

## Belatacept no transplante renal - perspectivas passadas e futuras

### Belatacept in kidney transplantation - past and future perspectives

#### Autores

Zaki Siddiqui<sup>1</sup>

Hélio Tedesco-Silva<sup>2</sup>

Leonardo V. Riella<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Renal Division, Hospital do Rim-UNIFESP, Sao Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Schuster Transplant Research Center, Renal Division, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA.

Data de submissão: 21/2/2017.

Data de aprovação: 21/2/2017.

#### Correspondência para:

Leonardo V. Riella.  
Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School.

221 Longwood Ave, Boston, MA 02115, USA

E-mail: Iriella@rics.bwh.

harvard.edu

Divulgação financeira: L.V.R. Tem uma bolsa de iniciação científica da Bristol-Meyers-Squibb. H.T.S recebeu honorários por atividades educativas da Novartis e Pfizer e sua instituição recebeu bolsas de pesquisa da Novartis, Pfizer, Sanofi, Bristol-Meyers-Squibb e Quark. Financiamento: L.V.R. recebe apoio da American Heart Association.

DOI: 10.5935/0101-2800.20170035

#### RESUMO

Os inibidores da calcineurina (INC) são amplamente utilizados para a imunossupressão de manutenção em pacientes receptores de transplante renal. No entanto, o seu perfil de efeitos colaterais tem levado os pesquisadores a tentar encontrar alternativas mais seguras, que possam manter efetiva imunossupressão de longo prazo com menos toxicidade. O Belatacept é uma molécula de CTLA4-IgG concebida para bloquear o sinal co-estimulador B7-CD28, necessário para a ativação de linfócitos T efetores. Embora tenha demonstrado grande promessa em ensaios clínicos, não tem tido progresso na substituição de INCs na prática clínica. O estudo BENEFIT revelou algumas das vantagens do belatacept em termos da manutenção da função renal após o transplante, e da redução de alguns dos efeitos secundários metabólicos dos INCs, relacionados à hipertensão e dislipidemia. Apesar disso, alguns sinais de precaução também têm surgido, quando doentes tratados com belatacept tem maiores taxas de rejeição aguda e maior risco de DLPT. Além disso, a necessidade de perfusões intravenosas mensais apresenta desafios logísticos e de custo para sua adoção generalizada.

**Palavras-chave:** calcineurina; Imunossupressão; Transplante renal.

#### INTRODUÇÃO

Nos últimos sessenta anos, pesquisas em transplantes tem focado em elucidar e direcionar as vias envolvidas na proliferação e sinalização de linfócitos T. Uma abordagem combinada surgiu envolvendo diferentes fármacos imunossupressores, como inibidores da calcineurina (ICN), agentes antiproliferativos (geralmente micofenolato mofetil) e corticosteróides.<sup>1</sup> Essa estratégia permitiu maximizar o

#### ABSTRACT

Calcineurin inhibitors (CNIs) are used widely for maintenance immunosuppression in renal transplant recipients. However, their side effect profile has led researchers to attempt to find safer alternatives that can maintain effective long-term immunosuppression with less toxicity. Belatacept is a CTLA4-Ig molecule designed to block the costimulatory B7-CD28 signal needed for activation of effector T cells. While it has shown great promise in clinical trials, it has made halting progress towards replacing CNIs in actual clinical practice. The BENEFIT trial revealed some of the advantages of belatacept in terms of maintaining renal function after transplant and reducing some of the metabolic side effects of CNIs related to hypertension and dyslipidemia. Despite that, some cautionary signals have emerged as well, in that belatacept-treated patients experience higher acute rejection rates and greater risk for PTLT. Furthermore, the requirement for monthly intravenous infusions has presented logistical and cost challenges for widespread adoption.

**Keywords:** calcineurin; immunosuppression; kidney transplantation.

efeito imunossupressor, bloqueando diferentes vias necessárias para a ativação de linfócitos-T, minimizando a dose e limitando a toxicidade de qualquer agente individual. No entanto, os pesquisadores têm buscado alternativas aos ICN devido ao seu perfil de efeitos colaterais<sup>2</sup>, que incluem seu potencial de toxicidade renal, hipertensão, dislipidemia e diabetes.

A nefrotoxicidade mediada pelo ICN ocorre devido a um efeito tóxico direto

sobre os túbulos renais e um efeito vasoconstritor na arteriola aferente, resultando em hipoperfusão dos glomérulos e uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG).<sup>3</sup> Enquanto a magnitude do efeito parece ser dependente da dose e do paciente, as doses mais utilizadas de ICN estão associadas a maior risco de doença renal crônica.<sup>4</sup>

Os ICN também induzem hipertensão através da regulação positiva do cotransportador de NaCl sensível às tiazidas nos túbulos renais.<sup>5,6</sup> Os pacientes que interrompem o uso dos ICN sofrem uma diminuição aguda e persistente da pressão arterial ao longo do tempo.<sup>7</sup> Uma terceira preocupação maior com os ICN é o risco de se desenvolver diabetes, especialmente em pacientes com susceptibilidade pré-existente à doença. Os ICN inibem diretamente a produção de insulina nas células das ilhotas pancreáticas,<sup>8</sup> englobando problemas de resistência à insulina, decorrentes do uso de corticosteróides.

#### DESENVOLVIMENTO DO BELATACEPT STOPHERE

Na década de 1980, os cientistas descobriram que uma ativação efetiva de linfócitos-T requer um sinal específico de antígeno, através do receptor de linfócitos-T (RLT) em combinação com sinais co-estimulantes simultâneos. Entre esses sinais, a interação de ligandos B7 expressados em CAA com CD28 em linfócitos-T revelou ser um passo crítico para a completa ativação dos linfócitos-T.<sup>9,10</sup> Em face dos desafios existentes para bloquear o receptor CD28, os pesquisadores perseguiram o bloqueio do ligando B7 em células apresentadoras de antígenos (CAA), desenvolvendo uma proteína de fusão entre CTLA4 e a porção Fc da IgG1.<sup>11</sup> A CTLA4 se liga com maior afinidade à B7 do que ao CD28, e bloqueia a interação da B7 com o CD28, promovendo anergia do linfócito-T.<sup>12,13</sup> Em modelos pré-clínicos de roedores, a CTLA4-Ig de primeira geração (abatacept) induziu tolerância ao transplante.<sup>14-16</sup>

Stophere No entanto, essa tolerância não foi observada em primatas devido a diferenças na capacidade de ligação de CTLA4-Ig e sistema imunitário mais maduro quando comparado a roedores.<sup>17</sup> Dois aminoácidos foram alterados em abatacept para produzir uma nova molécula, belatacept, que foi encontrada para Têm maior afinidade para os ligandos B7 nos primatas (especificamente o ligando B7.2).<sup>18</sup> Embora esta modificação tenha prolongado a sobrevivência do

enxerto em macacos, não induziu tolerância a longo prazo como observada em roedores.

#### ENSAIOS CLÍNICOS COM BELATACEPT EM TRANSPLANTE

O ensaio inicial de fase II em transplante renal randomizou pacientes com risco imunológico baixo no momento do transplante para belatacept ou ciclosporina. Todos os pacientes receberam terapia de indução com basiliximab, micofenolato de mofetil e corticosteróides. O grupo belatacept apresentou taxas semelhantes de rejeição e sobrevivência do enxerto que a ciclosporina, mas a função renal (eGFR) foi significativamente melhor ao 1 ano após o transplante.<sup>19</sup> Em um estudo de conversão, Rostaing et al.<sup>20</sup> pacientes randomizados na CNI

Para belatacept ou continuação da CNI após 6 meses de transplante. O grupo convertido em belatacept apresentou maior taxa de rejeição (7% *vs.* 0), embora o GFR tenha sido melhorado no 1 ano após a conversão (60,5 *vs.* 56,5 ml/min), sugerindo que os efeitos colaterais renais das CNI poderiam ser parcialmente Invertido.

No ensaio de fase III BENEFIT, 686 pacientes foram randomizados no momento do transplante para belatacept de intensidade moderada (MI), baixa intensidade (LI) belatacept ou ciclosporina, com cada grupo recebendo a mesma terapia de indução de basiliximab, esteróides e micofenolato de mofetil.<sup>21</sup> O estudo usou uma combinação de doadores falecidos e vivos com baixo risco imunológico. Os resultados primários combinados incluíram sobrevivência do paciente e do enxerto, função renal e incidência de rejeição. Os resultados secundários foram a taxa de infecção, a incidência de câncer e o desenvolvimento de anticorpos específicos do doador. Os resultados de 1, 3 e 5 anos relataram uma superioridade sustentada dos braços belatacept em termos de função renal; No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes no desfecho co-primário da sobrevivência do paciente/enxerto e houve maior taxa de rejeição no primeiro ano após o transplante nos grupos belatacept (22% de IM e 17% de LI em comparação com 7% na ciclosporina Grupo).<sup>21-23</sup>

Mais recentemente, os resultados de 7 anos foram relatados em cerca de 50% dos pacientes que continuaram a inscrição após o período de estudo original de três anos.<sup>24</sup> Esse acompanhamento a longo prazo deve ser interpretado com algum cuidado, pois representa apenas uma fração de Os pacientes iniciais

**TABELA 1** FUNÇÃO RENAL, SOBREVIDA DO ENXERTO E SOBREVIDA DO PACIENTE COM BELATACEPT AOS 7 ANOS APÓS O TRANSPLANTE

	Valores médios da eTFG, ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> de área de superfície corporal					Sobrevida do enxerto censurado por óbito (%)	Sobrevida do paciente (%)
	Pacientes iniciais	Mês 12	Mês 36	Mês 60	Mês 84		
<b>BENEFÍCIO</b>						Mês 84	Mês 84
Grupo ciclosporina	215	52,5	48,6	46,8	44,9	90,2	85,6
Belatacept em baixa dose	226	66	68,9	70,3	72,1	94,6	91,8
Belatacept em alta dose	219	67	68,9	70,2	70,4	95,3	90,8
<b>BENEFÍCIO-EXT</b>							
Grupo ciclosporina	184	40,3	38	35,8	35,3	80,7	77,6
Belatacept em baixa dose	175	47,8	50,1	52,7	54,2	86,4	73,3
Belatacept em alta dose	184	48,3	52,5	52,2	53,9	87,6	75,1

matriculados, criando um possível viés de seleção. Em qualquer caso, os achados de 7 anos demonstraram uma redução de 43% na sobrevivência combinada de pacientes e enxertos nos grupos belatacept em comparação com a ciclosporina (Tabela 1).

Quando as sobrevivências do paciente e do enxerto foram analisadas separadamente, a diferença foi maior na sobrevivência do paciente que a sobrevivência do enxerto, embora, individualmente, nenhuma dessas diferenças tenha atingido significância estatística. A doença cardiovascular foi a principal causa de morte no grupo ciclosporina (n = 11) em comparação com o belatacept (n = 6). Se essa mortalidade mais baixa no grupo belatacept está relacionada a menos complicações metabólicas continua a ser determinada. Em relação às causas de perda de enxerto, a infecção foi a principal causa nos grupos belatacept (n = 3 MI, n = 2 LI *vs.* n = 0 CSA), enquanto a trombose foi mais comum no grupo ciclosporina (n = 1 MI; N = 1 LI *vs.* n = 3 CSA).

A função renal foi significativamente melhor nos grupos belatacept em comparação com a ciclosporina (Tabela 1), com uma diferença de 10 ml/minuto observada desde os primeiros pontos do tempo após o transplante. Além disso, ao longo do tempo, o eGFR no grupo da ciclosporina caiu cerca de 1 ml/minuto/ano, enquanto o eGFR aumentou no grupo belatacept. Observou-se uma diferença de cerca de 25 ml/min na função renal em favor dos grupos belatacept. No que diz respeito à segurança, houve 3 casos de PTLD no grupo MI belatacept, 5 casos no grupo LI e 2 no grupo ciclosporina. Outras doenças malignas como câncer de pele e câncer de células renais não mostraram diferenças entre os grupos.

Por fim, verificou-se que os pacientes tratados com belatacept apresentaram uma taxa significativamente

menor de geração de anticorpos específicos de dador de novo em comparação com o grupo de ciclosporina aos 7 anos pós-transplante (1,4% de IM e 3,1% de LI *versus* 11,6% no grupo de ciclosporina). Uma hipótese é o efeito potencial do bloqueio de B7: CD28 nas células plasmáticas, que parecem depender do sinal CD28 para a produção de anticorpos.<sup>25</sup> Outra hipótese é que os pacientes tratados com belatacept podem apresentar maior conformidade com suas injeções mensais.

Este achado requer uma investigação mais aprofundada em relação ao tacrolimus, uma vez que a função renal e os resultados do enxerto são conhecidos por serem melhores em tacrolimus *vs.* ciclosporina (o grupo controle em todos os estudos com belatacept). Em qualquer caso, se for válido, pode indicar uma vantagem significativa, uma vez que a rejeição mediada por anticorpos crônicos é universalmente reconhecida como uma das principais causas de perda de enxerto. Houve apenas relatórios limitados que avaliam o uso de belatacept em pacientes com alto risco imunológico.

Gupta et al.<sup>26</sup> relataram seis pacientes, dos quais quatro tinham DSAs no momento do transplante, enquanto que 2 tinham > 80% de anticorpos reativos ao painel. Nenhum dos pacientes desenvolveu rejeição após conversão de CNI para belatacept e houve melhora na função renal em todos os pacientes ~ 16 meses pós-conversão (23,8 ± 12,9 mL/min para 42 ± 12,5 mL/min). Apesar desses resultados, são necessários mais estudos para entender melhor a segurança e os resultados desse subconjunto específico de pacientes.

Em um estudo paralelo (BENEFIT-EXT), os pesquisadores avaliaram o uso de belatacept em

pacientes que receberam critérios extensivos. 273 Similarmente aos critérios padrão de resultados do doador, os pacientes tratados com belatacept apresentaram melhor função de enxerto (cerca de 20 ml/min) aos 7 anos pós-transplante. Curiosamente, o enxerto e a sobrevivência do paciente foram similares comparando belatacept e grupos de ciclosporina (Tabela 1). Intuitivamente, a população BENEFIT-EXT deve ser a única a beneficiar a maioria de um regime de evasão CNI. Se a falta de diferença é devida à demografia da população, insuficiente tamanho da amostra ou tempo de acompanhamento ou devido a qualquer mecanismo biológico ainda está por determinar.

Além disso, pode-se especular que belatacept permitiria transplantes de rins com maior KDPI porque a função renal superior de 20 ml/min poderia ser traduzida no aumento da sobrevivência do enxerto no longo prazo. O controle da pressão arterial foi melhor nos grupos belatacept em comparação com a ciclosporina (~ 132 ± 16 em comparação com 141 ± 22 mmHg sistólica) e os níveis de colesterol (colesterol total e colesterol não HLD) foram menores nos grupos belatacept, em particular LI, em comparação com Ciclosporina ( $p < 0,05$ ).

#### ROADBLOCKS PARA O USO DO PADRÃO DE BELATACEPT

Os resultados do teste BENEFIT revelaram três grandes preocupações. Em primeiro lugar, 8 casos de PTLD foram observados nos grupos belatacept ( $n = 445$ ) em comparação com 2 no grupo ciclosporina ( $n = 221$ ). Uma análise pós-hoc deste estudo mostrou que os receptores que desenvolveram PTLD no grupo belatacept eram principalmente seronegativos de EBV.<sup>22</sup> Os autores concluíram que, devido à falta de imunidade ao EBV e à supressão potente de células T por Belatacept, as infecções precoce por EBV funcionavam Não controlado, causando PTLD via upregulation de oncogenes. Da mesma forma, no estudo BENEFIT-EXT, 8 casos de PTLD foram observados nos grupos belatacept ( $n = 359$ ) em comparação com um no grupo ciclosporina ( $n = 184$ ). Esta observação levou à conclusão de que os pacientes com EBV-negativo não devem receber belatacept (Tabela 2).

Em segundo lugar, uma maior taxa de rejeição aguda foi observada nos braços belatacept do que os pesquisadores preditos a partir do ensaio da fase II.<sup>19</sup> As taxas de rejeição aguda foram duas vezes maiores

**TABELA 2** INCIDÊNCIA DE REJEIÇÃO E DLPT COM BELATACEPT AOS 7 ANOS APÓS O TRANSPLANTE

	Pacientes iniciais	Incidência de rejeição aguda %	Casos de DLPT (%)
<b>BENEFÍCIOS</b>			
Grupo ciclosporina	215	11,4	2 (0,939%)
Belatacept em baixa dose	226	18,3	5 (2,21%)
Belatacept em alta dose	219	24,4	3 (1,37%)
<b>BENEFÍCIO-EXT</b>			
Grupo ciclosporina	184	17,3	1 (0,54%)
Belatacept em baixa dose	175	19,5	6 (3,43%)
Belatacept em alta dose	184	21,1	2 (1,09%)

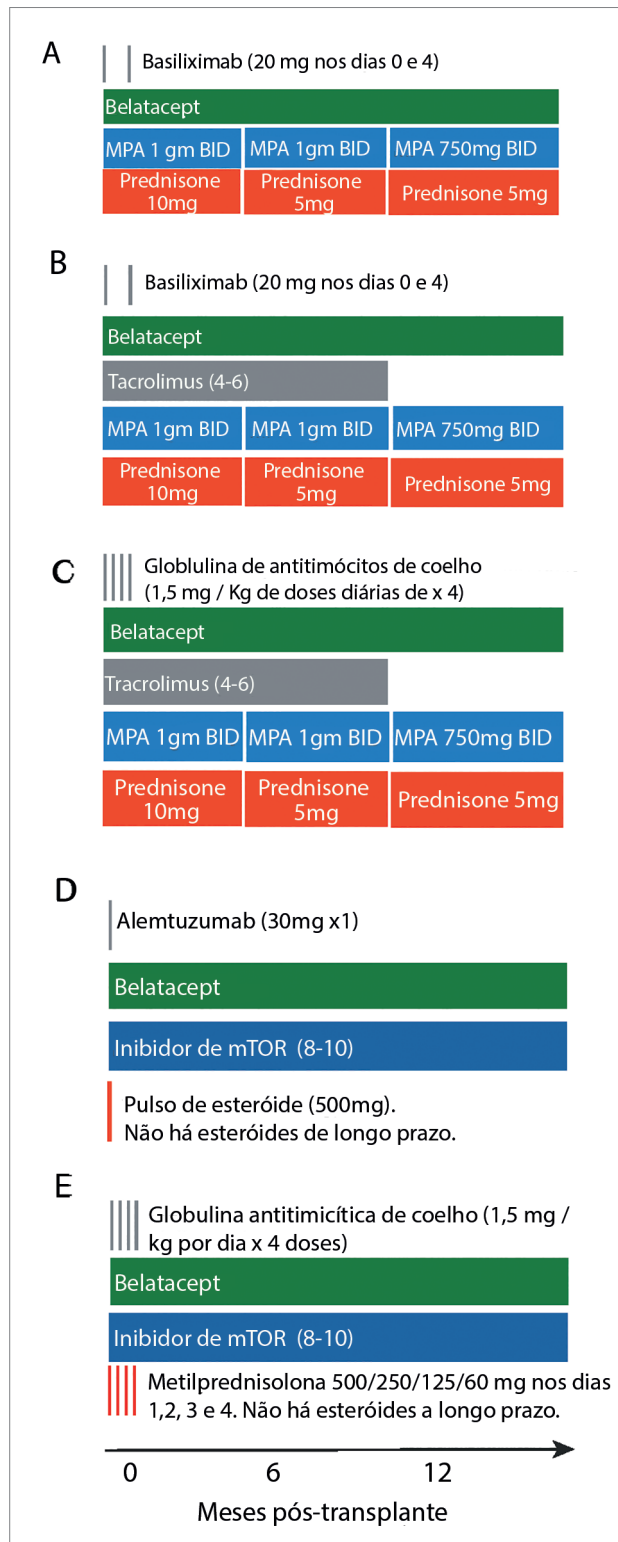
no braço Belatacept MI em comparação com o braço de ciclosporina aos 7 anos (IC 24% *Versus* 11,4% para ciclosporina) (Tabela 2). Além disso, esses eventos de rejeição foram mais severos, com predominantemente Banff graus IIA e IIB.<sup>21</sup> Na verdade, quando a Emory Healthcare iniciou o uso de belatacept rotineiramente para todos os transplantes de rim, a taxa de rejeição aguda foi de 54% em comparação com 20% em tacrolimus Pacientes tratados ( $p < 0,001$ ).<sup>31</sup>

Dada a elevada taxa de rejeição, o protocolo Belatacept Emory foi ajustado pela adição de tacrolimus nos primeiros 11 meses pós-transplante. Um estudo retrospectivo usando dados de registro do Registro Científico de Recipientes de Transplante (SRTR) revelou que 875 receptores de transplante renal receberam belatacept nos EUA em 2011.<sup>32</sup> Cerca de metade desses pacientes estava em tacrolimus concomitante ( $n = 417$ ) e um quarto recebeu um linfócito Terapia de indução por indução ( $n = 262$ ), diferente dos ensaios clínicos. Essas estratégias foram associadas a taxas de rejeição mais baixas quando comparadas à terapia de indução de linfócitos não tolerante e belataceptada. Curiosamente, no estudo BENEFIT-EXT, não houve diferenças significativas na incidência geral de rejeição aguda entre os três grupos (Tabela 2).

Embora o aumento das taxas de rejeição aguda tenha bloqueado a adoção generalizada de belatacept desde a aprovação da FDA em 2011, novas estratégias de combinação para mitigar a rejeição mais alta de belatacept estão emergindo com o uso concomitante



**Figura 1.** Regimes imunossupressores tradicionais e alternativos com belatacept. A, regime original proposto nos testes BENEFIT. B, regime modificado, adicionando tacrolimus no ano inicial para diminuir a taxa de rejeição aguda de Emory.<sup>31</sup> C, regime modificado com terapia de indução por depleção (ATG) e tacrolimus no ano inicial pós-transplante. D, regime modificado com alemtuzumab e retirada de esteróides com inibidor de mTOR em lugar do ácido micofenólico (MPA).<sup>34</sup> E, regime modificado com ATG e retirada de esteróides com inibidor de mTOR em lugar de MPA (35).<sup>49</sup>



de belatacept com inibidores de tacrolimus ou mTOR e/ou adição de depleção Terapia de indução (Figura 1).<sup>31,33-35</sup> Em outros transplantes de órgãos sólidos, o uso de belatacept ainda está sob investigação.<sup>36-38</sup> Um teste de transplante de fígado de fase II usando belatacept teve que ser encerrado cedo por causa da alta taxa de rejeição aguda.<sup>39</sup>

Em todos os ensaios de Belatacept, um rastreio rigoroso de pré-transplante de tuberculose latente foi obrigatório. No entanto, os dados dos dois ensaios indicam que a incidência de tuberculose foi maior entre os pacientes que receberam belatacept em comparação com a ciclosporina. Esse achado foi observado principalmente em países com maior prevalência de tuberculose, sugerindo que o maior risco de infecções oportunistas observadas em pacientes sob terapia biológica crônica para uma variedade de doenças também pode ser observado em receptores de transplante renal que recebem belatacept. Serão também necessários mais dados para saber se outras infecções oportunistas, principalmente observadas em áreas endêmicas, como a criptococose, serão mais prevalentes entre os pacientes que recebem belatacept. Portanto, um alto grau de suspeita e monitoramento contínuo devem ser avisados nesses países.

Como o tamanho do efeito desta nova terapia ainda não foi determinado, uma análise farmacoeconômica, incluindo custos de infusão, é obrigatória se esta terapia for incorporada nos protocolos clínicos imunossupressores. Enquanto os pacientes em ensaios clínicos foram rigorosamente monitorados, a não conformidade no cenário clínico desempenhará um papel importante, pois os pacientes podem perder várias infusões antes da próxima consulta.

**CRÍTICA DO PROCESSO BELATACEPT**

Uma das críticas dos estudos belatacept é a falta de um grupo de controle contemporâneo, já que os pacientes do braço de controle receberam ciclosporina, um CNI desatualizado e não tacrolimus que é o CNI de primeira escolha hoje.<sup>40</sup> Embora os autores alegassem que a sobrevivência do enxerto Não deve diferir entre as CNIs, um estudo randomizado que compara a dose padrão de ciclosporina com doses baixas de tacrolimus mostrou que a sobrevivência do enxerto no grupo que usa tacrolimus de baixa dose foi maior que a taxa de sobrevivência do grupo que usou a dose padrão de ciclosporina (94% vs. 89%, *p*- = 0,01).<sup>41</sup> Além disso, o eGFR foi maior no grupo tacrolimus

do que o grupo ciclosporina. Portanto, belatacept pode não ter uma grande vantagem em relação ao tacrolimus em comparação com a ciclosporina.

Outro detalhe importante do julgamento belatacept foi que nenhum dado foi incluído na dose de micofenolato de mofetil usado. De acordo com o protocolo de teste, os pacientes foram iniciados com micofenolato de mofetil na dose de 2 g por dia, com ajustes de dose a critério do investigador. Uma vez que a ciclosporina inibe a recirculação enterohepática do ácido micofenólico, o imunossupressor ativo no micofenolato mofetil, pode reduzir a exposição em 20 a 40%.<sup>42</sup> Assim, mesmo que os pacientes nos três subgrupos do experimento BENEFIT provavelmente tenham administrado quantidades similares de micofenolato de mofetil, os pacientes Nos subgrupos belatacept pode ter sido exposto a uma quantidade significativamente maior de imunossupressor ativo, o que poderia explicar as diferenças em relação ao desenvolvimento de anticorpos específicos do doador.

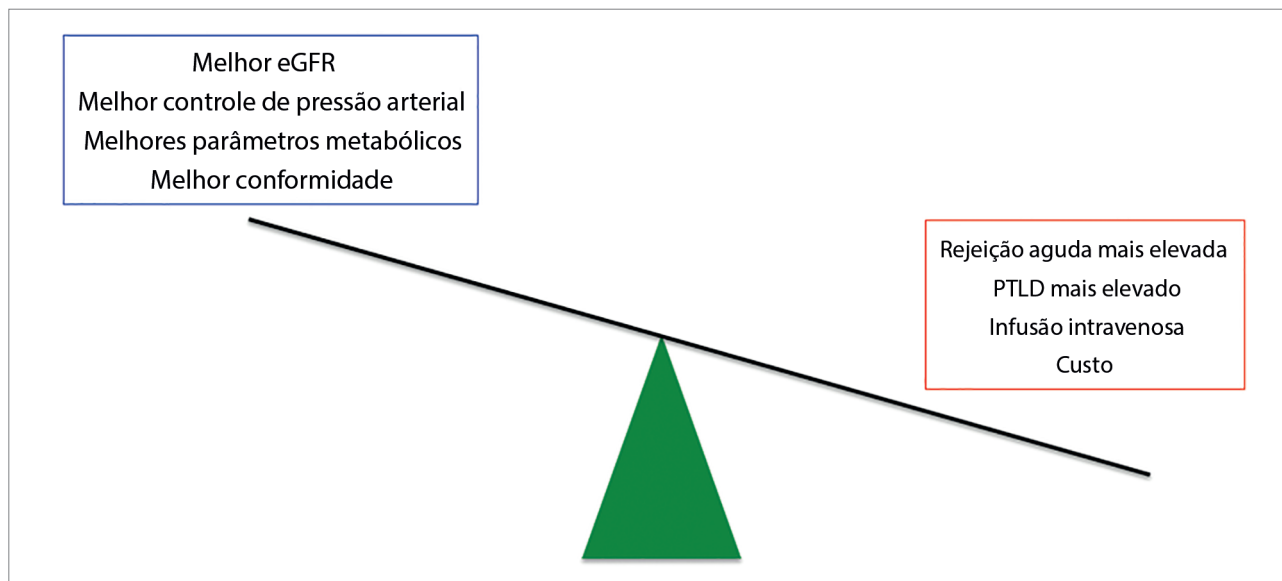
O aumento contínuo da eGFR ao longo do tempo também foi preocupante. O aumento precoce da TFG pode ser devido a alguma hipertrofia dos glomérulos como uma adaptação para o rim de funcionamento único no receptor, como é observado em doadores de rim que experimentam um aumento de GFR de mediana ~ 4 ml/min pós-doação. No entanto, o aumento contínuo da TFG ao longo do tempo sugere hiperfiltração adaptativa, o que pode levar ao dano renal a longo prazo. Uma vez que não há dados sobre

proteinúria neste estudo (o que ajudaria a identificar a hiperfiltração), é difícil saber se esse aumento da TFG pode ser prejudicial no longo prazo. Uma vez que a vida média de um rim transplantado é de 15 a 20 anos e este estudo foi feito apenas ao longo de um período de 7 anos, é possível que alguns pacientes possam fazer bem cedo e pouco depois disso. É necessária mais exploração para entender melhor essa descoberta.

#### LEVANDO BELATACEPTAR AO LABORATÓRIO

O novo conhecimento sobre células T reguladoras (Tregs), sinalização CTLA4 e células T CD28-negativas levou cientistas a revisar alguns achados inesperados após o uso clínico de belatacept. Como exemplo, a sinalização de CD28 revelou ser um sinal crítico para a sobrevivência de Tregs, um componente regulatório importante do sistema imunológico.<sup>43,44</sup> Um estudo em camundongos que utilizou FoxP3 para rastrear populações de Treg concluiu que a administração de CTLA4-Ig reduziu o número Das células Treg ao longo do tempo pela metade e rejeição paradoxalmente acelerada em um único modelo de transplante cardíaco de incompatibilidade classe II II. CTLA4-Ig inclinou a proporção de células T efectoras e Tregs para células T efectoras, levando à resposta paradoxal. Além disso, CTLA4-Ig também bloqueia o sinal B7: CTLA4, que é uma importante via co-inibitória tanto para a função quanto para as células T reguladoras de sobrevivência.<sup>45,46</sup>

**Figura 2.** Vantajas e desventajas do uso de belatacept no transplante renal.



Novos estudos pré-clínicos sugerem que o bloqueio do receptor CD28 pode ser uma estratégia mais eficaz com menor taxa de rejeição em parte por não interferir com o sinal coinibitório de CTLA4.<sup>47</sup> Uma terceira limitação de potencial de CTLA4-Ig é a falta de efeito inibitório em células T que o fazem Não expressar CD28 ou que não requerem CD28 para ativação (por exemplo, células T de memória). De fato, o grupo de Kirk mostrou que a presença de um subconjunto de células CD4 citotóxicas CD28 negativas e CD57 positivas antes do transplante correlacionou-se com eventos de rejeição nos pacientes tratados com belatacept.<sup>48</sup> No entanto, uma validação adicional desse biomarcador potencial em outros centros é ainda necessária antes da adoção.

## CONCLUSÃO

A imunossupressão no transplante está evoluindo e novos medicamentos estão sendo estudados para encontrar regimes individualizados que possam melhorar a sobrevivência do paciente e do enxerto. Belatacept mostrou-se promissor nos primeiros ensaios na redução dos efeitos secundários metabólicos das CNI e na melhoria da função do enxerto. Infelizmente, belatacept está associado a um maior risco de rejeição aguda (Figura 2). Embora os mecanismos desses efeitos adversos continuem a ser totalmente elucidados, os primeiros resultados sugerem que possamos ter que selecionar judiciosamente nossa população de pacientes para usar belatacept para otimizar os resultados e novos biomarcadores imunes podem ajudar essa abordagem personalizada.

A utilização de terapia de indução por depleção e combinação com tacrolimus de baixa dose durante o primeiro ano após transplante ou inibidor de mTOR também são estratégias potenciais para mitigar a rejeição mais alta. Infelizmente, belatacept não é a panaceia uma vez esperada, mas é um passo sólido na direção certa e mantém viva a esperança por maiores inovações na imunomodulação direcionada em transplantes

## REFERÊNCIAS

- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2015;15:1-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13195>
- Safa K, Riella LV, Chandraker A. Beyond calcineurin inhibitors: emerging agents in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:689-97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0b013e328365b3e6>
- Gaston RS. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:2029-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03820609>
- Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a non-renal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021744>
- Hoorn EJ, Walsh SB, Unwin RJ, Ellison DH. Hypertension after kidney transplantation: calcineurin inhibitors increase salt-sensitivity. *J Hypertens* 2012;30:832-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835165e4>
- Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Fürstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011;17:1304-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2497>
- Mourer JS, de Koning EJ, van Zwet EW, Mallat MJ, Rabelink TJ, de Fijter JW. Impact of late calcineurin inhibitor withdrawal on ambulatory blood pressure and carotid intima media thickness in renal transplant recipients. *Transplantation* 2013;96:49-57. PMID: 23715049 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3182958552>
- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999;68:396-402. PMID: 10459544 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199908150-00012>
- Sayegh MH, Turka LA. The Role of T-Cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998;338:1813-21. PMID: 9632449 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199806183382506>
- Judge TA, Wu Z, Zheng XG, Sharpe AH, Sayegh MH, Turka LA. The role of CD80, CD86, and CTLA4 in alloimmune responses and the induction of long-term allograft survival. *J Immunol* 1999;162:1947-51. PMID: 9973463
- Turka LA, Linsley PS, Lin H, Brady W, Leiden JM, Wei RQ, et al. T-cell activation by the CD28 ligand B7 is required for cardiac allograft rejection *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:11102-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.22.11102>
- Li XC, Rothstein DM, Sayegh MH. Costimulatory pathways in transplantation: challenges and new developments. *Immunol Rev* 2009;229:271-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00781.x>
- Riella LV, Sayegh MH. T-cell co-stimulatory blockade in transplantation: two steps forward one step back! *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1557-68.
- Pearson TC, Alexander DZ, Winn KJ, Linsley PS, Lowry RP, Larsen CP. Transplantation tolerance induced by CTLA4-Ig. *Transplantation* 1994;57:1701-6. PMID: 8016872 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-199457120-00002>
- Lin H, Bolling SF, Linsley PS, Wei RQ, Gordon D, Thompson CB, et al. Long-term acceptance of major histocompatibility complex mismatched cardiac allografts induced by CTLA4-Ig plus donor-specific transfusion. *J Exp Med* 1993;178:1801-6. PMID: 8228826 DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.178.5.1801>
- Azuma H, Chandraker A, Nadeau K, Hancock WW, Carpenter CB, Tilney NL, et al. Blockade of T-cell costimulation prevents development of experimental chronic renal allograft rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:12439-44. PMID: 8901600 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.93.22.12439>
- Kirk AD, Harlan DM, Armstrong NN, Davis TA, Dong Y, Gray GS, et al. CTLA4-Ig and anti-CD40 ligand prevent renal allograft rejection in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:8789-94. PMID: 9238056 DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.16.8789>
- Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Stroberty E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant* 2005;5:443-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00749.x>

19. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, Wekerle T, Nashan B, Blanche G, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770-81. PMID: 16120857 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050085>
20. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, del Carmen Rial MD, et al. Switching from calcineurin inhibitor-based regimens to a belatacept-based regimen in renal transplant recipients: a randomized phase ii study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:430-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.05840710>
21. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10:535-46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x>
22. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2012;12:210-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03785.x>
23. Durrbach A, Medina-Pestana JO, Rostaing L, Bresnahan B, Helderman JH, Rice K, et al. Improving or maintaining renal function with belatacept: 5-year benefit long-term extension results. *Transpl Int* 2013;26:92.
24. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaithe L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016;374:333-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1506027>
25. Rozanski CH, Arens R, Carlson LM, Nair J, Boise LH, Chanan-Khan AA, et al. Sustained antibody responses depend on CD28 function in bone marrow-resident plasma cells. *J Exp Med* 2011;208:1435-46. PMID: 21690252 DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20110040>
26. Gupta G, Regmi A, Kumar D, Posner S, Posner MP, Sharma A, et al. Safe Conversion From Tacrolimus to Belatacept in High Immunologic Risk Kidney Transplant Recipients With Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 2015;15:2726-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13322>
27. Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G, et al. Efficacy and Safety Outcomes of Extended Criteria Donor Kidneys by Subtype: Subgroup Analysis of BENEFIT-EXT at 7 Years After Transplant. *Am J Transplant* 2017;17:180-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13886>
28. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant* 2016;16:3192-201. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13830>
29. Pestana JM, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12:630-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x>
30. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant* 2010;10:547-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03016.x>
31. Adams A, Garrett C, Goldstein J, Zhang R, Guasch A, Pastan S, et al. Post-Trial Experience with Belatacept: A Large Single Center Experience. *Am J Transplant*. 2016;16 [cited 2017 Mar 29]. Available from: <http://atcmeetingabstracts.com/abstract/post-trial-experience-with-belatacept-a-large-single-center-experience/>
32. Wen X, Casey MJ, Santos AH, Hartzema A, Womer KL. Comparison of Utilization and Clinical Outcomes for Belatacept- and Tacrolimus-Based Immunosuppression in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2016;16:3202-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13853>
33. Lo DJ, Anderson DJ, Weaver TA, Leopardi F, Song M, Farris AB, et al. Belatacept and sirolimus prolong nonhuman primate renal allograft survival without a requirement for memory T cell depletion. *Am J Transplant* 2013;13:320-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04342.x>
34. Kirk AD, Guasch A, Xu H, Cheeseman J, Mead SI, Ghali A, et al. Renal transplantation using belatacept without maintenance steroids or calcineurin inhibitors. *Am J Transplant* 2014;14:1142-51. PMID: 24684552 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12712>
35. Ferguson R, Grinyo J, Vincenti F, Kaufman DB, Woodle ES, Marder BA, et al. Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:66-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03338.x>
36. Enderby CY, Habib P, Patel PC, Yip DS, Orum S, Hosenpud JD. Belatacept maintenance in a heart transplant recipient. *Transplantation* 2014;98:e74-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000404>
37. Krezdorn N, Murakami N, Pomahac B, Riella LV. Immunological Characteristics of a Patient With Belatacept-Resistant Acute Rejection After Face Transplantation. *Am J Transplant* 2016;16:3305-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13977>
38. Timofte I, Terrin M, Barr E, Sanchez P, Kim J, Reed R, et al. Belatacept for renal rescue in lung transplant patients. *Transpl Int* 2016;29:453-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12731>
39. Klintmalm GB, Feng S, Lake JR, Vargas HE, Wekerle T, Agnes S, et al. Belatacept-based immunosuppression in de novo liver transplant recipients: 1-year experience from a phase II randomized study. *Am J Transplant* 2014;14:1817-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12810>
40. Riella LV, Gabardi S, Azzi J. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2016;374:2599-600.
41. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, et al.; ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75. PMID: 18094377 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa067411>
42. Grinyo JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sánchez-Plumed J, Gentil MA, et al. The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2269-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp162>
43. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, Uede T, Shimizu J, Sakaguchi N, et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+) CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 2000;192:303-10. PMID: 10899917 DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.192.2.303>
44. Tang Q, Henriksen KJ, Boden EK, Tooley AJ, Ye J, Subudhi SK, et al. Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Immunol* 2003;171:3348-52. PMID: 14500627 DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.171.7.3348>
45. Riella LV, Liu T, Yang J, Chock S, Shimizu T, Mfarrej B, et al. Deteriorous effect of CTLA4-Ig on a Treg-dependent transplant model. *Am J Transplant* 2012;12:846-55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03929.x>
46. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, Yamaguchi T, Miyara M, Fehervari Z, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science* 2008;322:271-5. PMID: 18845758 DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.1160062>
47. Ville S, Poirier N, Branchereau J, Charpy V, Pengam S, Nerriere-Daguin V, et al. Anti-CD28 Antibody and Belatacept Exert Differential Effects on Mechanisms of Renal Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:3577-88. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015070774>
48. Espinosa J, Herr F, Tharp G, Bosinger S, Song M, Farris AB 3rd, et al. CD57(+) CD4 T Cells Underlie Belatacept-Resistant Allograft Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:1102-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13613>
49. Riella LV. *Kidney Transplant eBook*. Version 1.3.; 2015. Maintenance immunosuppression; p. 274.