



Integración de los datos de dd-cfDNA post-trasplante inmediato con iBox para predecir los resultados del injerto renal a largo plazo

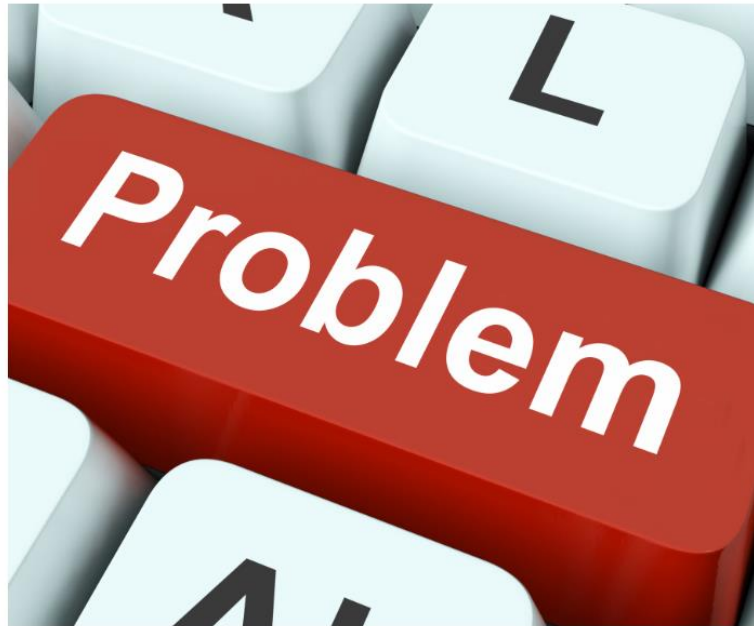
E. Cuadrado-Payán, E. González, D. Rodríguez, E. Montagud, J. Cacho, C. Arana, Á. González, P. Ventura, I. Revuelta, N. Esforzado, F. Cofan, M. Ramírez, J. Puig, J.M Campistol, J. Torregrosa, F. Oppenheimer, F. Diekmann, D. Cucchiari

Hospital Clínic de Barcelona

El rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) representa >50% de las pérdidas del injerto censuradas por muerte en el trasplante de riñón



Detección precoz: **vital** para evitar la progresión hacia el rechazo crónico



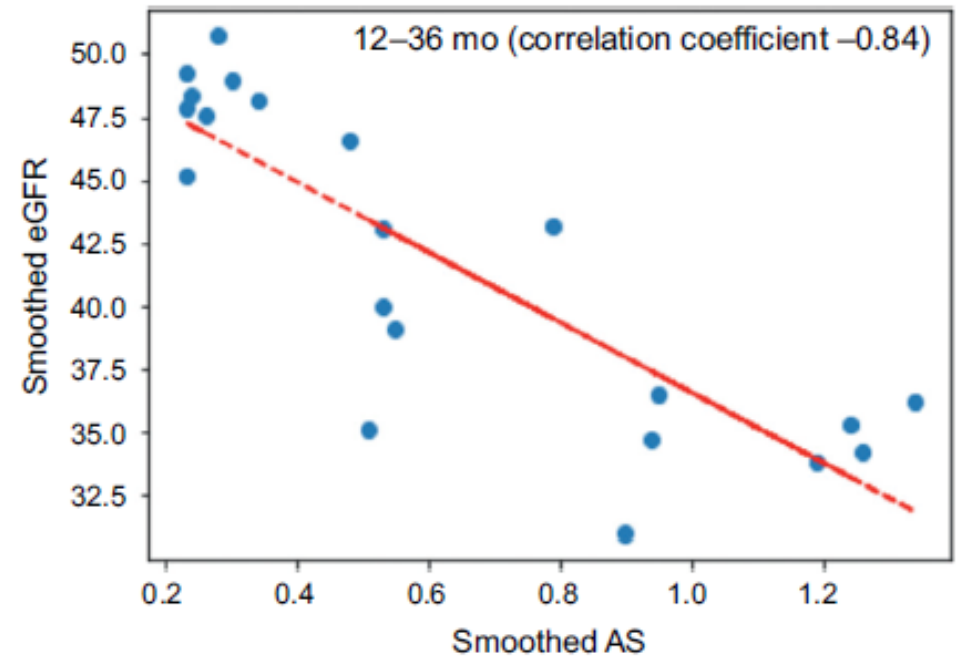
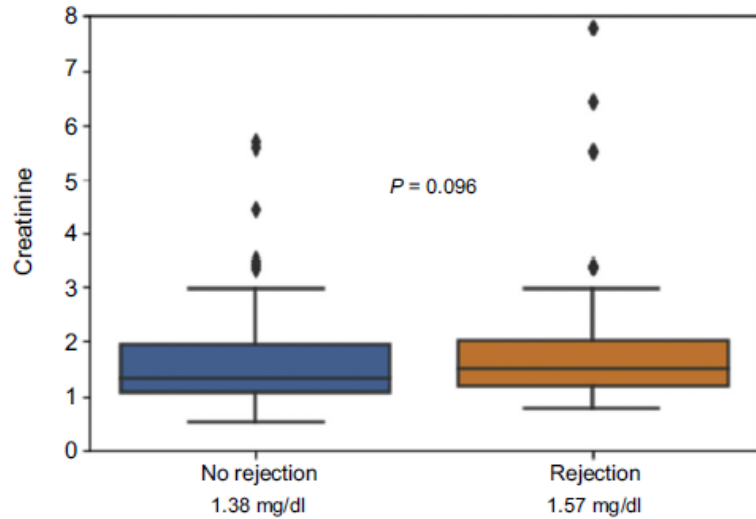
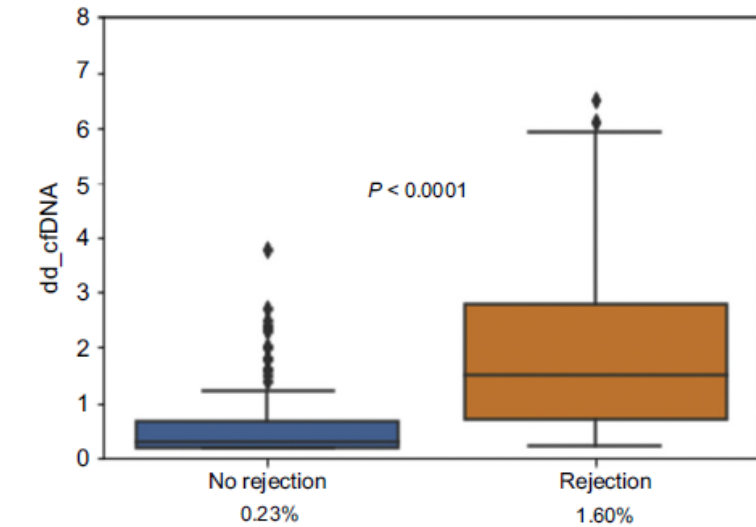
Posible presencia de rechazo en ausencia de un empeoramiento claro de la función renal o de la proteinuria



Necesidad de un **biomarcador**:

ADN libre de células derivadas del donante
(dd-cfDNA)

Clinical outcomes from the ADMIRAL study (2022)



High levels of dd-cfDNA identify patients with TCMR 1A and borderline allograft rejection at elevated risk of graft injury (2020)

TABLE 2 Summary statistics for high vs low donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)

Measurement	Statistics	All patients	Low (dd-cfDNA < 0.5%)	High (dd-cfDNA ≥ 0.5%)	P value
dd-cfDNA measurements ^a (%)	N	79	37	42	-
	Mean (SD)	1.05 (1.267)	0.25 (0.087)	1.76 (1.40)	
	Median (Q1, Q3)	0.64 (0.21, 1.40)	0.21 (0.19, 0.29)	1.40 (0.87, 2.02)	
	Min, Max	0.19, 6.70	0.19, 0.49	0.52, 6.70	
Change in estimated glomerular filtration rate (eGFR; 3-6 mo)	N	79	37	42	.019 ^b
	Mean (SD)	-2.85 (7.526)	-0.74 (7.369)	-4.74 (7.247)	
	Median (Q1, Q3)	-2.00 (-5.00, 1.00)	0.00 (-3.00, 2.00)	-3.50 (-8.00, -1.00)	
	Min, Max	-29.00, 16.00	-29.00, 12.00	-20.00, 16.00	
% Change in eGFR (3-6 mo)	N	79	37	42	.004 ^b
	Mean (SD)	-4.70 (16.937)	-0.40 (18.149)	-8.54 (14.98)	
	Median (Q1, Q3)	-3.89 (-9.89, 2.33)	0.00 (-4.92, 4.76)	-8.50 (-16.22, -1.39)	
	Min, Max	-70.73, 33.33	-70.73, 33.33	-37.50, 32.65	
Presence of donor-specific antibodies (3-6 mo)	Percentage	18/79 (22.9%)	1/37 (2.7%)	17/42 (40.5%)	<.001 ^c
Recurrent rejection	Percentage	9/79 (11.4%)	0/37 (0.0%)	9/42 (21.4%)	.003 ^c

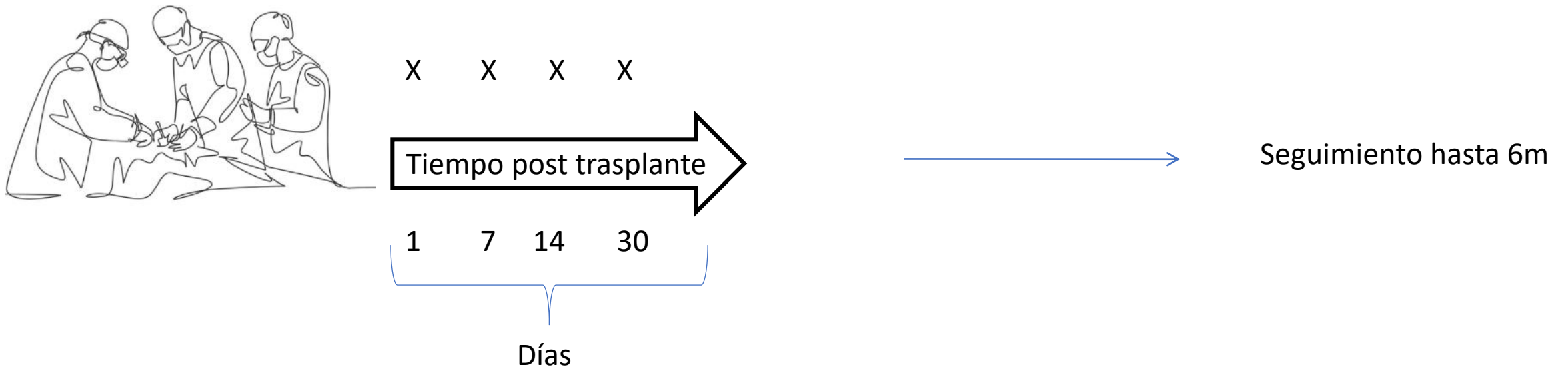
Hipótesis y objetivos

- **La evolución temprana del dd-cfDNA se relaciona con la función renal a corto, mediano y largo plazo**
 - **Cuantificación objetiva de la lesión isquemia-reperfusión**

Material y métodos

Estudio **observacional prospectivo** de cohorte N = 61

Medida de los niveles plasmáticos de dd-cfDNA

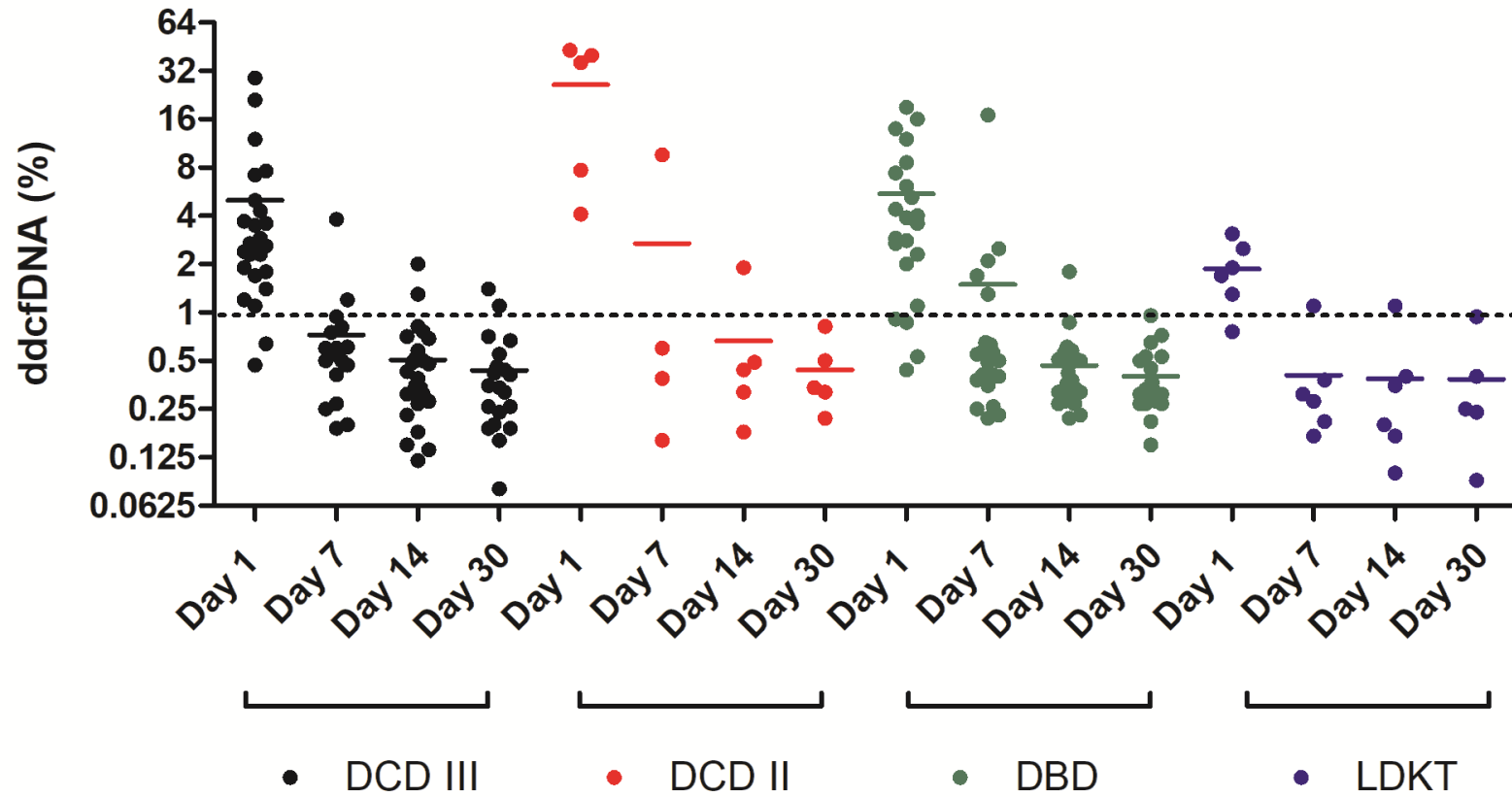


	Total (n=61)
Edad del receptor (años)	60.3 ± 12.3
Sexo (% mujeres)	23/61 (37.7%)
Diabetes (% si)	18/61 (29.5%)
Tipo de donante (%)	
▪ Vivo	6/61 (9.8%)
▪ Muerte encefálica (DBD)	25/61 (41.0%)
▪ Asitolia II (DCD II)	5/61 (8.2%)
▪ Asistolia III (DCD III)	25/61 (41.0%)

	Total (n=61)
Edad donante (años)	61 ± 15.3
Sexo donante (% mujeres)	28/61 (45.9%)
ECD status (%yes)	36/61 (59.0%)
Tiempo isquemia fría (horas)	13.25 [9.12-19.52]

	Total (n=61)
Tiempo en diálisis (meses)	25 [14-38]
Tipo de diálisis	
▪ Pre-emptive	8/61 (13.1%)
▪ Hemodialisis	44/61 (72.1%)
Diálisis peritoneal	9/61 (14.8%)
Trasplante previo (si)	6/61 (9.8%)
cPRA I+II basal (ordinal)	
▪ < 10%	34/61 (55.7%)
▪ 10 – 90%	19/61 (31.1%)
▪ 90 – 98%	4/61 (6.6%)
▪ 99 – 100%	4/61 (6.6%)
Inmunosupresión basal	
▪ TAC + MPA + CS	34/61 (55.7%)
▪ TAC + mTORi + CS	27/61 (44.3%)
Inducción	
▪ ATG	23/61 (37.7%)
▪ Basiliximab	38/61 (62.3%)

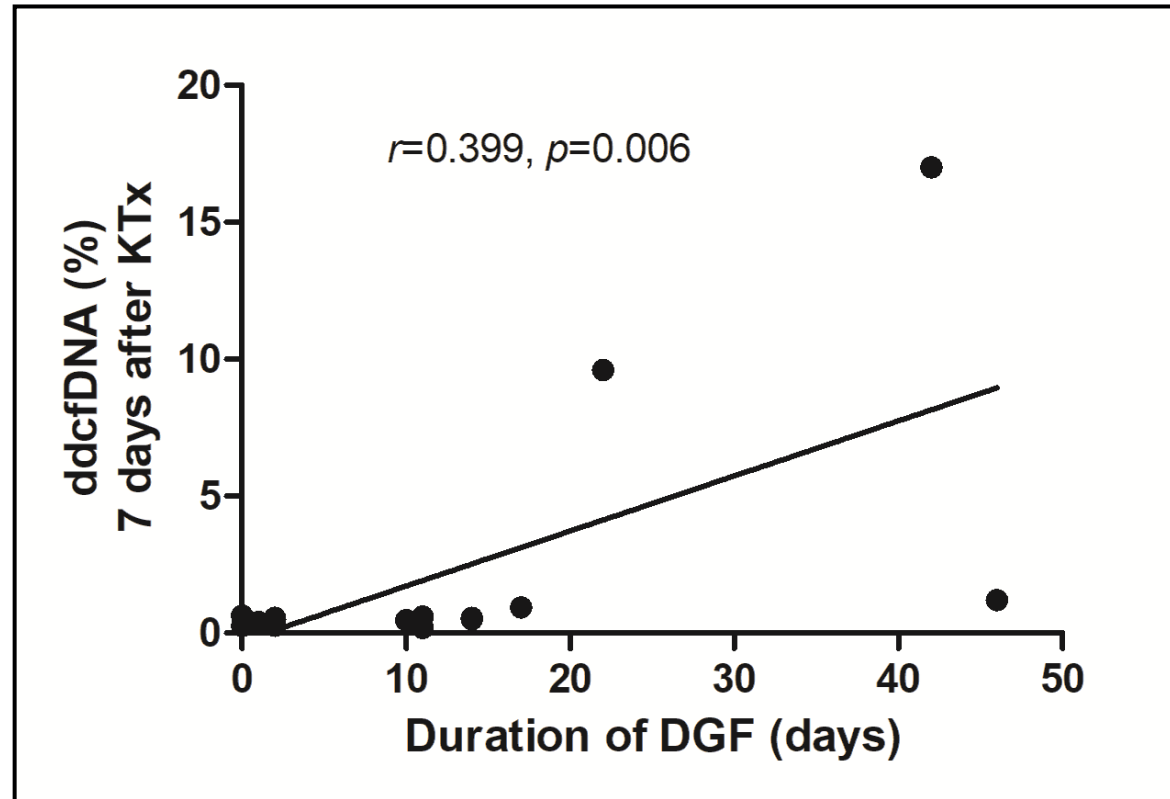
Evolución del dd-cfDNA según el tipo de donante



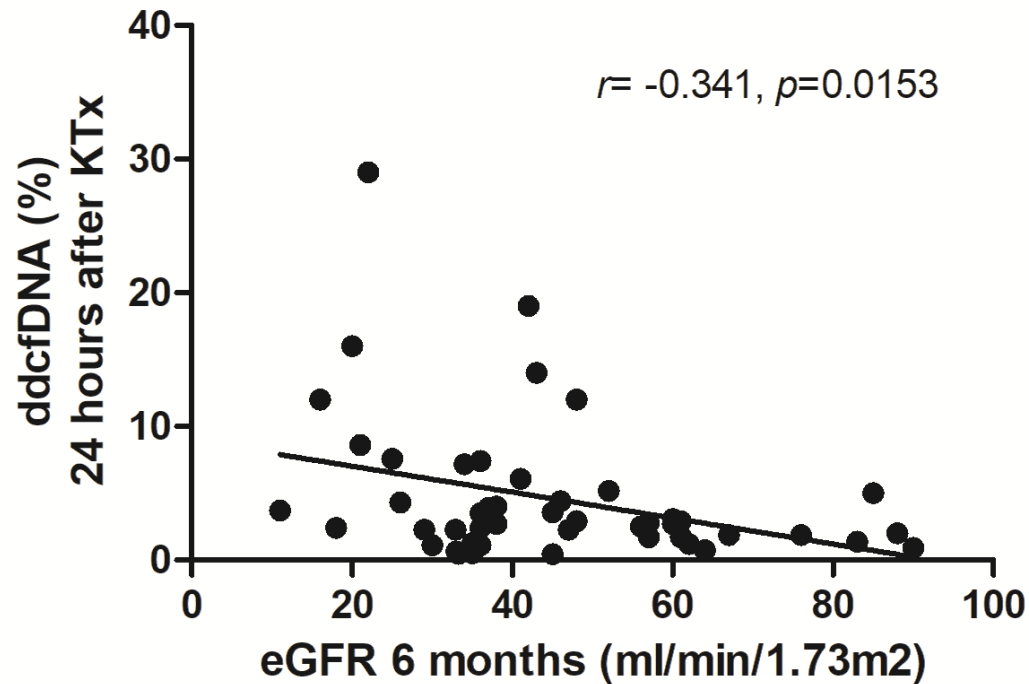
Evolución del dd-cfDNA según el tipo de donante

	Niveles de ddcfDNA después del trasplante renal (%)			
Tipo de donante	Dia 1	Dia 7	Dia 14	Dia 30
<i>Vivo</i>	1.80 [1.16-2.65]	0.29 [0.20]-0.56]	0.27 [0.15-0.57]	0.25 [0.16-0.67]
<i>DBD</i>	3.75 [1.77-7.70]	0.50 [0.36-0.97]	0.36 [0.30-0.52]	0.33 [0.27-0.51]
<i>DCD II</i>	36.00 [5.90-41.50]	0.49 [0.21-7.35]	0.44 [0.25-1.19]	0.34 [0.27-0.66]
<i>DCD III</i>	2.60 [1.75-4.65]	0.55 [0.41-0.75]	0.39 [0.27-0.63]	0.34 [0.21-0.52]
<i>Todos los donantes</i>	2.9 [1.77-7.25]	0.50 [0.31-0.65]	0.36 [0.28-0.52]	0.33 [0.26-0.50]
<i>P-value</i>	0.006	0.283	0.662	0.8282

Función renal a corto plazo - DGF



Función renal a medio plazo – eGFR a 3 y 6 meses



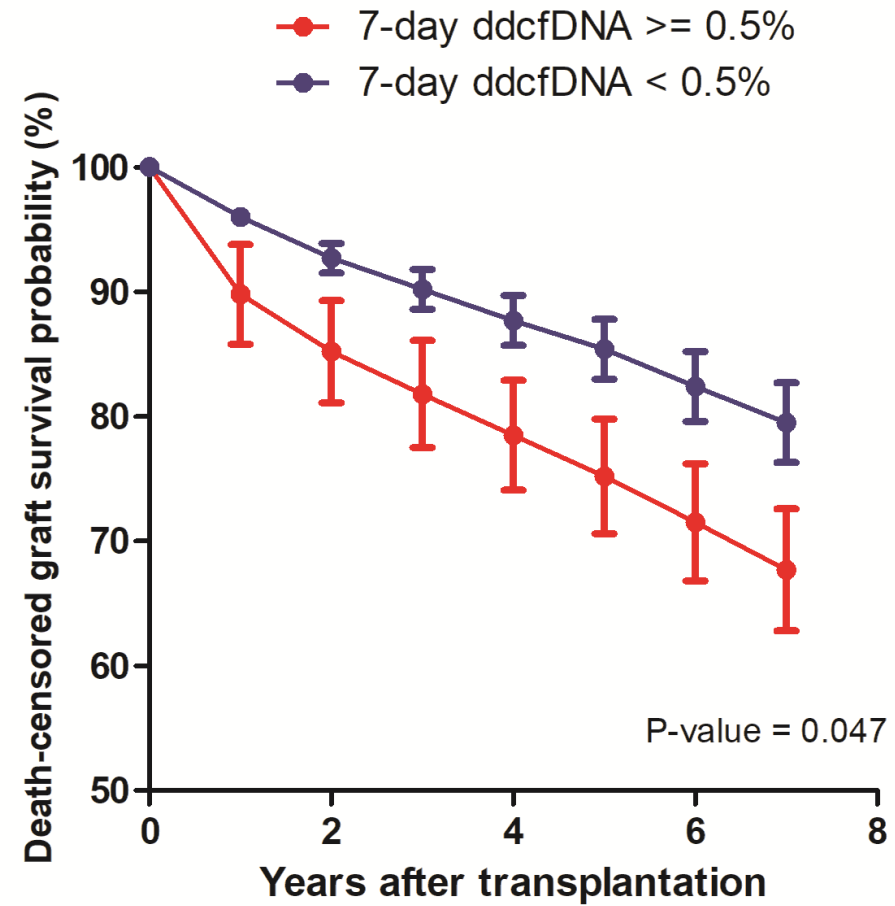
Correlación del dd-cfDNA con:

- eGFR 3 meses: $r = -0.279$, $P = 0.043$
- eGFR 6 meses: $r = -0.341$, $P = 0.015$

Función renal a largo plazo – iBox

- iBox = Integrative system to predict long term kidney allograft failure
- Combinación de datos funcionales, histológicos e inmunológicos
- Alexandre Loupy et al. BMJ 2019

Función renal a largo plazo – iBox

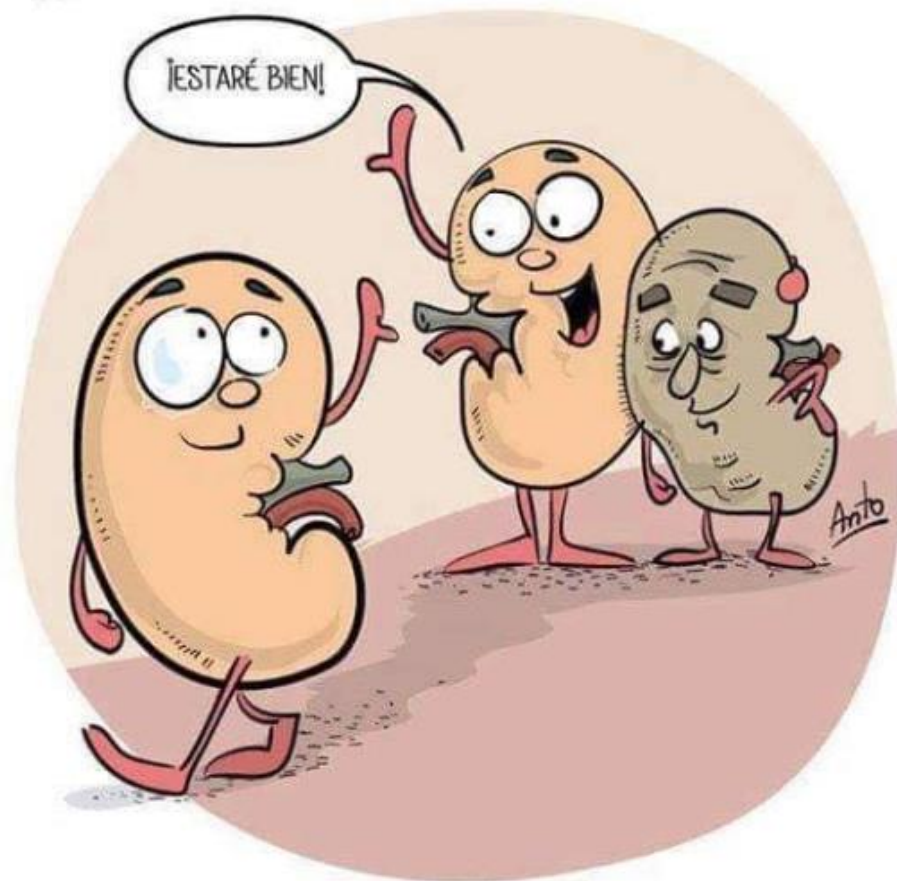


Función renal a largo plazo – iBox

	7-year iBox estimate of graft survival					
	Univariable			Multivariable		
	B [95% CI]	P-Value	β	B [95% CI]	P-Value	β
7-day ddcfDNA (%)	-0.07 [-0.10;-0.03]	<0.001	-0.56	-0.05 [-0,08;-0.02]	0.001	-0.42
Donor ECD status	-0.18 [-0.28;-0.09]	<0.001	-0.52	-0.17 [-0.26; 0.09]	<0.001	-0.44
Delayed Graft Function	-0.16 [-0.26;-0.05]	0.004	-0.42	-0.15 [-0.23; -0.06]	0.001	-0.37

Conclusiones

- **La cinética temprana del dd-cfDNA post trasplante está asociada con la función del injerto renal a corto, mediano y largo plazo**
- **Además puede proporcionar una estimación objetiva de la gravedad de la lesión por isquemia-reperfusión**



Muchas gracias por su atención