



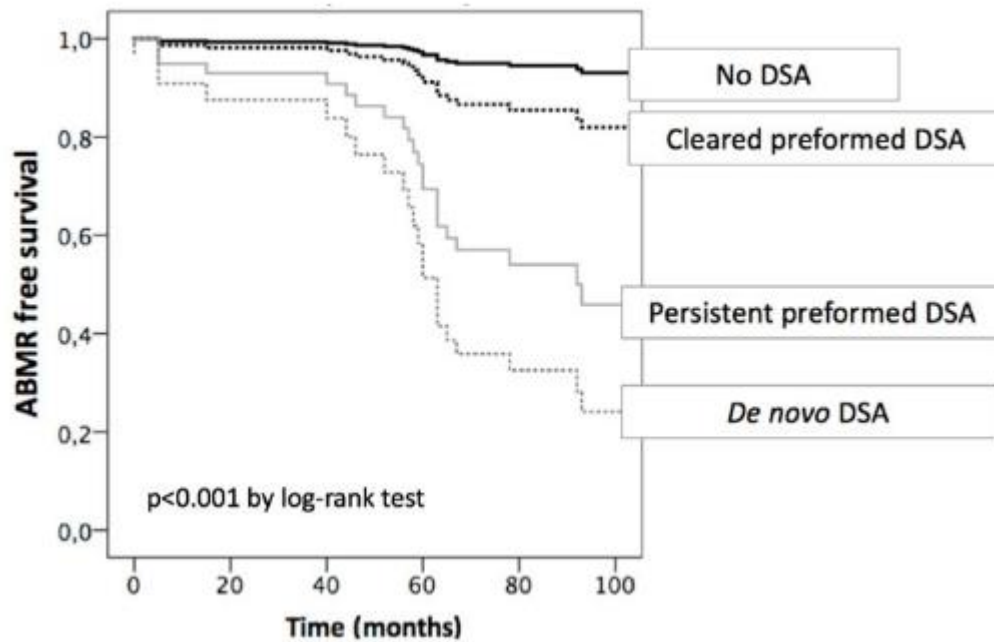
Estudio de anticuerpos no HLA *pretrasplante* en receptores de TR con biopsias a 1 y 3 años

Eulàlia Solà-Porta, Jorge Eguía, Dolores Redondo-Pachón, Anna Buxeda, Sara Sanz-Ureña, Javi Gimeno, Carla Burballa, María José Pérez-Sáez, Marta Crespo

Hospital del Mar

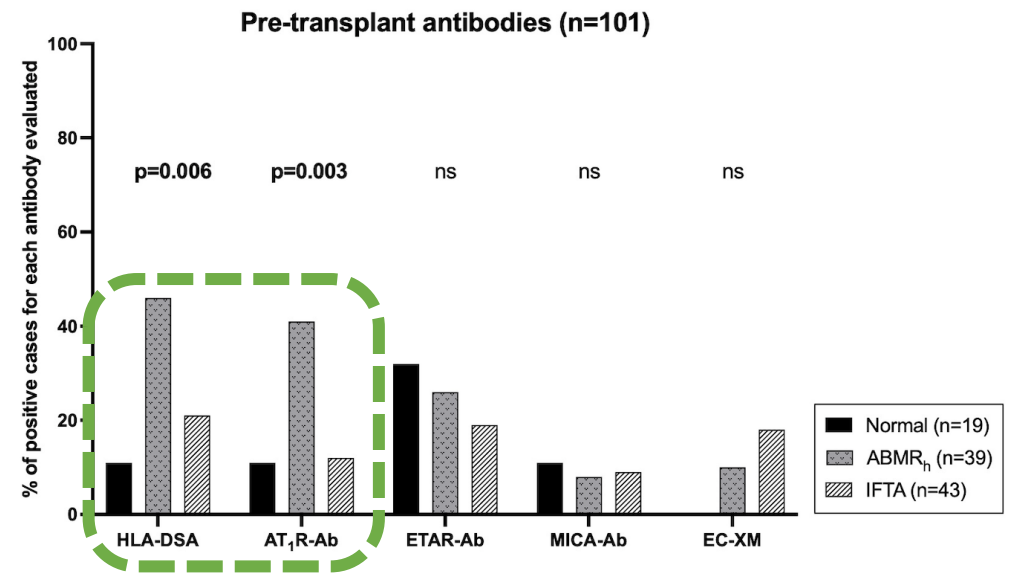
Introducción

La detección de anticuerpos anti-HLA donante específicos (DSA) antes y después del TR se asocia con mayor frecuencia de rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) y pérdida del injerto.



Redondo-Pachón, D.; et al. Hum. Immunol. 2018

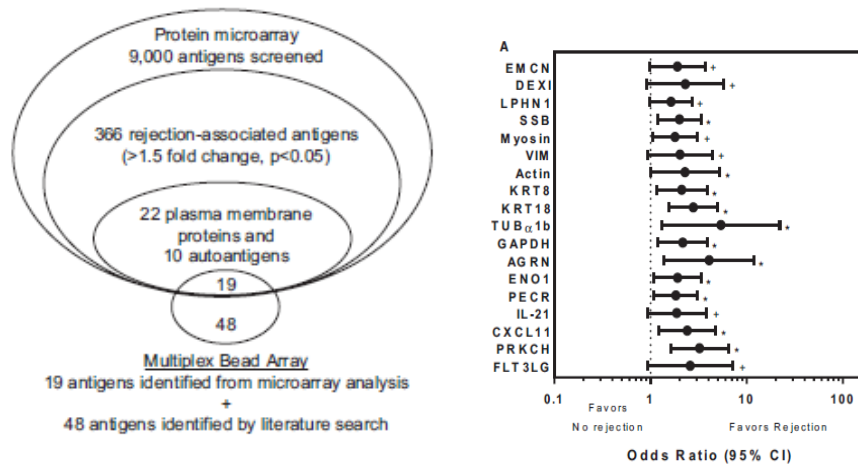
El daño sugestivo de ABMR ocurre también en ausencia de HLA DSA. Se ha estudiado la posibilidad de que algunos anticuerpos no HLA jueguen un papel en este daño y en los resultados del TR.



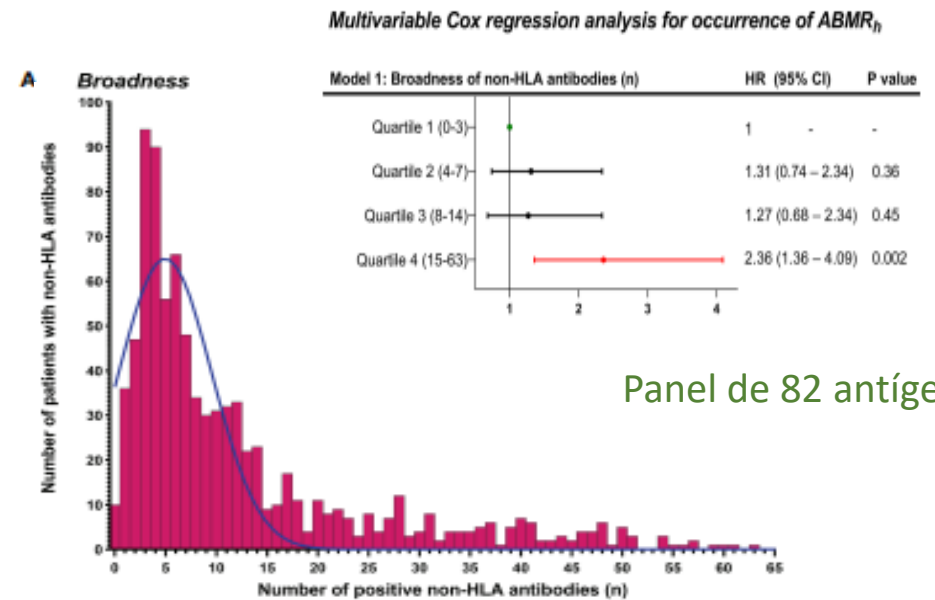
Crespo, Llinás et al. Front Immunol. 2021

- Diversos grupos han identificado múltiples dianas antigénicas → eventos pos-TR (rechazo).
- Seleccionando las dianas más interesantes → paneles multiplex que permiten evaluar al mismo tiempo la presencia anticuerpos no HLA frente un número elevado de antígenos no HLA.

18 proteínas asociadas a rechazo cardiaco



C. Butler et al. Am J Transpl 2020



A. Senev et al. Frontiers in Immunology 2022

Objetivo

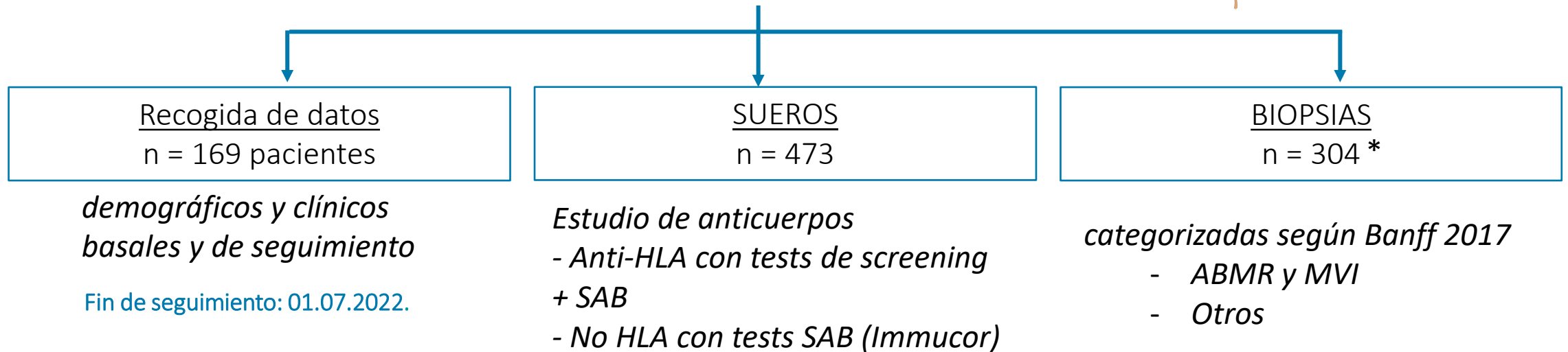
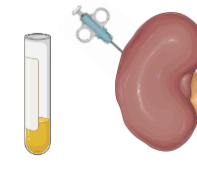
Evaluar la presencia de anticuerpos frente antígenos no-HLA en receptores de TR empleando el panel modificado de Immucor

- Describir la **presencia** de anticuerpos no HLA antes del TR (cantidad y tipo)
- Estudiar su relación con los resultados de TR: **ABMR y supervivencia** del TR

Métodos: población de estudio

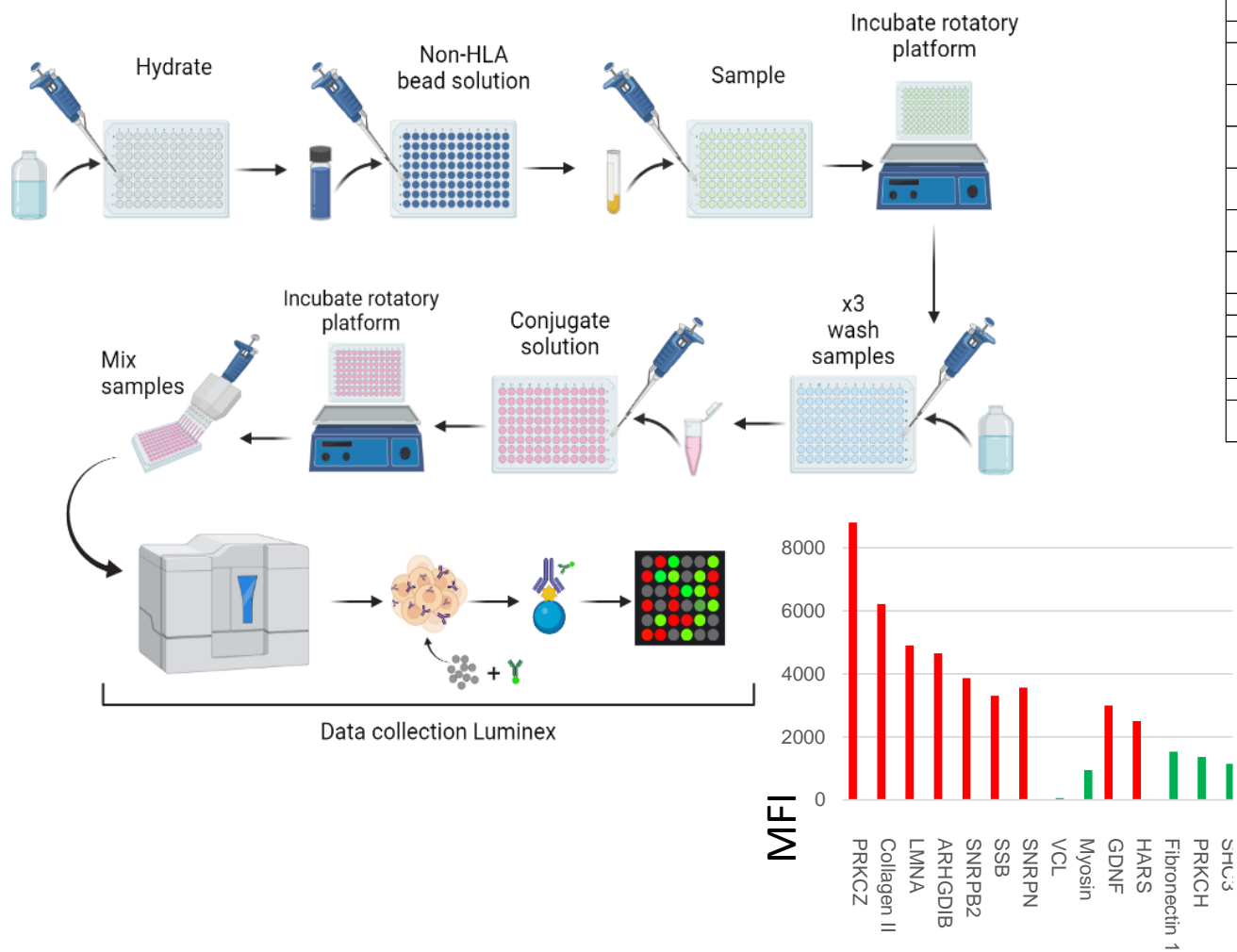
Estudio retrospectivo de 169 TR realizados (2006-2019) con:

- Sueros preTR, a 12 y/o 36 meses
- Biopsias a los 12 y/o 36 meses del TR



* +11 BR revisadas posteriormente para completar seguimiento (3 con ABMR/MVI)

Métodos: estudio de anticuerpos no HLA



Actin	Cytoskeleton	FAS	Secreted - Plasma membrane	P2RY11	Plasma membrane
AGRN	Plasma membrane - Cytosol	Fibronectin 1	Secreted	PECR	Peroxisomes
APOL2	Cytoskeleton	FLRT2	Secreted - Plasma membrane	PLA2R1	Secreted - Plasma membrane
ARHGDI B	Intracellular	GAPDH	Plasma membrane - Cytosol	PRKCH	Cytoplasm - Cytosol
ATP5B	Mitochondrion	GDNF	Secreted	PRKCZ	Cytoplasm - Cytosol
CCP	Secreted	GSTT1	Cytoplasm - Cytosol	PTPRO	Plasma membrane
CD40	Secreted - Plasma membrane	HARS	Cytoplasm	ROR1	Plasma membrane
CGB5	Secreted	HSPB1	Cytoplasm - Cytoskeleton - Cytosol - Nucleus	SHC3	Plasma membrane - Cytosol
Collagen I	Secreted	ICAM1	Plasma membrane	SNR PB2	Nucleus
Collagen II	Secreted	IFNG	Secreted	SNR PN	Nucleus
Collagen III	Secreted	IL21	Secreted	SSB	Nucleus
Collagen IV	Secreted	IL8	Secreted	STAT6	Nucleus - Cytoplasm - Cytosol
Collagen V	Secreted	KRT18	Nucleus	Thyroglobulin	Secreted
Collagen VI	Secreted	KRT8	Nucleus - Cytoplasm - Cytosol	Transferrin	Secreted - Plasma membrane
CSF2	Secreted	LGALS3	Nucleus - Cytoplasm - Cytosol - Secreted	TUBA1B	Cytoskeleton
CXCL11	Secreted	LGALS8	Cytoplasm - Cytosol	TUBB	Cytoskeleton
CXCL9	Secreted	LMNA	Nucleus	Tubulin	Cytoskeleton
DEXI	Plasma membrane - Cytosol	LPHN1	Plasma membrane	VCL	Plasma membrane - Cytosol
EMCN	Cytoplasm - Cytosol	Myosin	Cytoskeleton	VEGFA	Secreted
ENO1	Cytoplasm - Cytosol - Nucleus	NCL	Nucleus - Cytoplasm - Cytosol	VIM	Cytoplasm - Cytoskeleton - Cytosol - Nucleus - Plasma membrane

Criterio de positividad → cumplir ambos criterios

- El **ratio de MFI** ($MFI/cut-off$) de cada antígeno ≥ 1 .
- Background corrected MFI (**BCM**) > umbral del antígeno.

Resultados: La población

	Cohorte general (n=169)	ABMR/MVI (n=73)	NO ABMR/MVI (n=96)	P valor
Características del receptor				
Sexo (varón), n (%)	94 (55.6)	41 (56.2)	34 (35.4)	0.007
Edad (años), media \pm SD	53.8 \pm 13.7	53 \pm 14.9	54.3 \pm 12.7	0.550
Diabetes tipo 2, n (%)	45 (26.6)	16 (21.9)	29 (30.2)	0.227
Causa de enfermedad renal, n (%)				
- Enfermedad inmunomediada	33 (19.5)	15 (20.5)	18 (18.8)	
- Nefropatía diabética	26 (15.4)	9 (12.3)	17 (17.7)	0.416
- Otras etiologías	110 (64.4)	49 (67.1)	61 (63.5)	
TR preventivo, n (%)	20 (11.8)	10 (13.7)	10 (10.4)	0.513
Mediana de tiempo en diálisis (meses, IQR)	21 (13-37)	21 (13-37)	22(11.8-34.3)	0.739
Características del donante				
Sexo (male), n (%)	89 (52.7)	41 (57.7)	48 (50)	0.321
Edad (años), media \pm SD	54.9 \pm 15.7	53 \pm 16.2	56.2 \pm 15.3	0.199
Tipo de donante (vivo), n (%)	35 (20.7)	14 (19.2)	21 (21.9)	0.250
Tiempo de isquemia fría (h), mean \pm SD	11.7 \pm 6.7	12.3 \pm 6.4	11.2 \pm 7	0.308

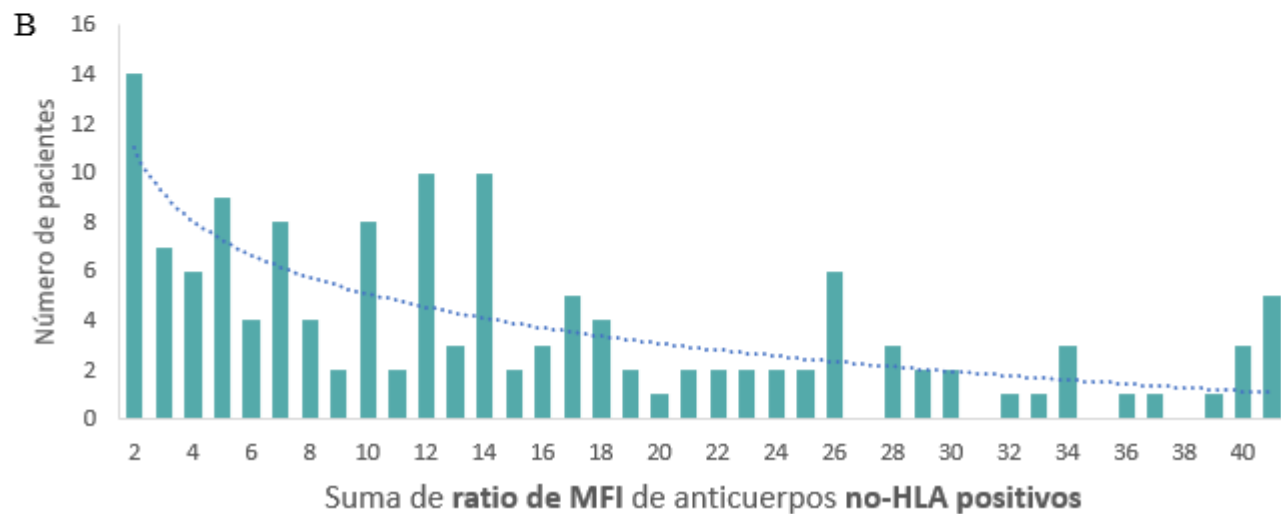
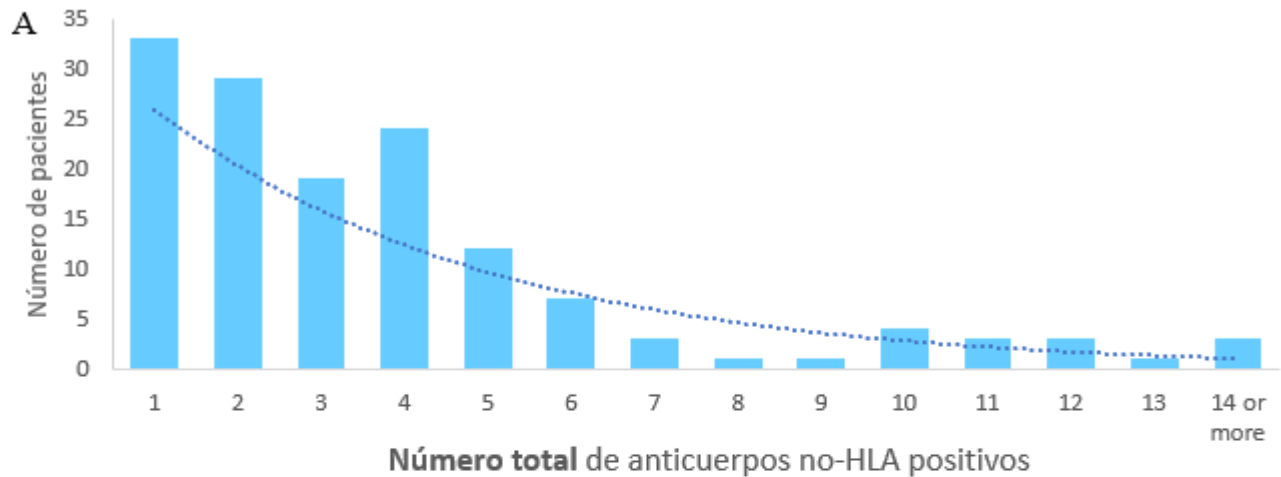
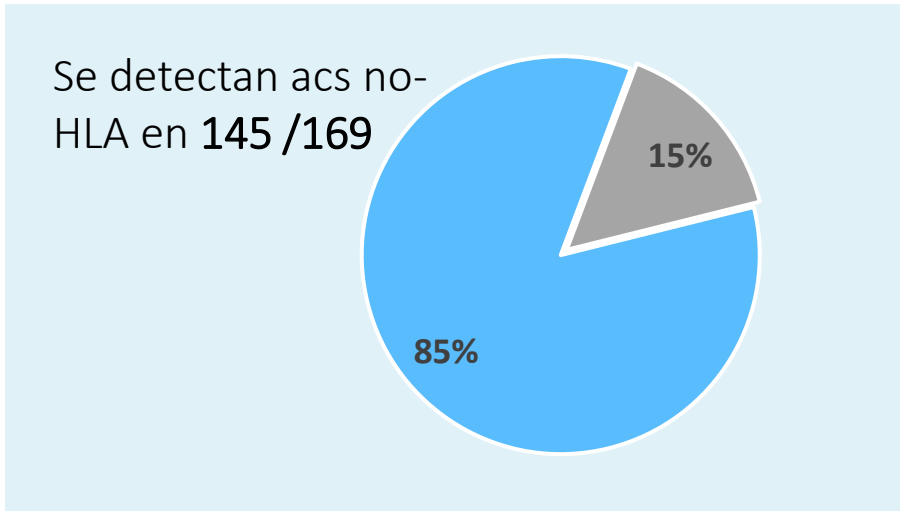
Resultados:

La población

	Cohorte general (n=169)	ABMR/MVI (n=73)	NO ABMR/MVI (n=96)	P valor
Características pre y peri trasplante				
Screening anticuerpos HLA pre-TR				
- Clase I (positivo), n (%)	23 (13.6)	15 (20.5)	8 (8.3)	0.022
- Clase II (positivo), n (%)	29 (17.2)	18 (24.7)	11 (11.5)	0.024
Ac HLA-DSA pre-TR, n (%)	16 (9.5)	14 (19.2)	2 (2.1)	0.000
Ac no-HLA positivos (media, IQR)				
- Número absoluto	3 (2-5)	3 (1-5)	2 (1-4)	0.052
- Ratio MFI total	12.5(5.5-22.3)	12.5(5.1-24.9)	7.2(1.9-16.4)	0.010
Retrasplante, n (%)	16 (9.5)	10 (13.7)	6 (6.2)	0.101
Embarazos pre-TR, n (%) (n=76)	61 (36.1)	34 (82.9)	27 (77.1)	0.528
Transfusiones pre-TR, n (%)	67 (39.6)	33 (45.2)	34 (35.4)	0.198
IS inducción (timoglobulina), n (%)	27 (16)	18 (24.7)	9 (9.4)	0.013
IS mantenimiento (TAC-MPA-CS) n (%)	137 (81.1)	58 (79.5)	79 (82.3)	0.641

Resultados:

Anticuerpos no-HLA pre-trasplante

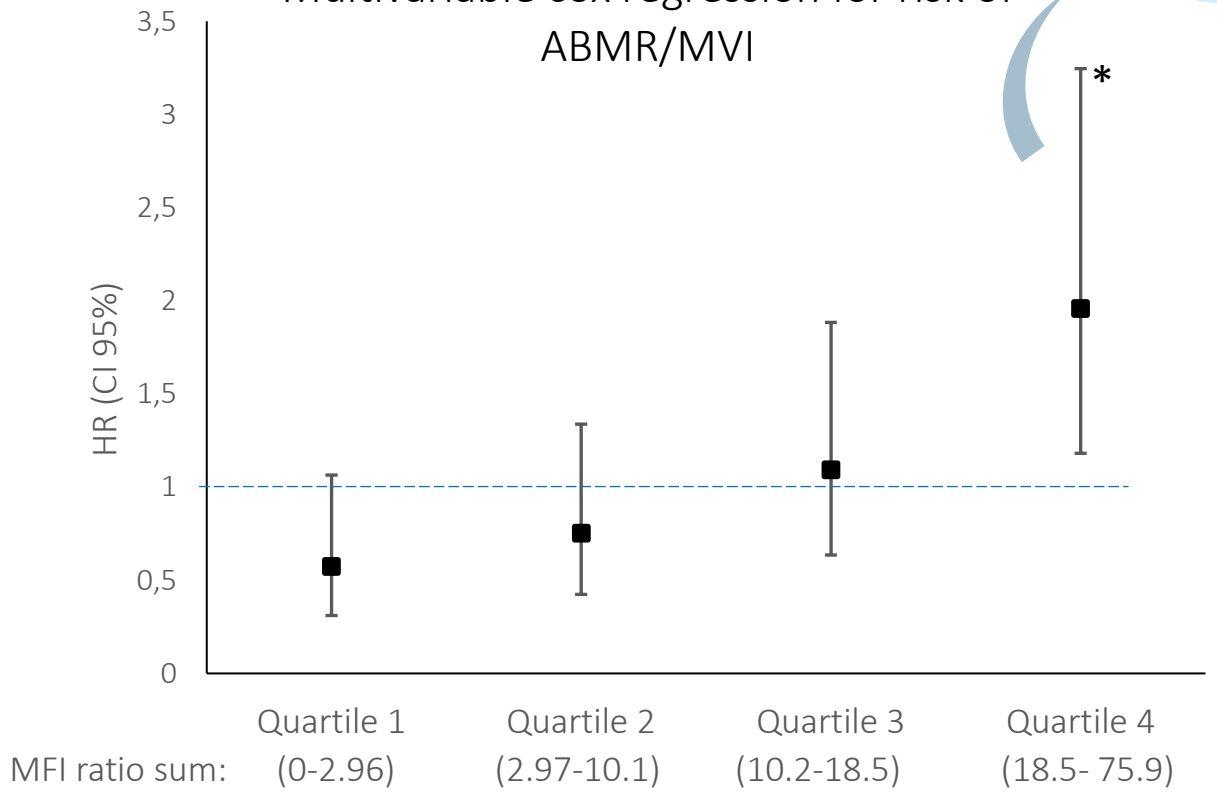


*Ratio de MFI:

MFI/punto de corte por bead

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
ABMR/MVI

Multivariable cox regression for risk of ABMR/MVI



	Multivariable		
	HR	p=value	CI (95%)
Screening HLA Ab preTR clase I	1.747	0.085	0.927-3.294
Screening HLA Ab preTR clase II	2.053	0.019	1.126-3.743
Carga no-HLA (Suma de ratio MFI - Q4)	1.879	0.013	1.142-3.092
Sexo receptor (hombre)	1.334	0.225	0.837-2.124

Los pacientes de Q4, los de **mayor carga** de Ac no-HLA pre-TR, presentan un riesgo significativamente mayor de ABMR/MVI

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
ABMR/MVI



60 Ac

	Univariable		
	HR	p=value	CI (95%)
Apolipoprotein L, 2 (APOL2)	2.244	0.032	1.074-4.687
Glyceraldehyde- 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	2.128	0.077	0.922-4.910
Glutathione S- Transferase theta-1 (GSTT1)	2.210	0.003	1.308-3.734
Latrophilin 1 (LPHN1)	4.635	0.003	1.679-12.795
Nucleolin (NCL)	3.345	0.010	1.340-8.352
Phospholipase A2 receptor 1 (PLA2R1)	3.345	0.010	1.330-8.300
Thyroglobulin	1.699	0.036	1.036-2.789

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
ABMR/MVI



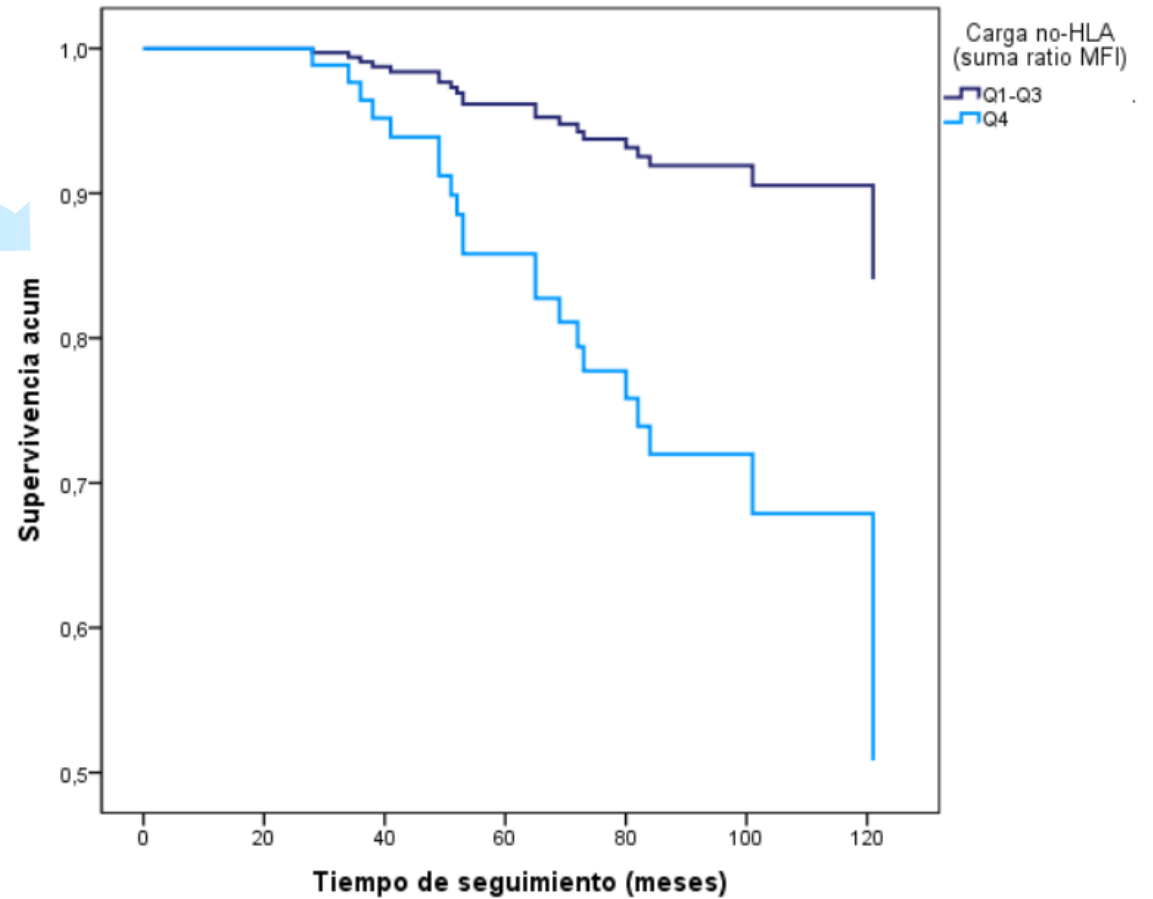
60 Ac

	Univariable			Multivariable		
	HR	p=value	CI (95%)	HR	p=value	CI (95%)
Apolipoprotein L, 2 (APOL2)	2.244	0.032	1.074-4.687	1.834	0.153	0.799-4.211
Glyceraldehyde- 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)	2.128	0.077	0.922-4.910	0.903	0.844	0.328-2.489
Glutathione S- Transferase theta-1 (GSTT1)	2.210	0.003	1.308-3.734	2.243	0.006	1.254-4.013
Latrophilin 1 (LPHN1)	4.635	0.003	1.679-12.795	2.757	0.077	0.897-8.475
Nucleolin (NCL)	3.345	0.010	1.340-8.352	4.040	0.009	1.233-9.861
Phospholipase A2 receptor 1 (PLA2R1)	3.345	0.010	1.330-8.300	3.247	0.026	1.150-9.168
Thyroglobulin	1.699	0.036	1.036-2.789	1.840	0.020	1.102-2.489
Screening HLA Ab pre-TR clase I	2.262	0.005	1.279-4.000	1.690	0.139	0.843-3.387
Screening HLA Ab pre-TR clase II	2.258	0.003	1.321-3.860	1.948	0.039	1.036-3.664
Sexo receptor (hombre)	1.254	0.334	0.792-1.987	1.422	0.152	0.879-2.299

Individualmente, los receptores de TR con Ac GSTT1, PLA2R1, NCL o thyroglobulin pre-TR presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar ABMR/MVI

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
Supervivencia del injerto

	Multivariable		
	HR	p=value	CI (95%)
Screening HLA Ab preTR clase I	2.928	0.095	0.830-10.324
Screening HLA Ab preTR clase II	1.366	0.637	0.374-4.981
Carga no-HLA (Suma de ratio MFI - Q4)	3.598	0.003	1.531-8.458
Sexo receptor (hombre)	0.509	0.161	0.198-1.308



Los pacientes de Q4, los de **mayor carga** de Ac no-HLA pre-TR, presentan un riesgo significativamente mayor de pérdida del injerto

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
Supervivencia del injerto



60 Ac

	Univariable		
	HR	p=	CI (95%)
TNF receptor superfamily 5 (CD40)	6.125	0.079	0.810-46.327
Chorionic gonadotropin, beta polypeptide 5 (CGB5)	3.678	0.081	0.850-15.918
Collagen1	3.813	0.073	0.882-16,488
Chemokine ligand 11 (CXCL11)	11.134	0.001	2.539-48.812
Endomucin (EMCN)	3.135	0.018	1.220-8.053
Fas cell surface death receptor (FAS)	3.964	0.028	1.159-13.555
Lectin, galactoside-binding 3 (LGALS3)	3.393	0.052	0.987-11.661
Latrophilin 1 (LPHN1)	5.176	0.028	1.200-22.332
Nucleolin (NCL)	4.321	0.051	0.996-18.755
Phospholipase A2 receptor 1 (PLA2R1)	4.186	0.055	0.970-18.074
Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT6)	3.147	0.026	1.149-8.621
Tubulin, alpha 1bn (TUBA1B)	4.664	0.039	1.079-20.151
Tubulin	3.971	0.066	0.911-17.310

Anticuerpos no-HLA pretrasplante:
Supervivencia del injerto



60 Ac

	Univariable			Multivariable		
	HR	p=valor	CI (95%)	HR	p=valor	CI (95%)
TNF receptor superfamily 5 (CD40)	6.125	0.079	0.810-46.327	1.931	0.688	0.078-48.041
Chorionic gonadotropin, beta polypeptide 5 (CGB5)	3.678	0.081	0.850-15.918	6.061	0.078	0.815-45.055
Collagen 1	3.813	0.073	0.882-16,488	8.021	0.013	1.554-41.394
Chemokine ligand 11 (CXCL11)	11.134	0.001	2.539-48.812	30.587	0.002	3.666-255.230
Endomucin (EMCN)	3.135	0.018	1.220-8.053	1.783	0.415	0.444-7.165
Fas cell surface death receptor (FAS)	3.964	0.028	1.159-13.555	0.126	0.262	0.003-4.708
Lectin, galactoside-binding 3 (LGALS3)	3.393	0.052	0.987-11.661	1.205	0.848	0.177-8.189
Latrophilin 1 (LPHN1)	5.176	0.028	1.200-22.332	3.006	0.334	0.323-27.972
Nucleolin (NCL)	4.321	0.051	0.996-18.755	8.478	0.074	0.814-88.258
Phospholipase A2 receptor 1 (PLA2R1)	4.186	0.055	0.970-18.074	5.913	0.039	1.091-32.044
Signal Transducer and Activator of Transcription 6 (STAT6)	3.147	0.026	1.149-8.621	0.724	0.717	0.126-4.158
Tubulin, alpha 1bn (TUBA1B)	4.664	0.039	1.079-20.151	36.001	0.111	0.437-2967
Tubulin	3.971	0.066	0.911-17.310	1.331	0.832	0.095-18.715
Screening HLA Ab preTR clase I	2.398	0.068	0.936-6.143	3.822	0.070	0.898-16.2671
Screening HLA Ab preTR clase II	1.657	0.322	0.610-4.502	0.669	0.602	0.148-3.022
Sexo receptor (hombre)	0.775	0.561	0.328-1.830	0.726	0.543	0.259-2.038

Individualmente, los anticuerpos frente a Colageno 1, CXCL11 y PLA2R1 pre-TR se asocian con un riesgo significativamente mayor de pérdida del injerto

En conclusión

En una cohorte de TR, hemos detectado anticuerpos frente a antígenos no HLA pre-TR con un nuevo test de antígeno aislado y hemos evaluado su impacto

- El **85% de los receptores** presentan algún anticuerpo no HLA pre-TR
- La presencia de una **alta carga** de ac no-HLA se asocia con el **desarrollo de ABMR/MVI**
- La presencia de una **alta carga** de ac no-HLA se asocia con **peor supervivencia** del injerto muerte-censurada
- Identificamos algunos **anticuerpos individualmente asociados** con el desarrollo de ABMR/MVI y de pérdida del injerto.

17º CONGRESO BARCELONA



22-24
marzo
2023

SOCIETAT
CATALANA DE
TRASPLANTAMENT



MOLTES GRÀCIES!

