dos TOS é o da indução e manutenção, no receptor, de tolerância imunológica (HADI et al., 2014).

Assim, com o intuito de se evitar estas consequências deletérias advindas do TOS estão sendo estudados os benefícios de se realizar um TOS paralelamente ao

Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), a fim de se obter êxito na indução de tolerância doador-específico em HLA incompatíveis.

3.1.2 – Transplante de Células Tronco Hematopoiética (TCTH) ou Transplante de Medula Óssea (TMO)

Após séries extensivas de pesquisa animal sendo realizadas por inúmeras equipes desde a década de 1950, o TCTH tornou-se uma modalidade de tratamento clínico no fim da década de 1960. O primeiro transplante alogênico bem sucedido para um estado de imunodeficiência foi realizado por Bach e colaboradores e Gatti e colaboradores em 1968, para leucemia em 1969 por Thomas e colaboradores e para anemia aplástica em 1970 por Thomas e colaboradores. A princípio, os vários resultados insatisfatórios nessa modalidade de tratamento estimularam um aumento lento no número desses transplantes durante a década de 1970. Mas logo no início da década de 1980 o uso do TMO aumentou rapidamente (ABTO, 2012).

O TCTH consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas, uma das alternativas terapêuticas de maior eficiência para diversas doenças na qual a atividade medular encontra-se comprometida ou danificada. Essa terapia tem como finalidade a recuperação da função da medula óssea (MO) de pacientes acometidos com patologias de origem neoplásica, hematológica, imunológica ou metabólica (FILIPOVICH et al., 2005).

Por muito tempo a fonte exclusiva para obtenção de células tronco hematopoiéticas (CTH) provinha da MO, por isso esse transplante ficou popularmente conhecido como Transplante de Medula Óssea, e apesar desta alternativa ser ainda a mais utilizada, outras fontes já são bem descritas, como o sangue de cordão umbilical e o sangue periférico. O sangue de cordão umbilical possui células transplantáveis, porém, em número limitado. De forma semelhante, o sangue periférico apresenta essas células em pequena quantidade, contudo, pode ser utilizado desde que haja a mobilização, com quimioterapia e/ ou fatores de crescimento hematopoiético, de tais células do compartimento medular para a periferia (VIGORITO e SOUZA, 2009; MACHADO, 2009).

3.2 – Tolerância doador-específico e quimerismo

Uma abordagem para atingir a tolerância doador-específico é através de terapias celulares que resultem em quimerismo, termo empregado na biologia para descrever uma situação incomum de um ser vivo que contenha duas ou mais populações de células geneticamente distintas. Primeiramente descrito em ratos, o quimerismo tem demonstrado resultado em várias espécies, incluindo humanos (LEVENTHAL et al., 2012).

Assim, após um transplante é importante definir se o novo sistema hematopoiético é de origem do receptor ou do doador. A investigação da origem genotípica da hematopoese pós-transplante é denominada análise de quimerismo que avaliará no receptor o nível de populações de células geneticamente distintas, caracterizando a parcela do próprio receptor e outra proveniente do doador (BADER et al., 2011).

Níveis baixos de quimerismo do doador são conhecidos como microquimerismo resultantes da migração de células hematopoiéticas do aloenxerto para a circulação periférica e os tecidos do receptor, enquanto níveis altos são denominados macroquimerismo. Segundo os grupos de pesquisa de Owen, Medawar, e colegas, e Sykes e Sachs caracteriza-se microquimerismo quando as células quiméricas constituem menos que 0,1% da células totais e macroquimerismo quando constituem acima de 25%. Este microquimerismo do doador no receptor hematopoiético é frequentemente observada após o TOS em contraste com o macroquimerismo que pode ser observado quando há o TOS paralelo ao TCTH (EIKMANS et al., 2014).

Existem duas formas de quimerismo: o quimerismo completo e o quimerismo misto. O primeiro envolve a destruição completa do sistema hematopoiético do receptor através do condicionamento ablativo com substituição total pela nova medula do doador. Já o quimerismo misto consiste em submeter o receptor a um condicionamento não-mieloablativo gerando uma destruição parcial da medula óssea do receptor, com o intuito da coexistência de CTH do doador e receptor para induzir a tolerância doador-específica (JACQUET et al., 2003).

Neste contexto, o condicionamento ablativo é o processo pelo qual o receptor irá receber altas doses de quimioterapia, podendo esta ser aliada ou não a sessões de radioterapia. A toxicidade desse condicionamento, normalmente, com grandes doses de ciclofosfamida associada ou não à globulina antilinfocitária, resulta no principal impasse do TCTH convencional por limitar a indução de tolerância imunológica (VOLTARELLI et al., 2010). Outra toxicidade que o receptor fica sujeito neste

condicionamento provém das drogas referente à terapia imunossupressora contínua após o transplante (JACQUET et al., 2003).

Por outro lado, o condicionamento semiablatoivo consiste na redução das doses de quimioterapia, evitando a dupla toxicidade citada anteriormente. Essa semiablação leva a possibilidade de se induzir um quimerismo mais lentamente e tem sido recentemente investigado como ponto-chave para a tolerância doador-específica (ORLANDO et al., 2010).

Reproduzir essa tolerância em indivíduos adultos consiste em uma grande dificuldade devido a barreira imunológica composta pelo receptor de células T. Essa barreira pode ser superada pelo condicionamento mieloablatoivo do receptor, eliminando as células hospedeiras maduras do sistema imune, ou pelo condicionamento semiablatoivo, que permite que células T pré-existentes sejam induzidas a tolerar as células hematopoiéticas provenientes do doador. Desde que as células T e B em desenvolvimento do doador sejam toleradas durante a sua maturação por antígenos apresentados pelas Células Apresentadoras de Antígenos (APC's –*antigen-presenting cells*), o quimerismo misto pode educar as células T e B a reconhecer antígenos do doador e hospedeiro como 'auto', resultando em tolerância específica entre doador/receptor sistêmica (SYKES et al., 2009).

Corroborando e aprimorando a técnica de quimerismo, Hadi et al. observaram em 2014 que a principal estratégia para a obtenção de um quimerismo durável/estável, definido como um declínio menor que 50% na porcentagem de células do doador entre a população de células leucocitárias do receptor (SCANDLING et al., 2012), está relacionada à infusão de CTH do doador no receptor previamente condicionado, anteriormente ao transplante do órgão proveniente do mesmo doador.

Vale ressaltar a importância do quimerismo misto obtido pelo condicionamento semiablatoivo na redução da morbidade relacionada à mieloablação total do quimerismo completo, resultando também em uma diminuição significativa dos riscos de rejeição por induzir uma tolerância doador-específica (JACQUET et al., 2003), além de melhorar a qualidade de vida dos pós-transplantados devido a redução e possível suspensão no uso de imunossupressores de manutenção.

Tecnicamente, a tolerância doador-específica indica que o paciente de TOS alcançará o processo chamado de tolerância operacional clínica (COT – *Clinical Operational Tolerance*), condição em que o enxerto apresenta bom funcionamento sem sinais histológicos de rejeição após a retirada completa da terapia imunossupressora por

pelo menos 1 ano. Desta forma, o paciente em questão é um hospedeiro imunocompetente capaz de responder a desafios imunológicos, incluindo infecções (ORLANDO et al., 2010).

Assim, a indução doador-específica de tolerância imunológica é tida como o “santo Graal” dos transplantes, uma vez que evita a toxicidade da terapia imunossupressora enquanto previne tanto a rejeição aguda quanto a crônica. Ou seja, tolerância imune denota um estado em que o sistema imune do recipiente aceita o tecido ou órgão do doador sendo, ainda, capaz de responder a antígenos externos, devido à ação cooperativa do sistema imune do recipiente e do doador (SYKES et al., 2009).

O equilíbrio entre imunidade e mecanismos de regulação imunológica determinará o grau de respostas alo imunitárias induzidas em receptores de transplante, podendo, assim, ter implicações clínicas significativas em relação à sobrevivência global. No entanto, a regulação imunológica, e conseqüentemente a tolerância doador-específica, não ocorre sem imunidade, como no caso de pós-transplantados imunossuprimidos. A tolerância a antígenos particulares provém do fato das células imunitárias reguladoras dominar sobre os mecanismos das células efetoras de imunidade. Para entender os mecanismos biológicos do microquimerismo, é útil primeiro avaliar os mecanismos imunomodulatórios subjacentes do quimerismo misto (macroquimerismo) e seu impacto no desfecho clínico (EIKMANS et al., 2014).

3.3 – Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

O TCTH paralelo ao TOS tem mostrado resultados positivos em experimentos animais (Leventhal et al., 2013), contudo, ainda existem complicações relacionadas ao TCTH. Dentre elas, destaca-se pela sua gravidade e complexidade a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH), uma resposta de células T provenientes do doador aos antígenos expressos pelo recipiente, apresentando-se como uma reação muito severa e de difícil controle devido à aplicação intensiva de tratamentos imunossupressores (SZYSKA et al., 2016).

De forma inovadora, visando minimizar os efeitos da DECH, Leventhal et al. (2012) desenvolveram uma abordagem usando produto celular enriquecido com CTH e células chamadas de facilitadoras (FC's) de enxerto tolerogênico que, combinadas ao condicionamento semiablativo, resulta em quimerismo durável e tolerância induzida em recipientes com doadores com altos ou baixos índices de compatibilidade. As FC's são

células CD8+ derivadas da MO, mas não expressam receptores de células T (TCR) e potencialmente ampliam o enxertamento de células hematopoiéticas alogênicas. Essas células induzem a formação de células T antígeno específicas *in vitro*, *in vivo* e previnem a DECH em roedores. Desta forma, as FC's podem representar relevância clínica na terapia para indução de tolerância (LEVENTHAL et al., 2012).

Um possível mecanismo envolvido na inibição mediada por TCTH da DECH seria a migração e enxertamento de CTH infundidas para os tecidos danificados e a supressão da produção de mediadores pró-inflamatórias que podem desencadear o aparecimento da doença. Esta especulação é ainda apoiada por outros estudos recentes com roedores que mostram que as células tronco mesenquimais (MSC - *Mesenchymal Stem Cells*) migram preferencialmente aos tecidos lesionados após infusão sistêmica. Assim, o forte efeito supressor das MSC's sobre as células T podem estar associados à prevenção da DECH através da supressão da ativação da célula T doadora que seria responsável pelo aparecimento da doença (ITAKURA et al., 2007).

Em outra pesquisa, Highfill et al. (2016) demonstraram que células T reguladoras (Treg's) expressando altos níveis de CD62L foram bem sucedidas em migrar para órgãos linfóides secundários, inibindo, assim, a rejeição de enxerto (DECH) e da MO.

Dentro desse contexto da quimerização, Yamazaki et al. (2013) também relataram que se pode substituir as células quiméricas da medula óssea por esplenócitos, rica fonte de linfócitos e células hematopoiéticas. Assim, a quimerização pode ser feita pelo TCTH ou esplenócitos no recipiente, que passa a produzir uma população mista de células hematopoiéticas, tanto do doador como próprias, levando a uma tolerância imunológica do enxerto transplantado sem o uso de imunossupressores (YU et al., 2009).

Artigos recentes relatam também sucesso na indução de quimerismo temporário ou permanente que se desenvolve a partir da infusão de células do sangue periférico ou medula óssea do doador contendo células progenitoras hematopoiéticas (SCANDLING et al., 2015).

A ideia do transplante simultâneo de medula óssea e órgão sólido com o objetivo de levar quimerização *in vivo* (PILAT et al., 2012) ladrilha o caminho para a tolerância doador-específica gerando um melhor prognóstico aos pacientes de TOS e TCTH ao reduzir ou eliminar o uso de imunossupressão e diminuir a gravidade ou extinguir a DECH.

4. Considerações Finais

Os estudos relacionados ao potencial do TCTH na indução da tolerância à transplantação de órgãos sólidos para reduzir a morbidade e mortalidade a longo prazo relacionadas aos efeitos adversos deste processo ainda estão apenas começando a elucidar os mecanismos envolvidos, assim como os possíveis riscos desta técnica.

Os avanços até então alcançados demonstram a possibilidade de se ampliar a aplicabilidade desta abordagem, uma vez que desenvolveram um condicionamento capaz de enxertar as células hematopoiéticas através das barreiras de HLA excluindo-se a necessidade de tratamento ablativo do receptor e, ainda, reduzindo-se o risco de DECH. Contudo, por se tratar de uma técnica em início de estudo clínico, ainda carece de maiores experimentos em humanos para que se possa desenvolver um protocolo acurado para indução de tolerância imunológica em casos de TOS.

5. Referências

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dados numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro a junho de 2012. **Registro Bras Transpl.** 2012 Jan-Jun; XVIII (2):1-34.

BADER P. et al., How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? **Bone Marrow Transplantation.** London, V.35, n.02, p.107-119, jan. 2005.

FILIPOVICH A. H. et al., National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. **Biology of Blood Marrow Transplantation.** Arlington Heights, V. 11, n. 12, p. 945-956, dez. 2005

FUCHS, E. J. et al., Transplantation Tolerance: from theory to clinic. **Immunological Reviews,** United Kingdom, V.258, n.1, p. 64-79, mar. 2014.

HADI, R. A. et al., Transplante renal sem imunossupressão de manutenção. Pares monoigóticos e receptores de rim e medula óssea do mesmo doador. **Jornal Brasileiro de Nefrologia,** São Paulo, V.37, n. 2, p. 279-283, jun. 2014.

International Transplant Nurses Society (ITNS). Introduction to transplant nursing: core competencies. Pittsburg: **International Transplant Nurses Society,** ITNS; 2011.

ITAKURA, S. et al., Mesenchymal Stem Cell Facilitate the Induction of Mixed Hematopoietic Chimerism and Islet Allograft Tolerance without GVHD in the Rat. **American Journal of Transplantation.** Virginia, V. 7, n. 2, p. 336-346, fev. 2007.

JACQUET, E. G. et al., Facilitating Cells as Venue to Establish Mixed Chimerism and Tolerance. **Pediatric Transplantation**, Montreal, V. 7, n. 5, p.348-357, out. 2003.

KNIHS N. S. et al., Adaptação del modelo español de gestión em trasplante para la mejora em la negativa familiar y mantenimiento del donante potencial. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, V.20 (N. Spec.), p. 59-65, 2011.

LEVENTHAL, J. et al., Chimerism and Tolerance Without GVHD or Engraftment Syndrome in HLA-Mismatched Combined Kidney and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Science Translational Medicine**, New York, V. 4, n. 124, p. 124 - 128, mar. 2012.

LEVENTHAL, J. et al., Tolerance Induction in HLA Disparate Living Donor Kidney Transplantation by Donor Stem Cell Infusion: durable chimerism predicts outcome. **Transplantation**, London, V. 95, n. 1, p. 169-176, jan. 2013.

MACHADO, L. N. et al., Transplante de medula óssea - abordagem multidisciplinar. São Paulo: **Lemar**, 2009. 346 p.

ORLANDO, G. et al., Clinical Operational Tolerance After Renal Transplantation: current status and future challenges. **Annals of surgery**, Philadelphia, v.256, n. 6, p. 915-928, jun. 2010.

PILAT, N. et al., Mixed chimerism through donor bone marrow transplantation: a tolerogenic cell therapy for application in organ transplantation. **Current Opinion in Organ Transplantation**, London, V.17, n.1, p. 63-70, fev. 2012.

SCANDLING, J. D. et al., Chimerism, Graft Survival, and Withdrawal of Immunosuppressive Drugs in HLA Matched and Mismatched Patients After Living Donor Kidney and Hematopoietic Cell Transplantation. **American Journal of Transplantation**, Virginia, V. 15, n. 3, p. 695-794, mar. 2015.

SZYKAS, M. et al., Bone Marrow GvHD after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Frontiers in Immunology**, Laussane Switzerland, V. 7, n. 11, p. 365-596, mar. 2016.

SYKES, M. Hematopoietic Cell Transplantation for Tolerance Induction: Animal Models to Clinical Trials. **Transplantation**, London, V. 87, n. 3, p. 309-316, fev. 2009.

VIGORITO, A. C. et al., Transplante de células-tronco hematopoéticas e a regeneração da hematopoiese. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, V.31, n.04, p. 280-284, jul. 2009.

VOLTARELLI, J. C. et al., Consenso Brasileiro para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas para Tratamento de Doenças Autoimunes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, V.32, n. 1, p. 125-135, mai. 2010.

YAMAZAKI, S. et al., Donor-specific tolerance induction in organ transplantation via mixed splenocyte chimerism. **Clinical and Experimental Immunology**, London, V. 173, n. 2, p. 173-178, out. 2013.

YU, P. et al. Induction of allogeneic mixed chimerism by immature dendritic cells and bone marrow transplantation leads to prolonged tolerance to major histocompatibility complex disparate allografts. **British Society for Immunology**, London, V.127, n.4, p.500-511, ago, 2009.