18º CONGRESO
SCT SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
BARCELONA
UNIVERSITAT POMPEU FABRA
26-28 MARZO 2025

MARCADORES CELULARES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTI-CD38 Y RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS CON INFLAMACIÓN MICROVASCULAR DEL ALOINJERTO RENAL

Eduardo Gozálvez González

Hospital Clínic de Barcelona

SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

1. INTRODUCCIÓN

ABMR (**A**nti**b**ody-**M**ediated **R**ejection)

Causa frecuente de fallo tardío del injerto renal

↓

Falta de tratamiento estandarizado

↓

Eficacia variable

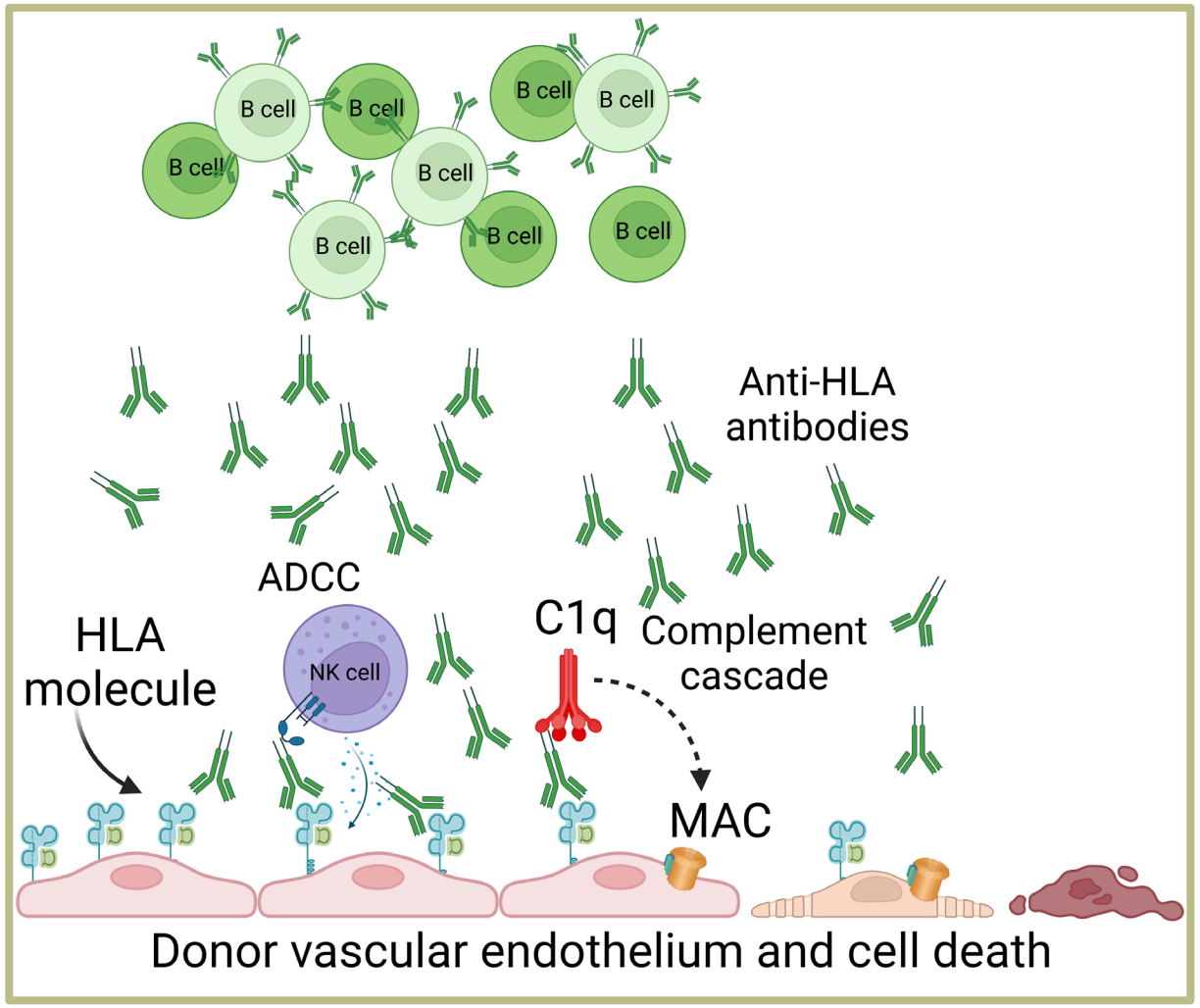
RPs	IVIg
Corticoterapia	RTX? *Off-label*

!

↓

Debido a esto, existe un porcentaje de pacientes con **inflamación microvascular (MVI) persistente** en las biopsias de seguimiento tras el tratamiento del ABMR que se asocian con un **mayor riesgo de fallo del injerto**

Piñeiro GJ, et al. Front Med. 2021

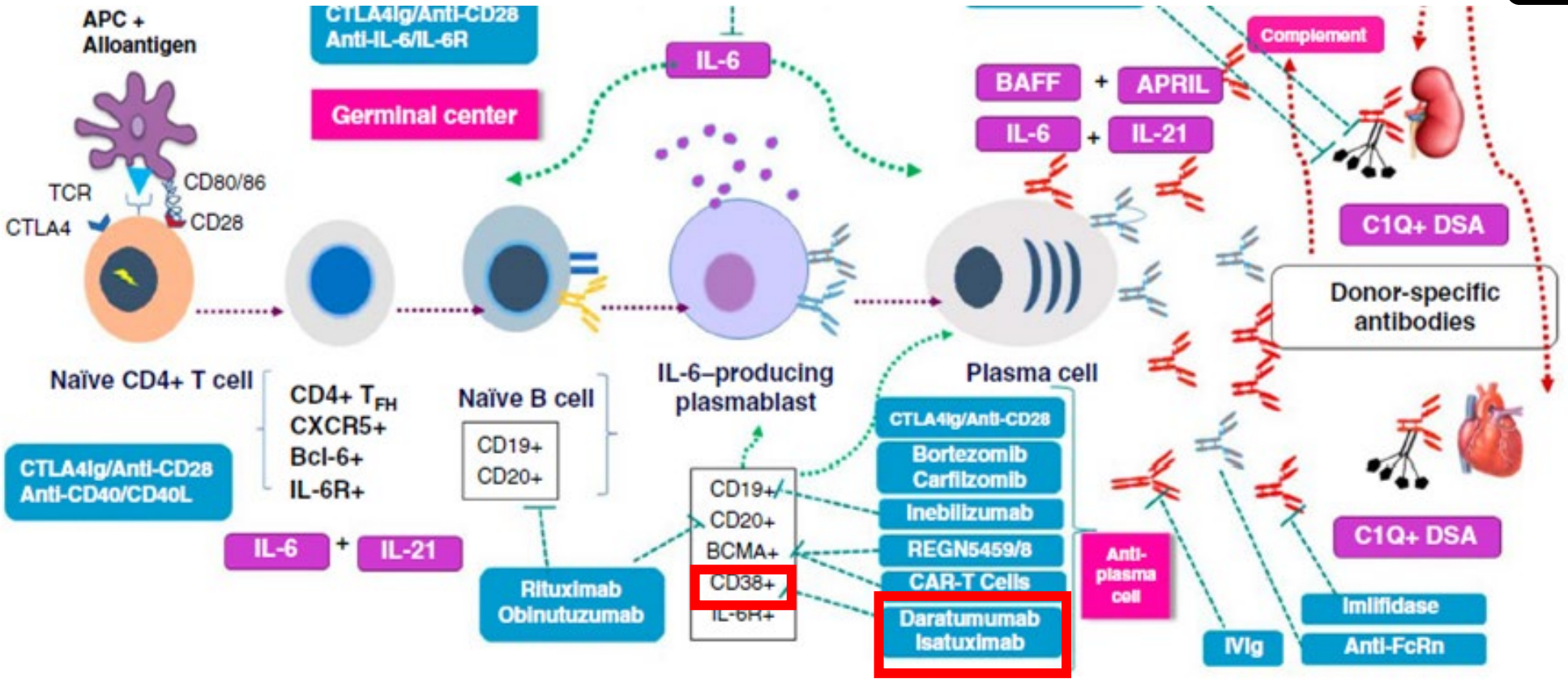


1. INTRODUCCIÓN

Por tanto, existe interés en la búsqueda de **nuevas dianas** a las que dirigir la terapia inmunosupresora en pacientes con ABMR…

CD38+++

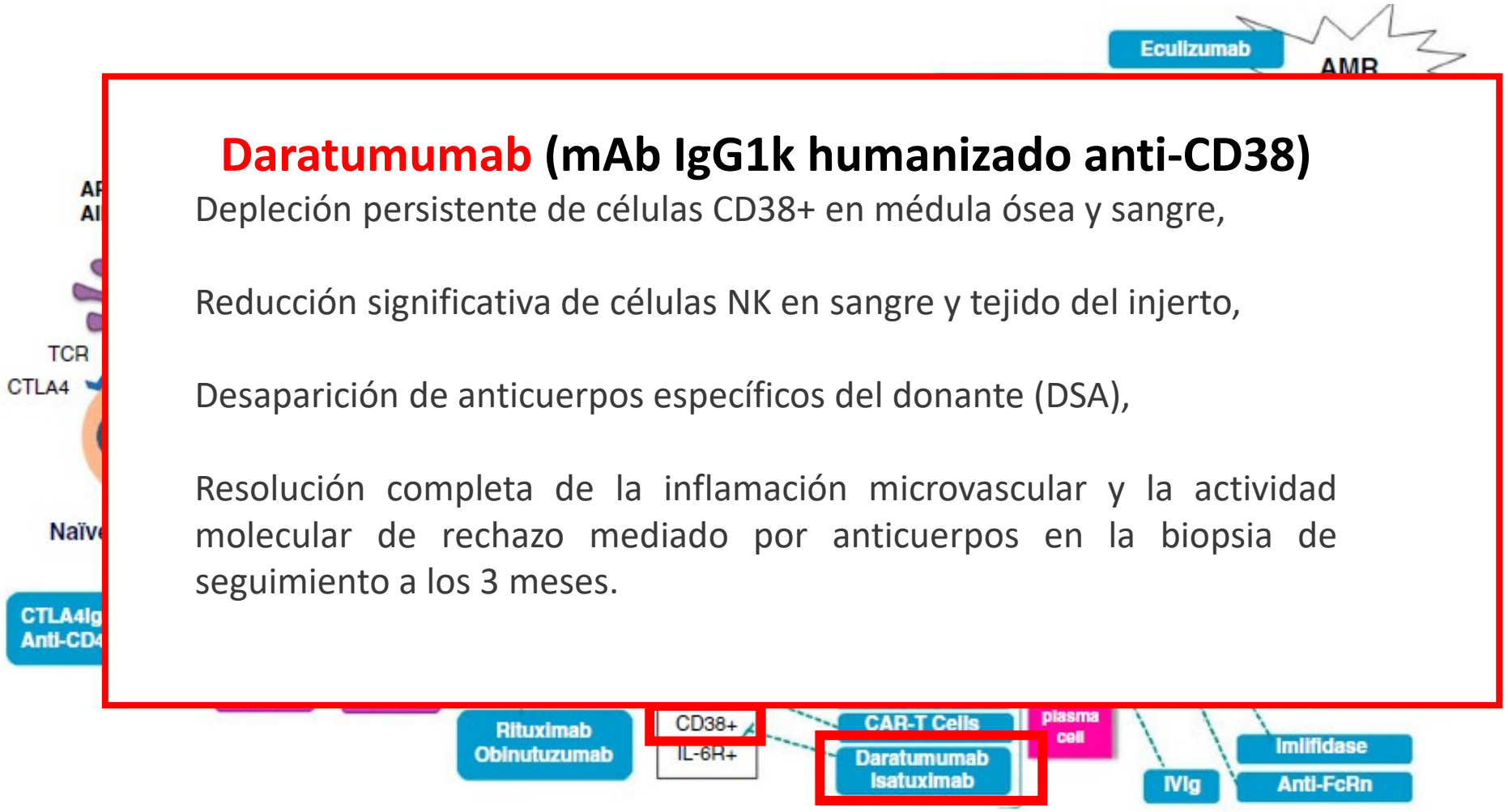
- **PCs** → Producción continuada de DSAs
- **NKs** → Importante papel en el desarrollo de MVI



Doberer K, et al. Transplantation. 2021

1. INTRODUCCIÓN

Por tanto, existe interés en la búsqueda de **nuevas dianas** a las que dirigir la terapia inmunosupresora en pacientes con ABMR…



Daratumumab (mAb IgG1k humanizado anti-CD38)

Depleción persistente de células CD38+ en médula ósea y sangre,

Reducción significativa de células NK en sangre y tejido del injerto,

Desaparición de anticuerpos específicos del donante (DSA),

Resolución completa de la inflamación microvascular y la actividad molecular de rechazo mediado por anticuerpos en la biopsia de seguimiento a los 3 meses.

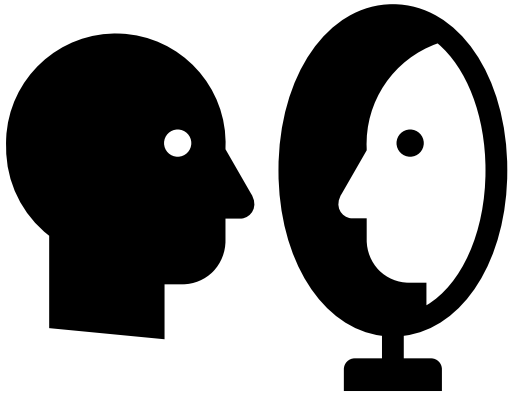
Doberer K, et al. Transplantation. 2021

2. OBJETIVOS

- Valorar la **eficacia y seguridad del uso de Daratumumab** (DRA) en pacientes con rechazo mediado por anticuerpos (ABMR) refractario al tratamiento convencional y/o con persistencia de la inflamación microvascular tras un episodio de ABMR.

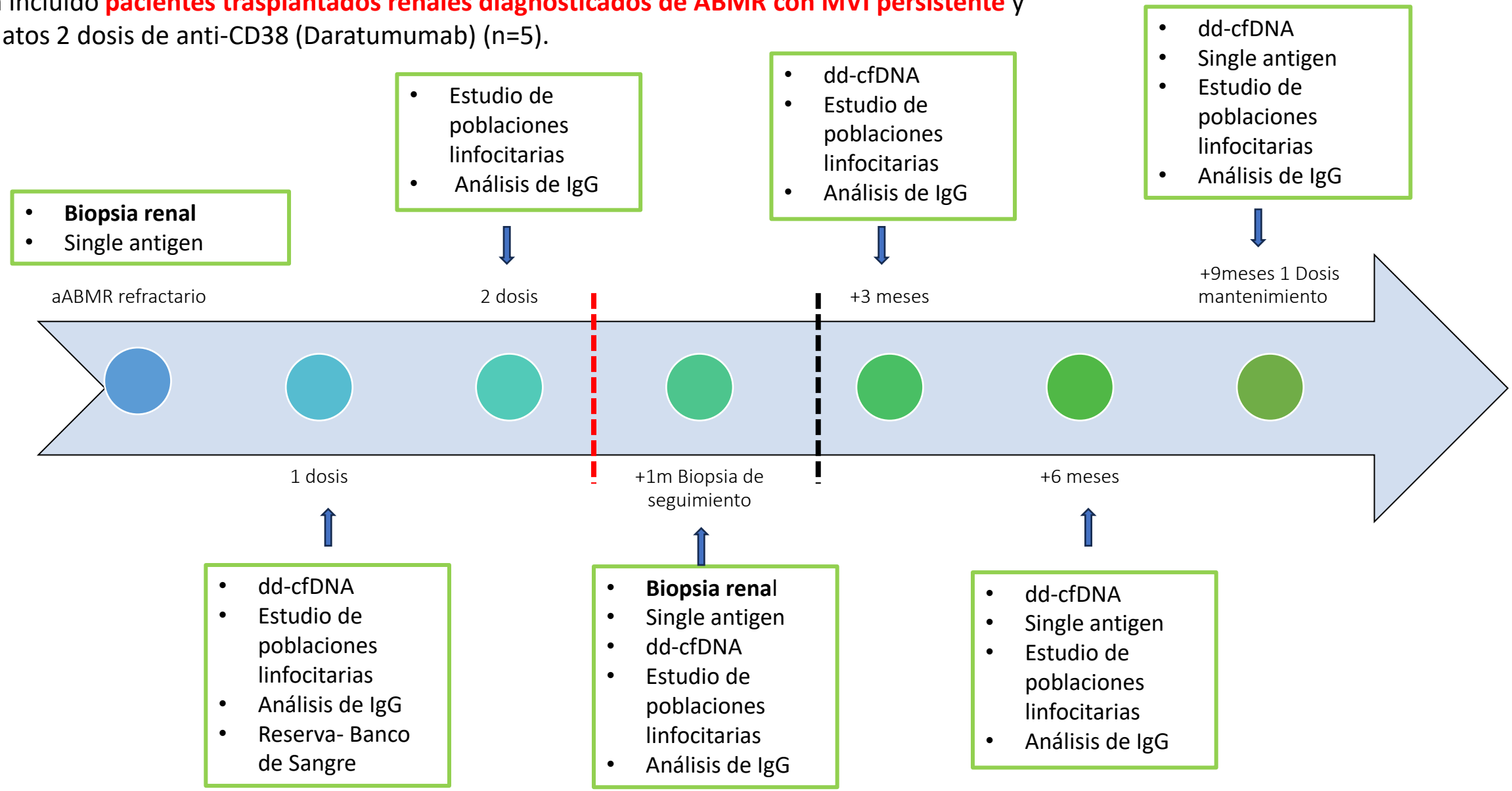
- Determinar la **variación de las poblaciones linfocitarias (marcaje TBNK)** y analizar su distribución antes y después de la administración de DRA, a distintos puntos de control (día 0, +15 d, + 1m, +3m y +9m).

- Evaluar la **utilidad del dd-cfDNA** libre como biomarcador de respuesta al tratamiento con DRA.



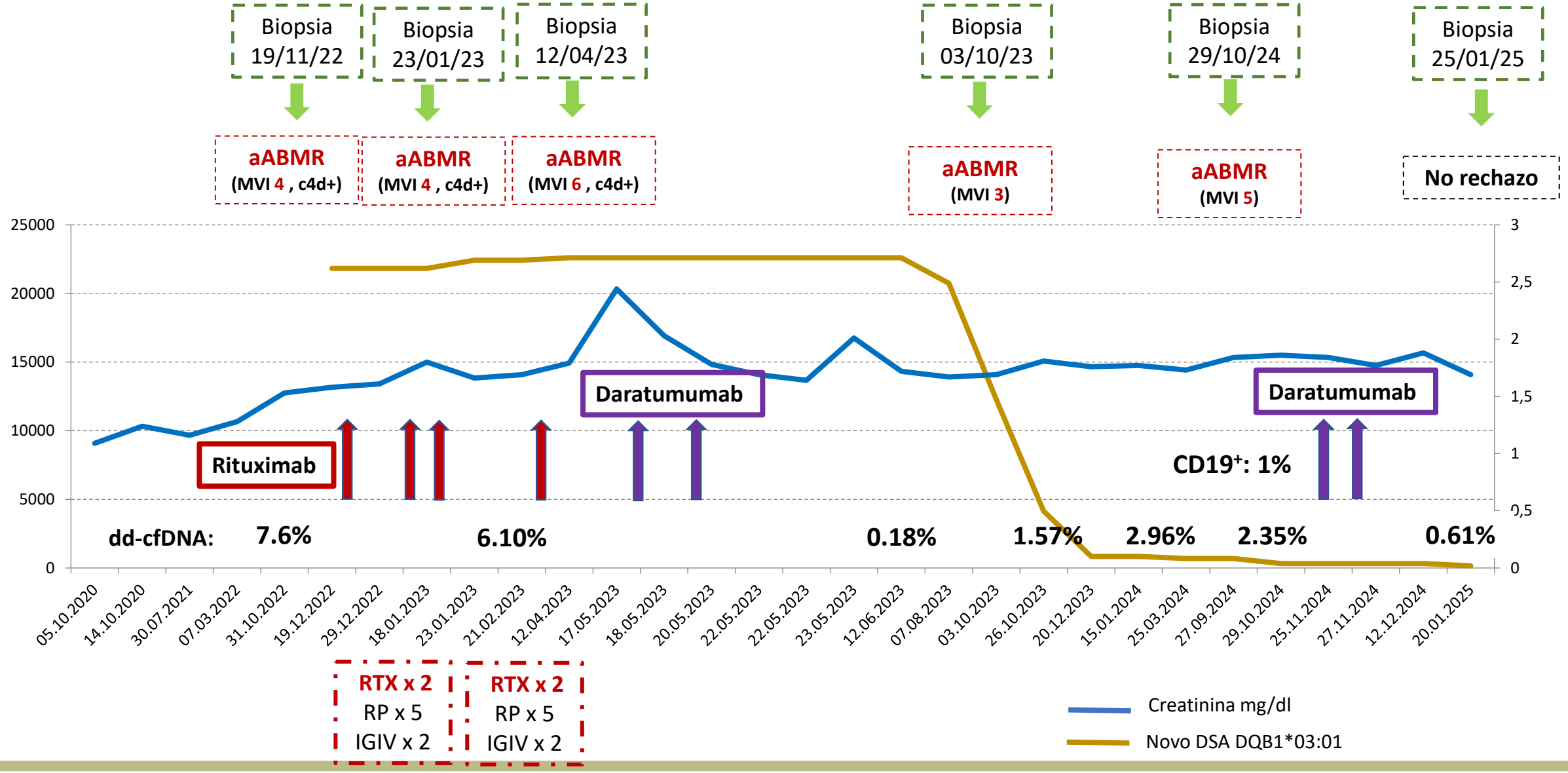
3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se han incluido **pacientes trasplantados renales diagnosticados de ABMR con MVI persistente** y candidatos 2 dosis de anti-CD38 (Daratumumab) (n=5).



4. RESULTADOS

Caso 1: Varón 57 años ERC secundaria a PQHR. cPRA I + II: 0%. TRDV 19/11/2019



4. RESULTADOS

Caso 1

05/10/2020 (+1y)	19/12/2022 (+3y)	23/01/2023 (Post ABMR +1m)	12/04/2023 (Post ABMR +4m)	03/10/2023 (Post Dara +5m)	29/10/2024 (Post Dara +1y 5m)	20/01/2025 (Post 2 Dara +1m)
g0 ,ptc0 C4d- ci0, ct1, cv1, cg0 i-IFTA1 **Sin rechazo**	i1,t1, ti1 **MIV 4 (g2 +ptc2)** C4d3+ (C) ci1, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 ***Novo* DSA MFI: 21.000** **aABMR +BL**	i0,t1,v0,ti1 **MIV 4 (g2+ptc2)** C4d3+(C) ci2, ct2, cv1, cg0 y i-IFTA 2 **DSA MFI: 22.000** **aABMR**	i0,t2,v0,ti1 **MIV 6 (g3+ptc3)** C4d3+(C) ci2, ct2, cv3, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: 22.000** **aABMR**	i0,t1,v0,ti1 **MIV 3 (g1+ptc2)** C4d- ci1, ct1, cv2, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: 12.000** **aABMR**	i0,t1,v0,ti1 **MIV 5 (g2+ptc3)** C4d- ci1, ct1, cv2, cg0 y i-IFTA 2 **DSA MFI: -** **MVI**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 1 (g1+ptc0)** C4d- ci1, ct1, cv2, cg0 y i-IFTA 2 **DSA MFI: -** **No Rechazo**

RTX x 2
RP x 5
IGIV x 2

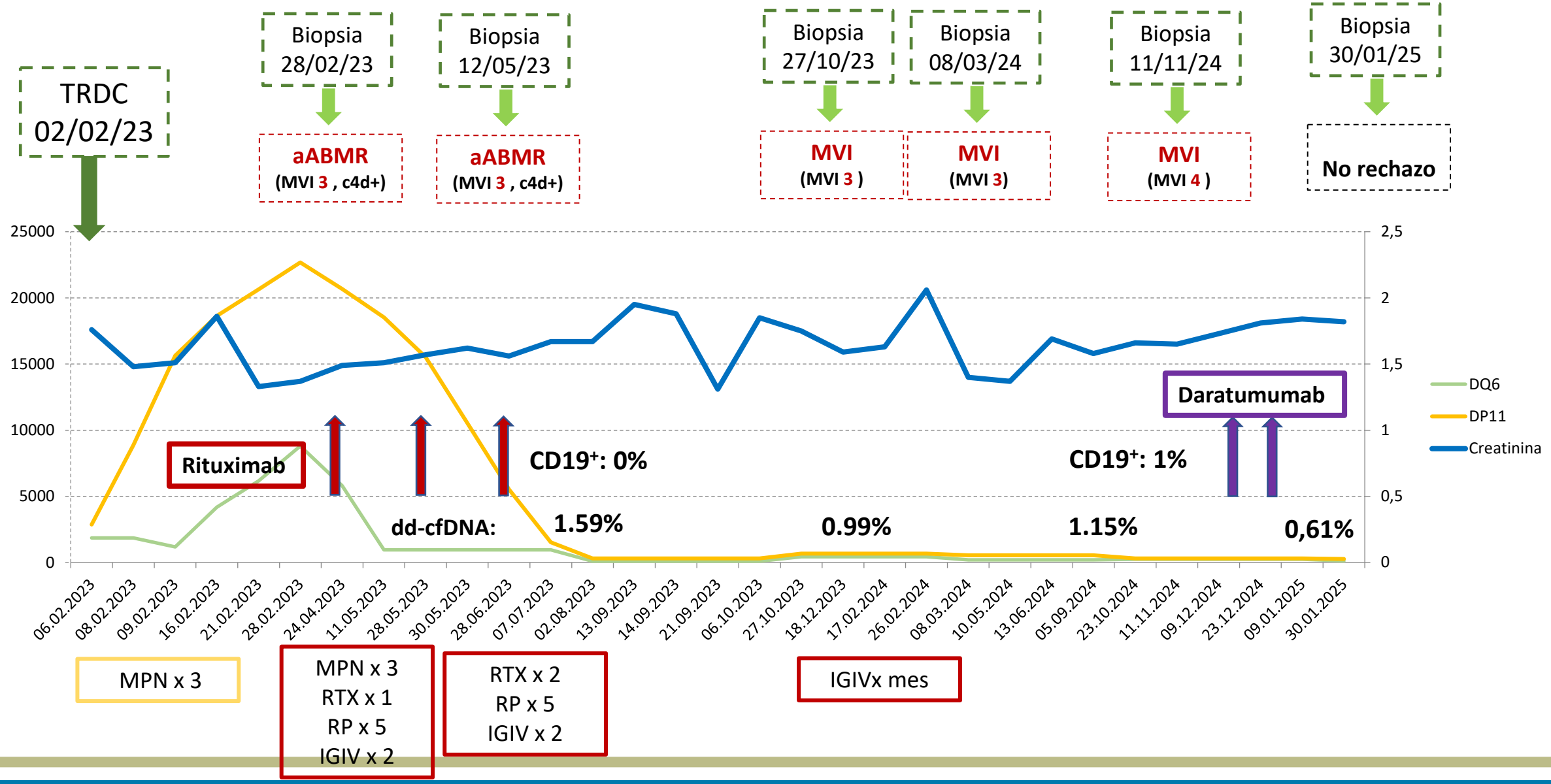
RTX x 2
RP x 5
IGIV x 2

Anti-CD38
x 2

Anti-CD38
x 2

Caso 2: Varón de 52 años. ERC secundaria a GN membranosa inicio TRS en 2015

2º TRDC 02/02/2023 con alto riesgo inmunológico con cPRA clase I+II 99%



Caso 2

ITU x *Klebsiella aerogenes*

09/02/2023 (+7d)	28/02/20223 (+26d)	12/05/2023 (+3m)	27/10/2023 (+8m)	08/03/2024 (+13m)	11/11/2024 (+1y 9m)	30/01/2025 (Post Dara +1m)
i1,t1,v0,ti1 g0 ,ptc0 C4d- ci1, ct1, cv0, cg0 i-IFTA1 **DSA MFI: 15600** **Borderline**	i3,t1,v0, ti3 **MIV 3 (g1 +ptc2)** C4d3+ (C) ci0, ct0, cv0, cg0 y i-IFTA 0 **DSA MFI: 22679** **aABMR +BL**	i1,t1,v0,ti1 **MIV 3 (g1+ptc2)** C4d1+(C) ci0, ct1, cv0, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: 18.000** **aABMR**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 3 (g1+ptc2)** C4d- ci0, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **MVI**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 3 (g1+ptc2)** C4d- ci0, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **MVI**	i0,t0,v0,ti1 **MIV 4(g1+ptc3)** C4d- ci1, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **MVI**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 1 (g0+ptc1)** C4d- ci1, ct1, cv2, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **No Rechazo**

MPN x 3

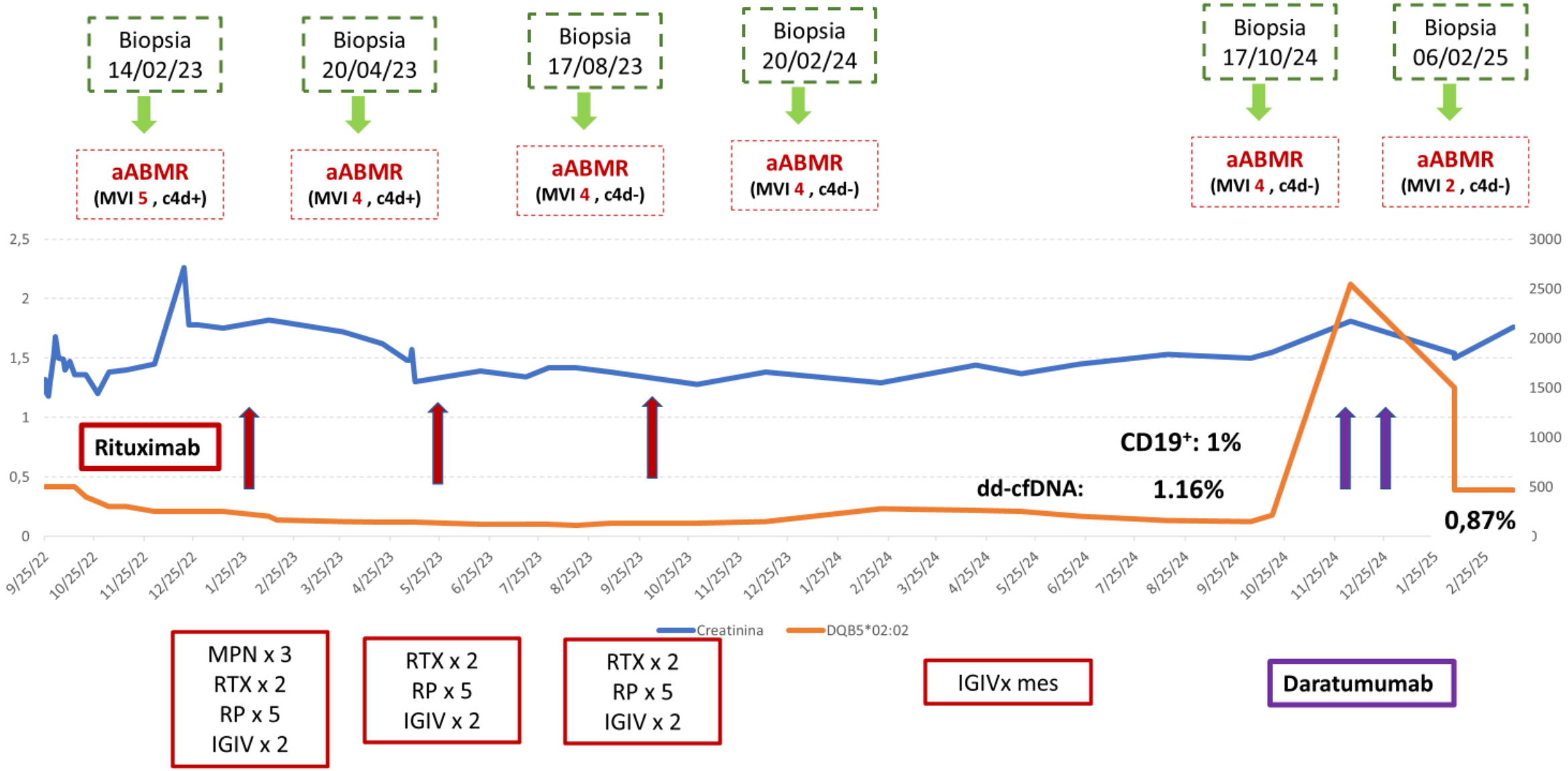
MPN x 3
RTX x 1
RP x 5
IGIV x 2

RTX x 2
RP x 5
IGIV x 2

IGIVx mes

Anti-CD38 x 2

Caso 3: Varón de 64 años. ERC no filiada inicio de TRS 2021. 2º **TRDV 20/09/2022** con alto riesgo inmunológico con cPRA clase I+II 91% . DSA DRB5*02:02 MFI pre –TR 17.000



Caso 3

27/09/2022 (+7d)	14/02/20223 (+5m)	20/04/2023 (+7m)	17/08/2023 (+11m)	20/02/2024 (+1y 5m)	17/10/2024 (+2y 1m)	06/02/2025 (Post Dara +1m)
i0,t0,v0,ti0 g1 ,ptc0 C4d 3+ (C) ci0, ct1, cv1, cg0 i-IFTA1 **DSA MFI: -** **aABMR**	i0,t1,v0, ti0 **MIV 5 (g2 +ptc2)** C4d3+ (C) ci1, ct1, cv0, cg0 y i-IFTA 0 **DSA MFI: -** **aABMR**	io,t1,v0,ti0 **MIV 4 (g1+ptc3)** C4d2+(C) ci1, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **aABMR**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 4 (g1+ptc3)** C4d 1+(C) ci1, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: -** **MVI**	i0,t0,v0,ti0 **MIV 4 (g1+ptc3)** C4d- ci1, ct1, cv1, cg0 y i-IFTA 2 **DSA MFI: -** **MVI**	i1,t1,v0,ti1 **MIV 4(g1+ptc3)** C4d- ci1, ct1, cv0, cg0 y i-IFTA 1 **DSA MFI: 2547** **BL+ MVI**	i0,t1,v0,ti3 **MIV 2 (g1+ptc1)** C4d- ci3, ct3, cv1, cg0 y i-IFTA 2 **DSA MFI: -** **MVI**

MPN x 3
RTX x 1
RP x 5
IGIV x 2

RTX x 2
RP x 5
IGIV x 2

RTX x 2
RP x 5
IGIV x 2

IGIVx mes

Anti-CD38
x 2

SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN SANGRE PERIFÉRICA

		PRE	2daDOSIS	1MES	CONTROL	p.value	SMD
	n	4	3	2	5		
	aASC (median [IQR])	0.73 [0.26, 6.99]	0.32 [0.30, 603.76]	0.24 [0.20, 0.29]	36.20 [27.18, 39.49]	0.128	1.490
	aCD3 (median [IQR])	1897.76 [766.59, 3354.01]	719.36 [693.51, 2101.68]	1153.07 [1011.10, 1295.03]	1426.30 [1103.22, 1522.20]	0.852	0.456
CD4	aCD4 (median [IQR])	425.68 [241.15, 810.36]	458.00 [316.54, 465.20]	455.70 [434.70, 476.70]	964.08 [855.95, 1302.40]	0.116	1.406
CD4	aCD4..CM (median [IQR])	245.95 [152.48, 654.43]	163.64 [135.92, 801.62]	273.84 [246.91, 300.76]	528.32 [522.90, 881.55]	0.426	0.567
CD4	aCD4..EFF (median [IQR])	9.13 [5.93, 10.56]	17.34 [11.61, 412.87]	8.44 [4.59, 12.28]	2.28 [0.77, 3.36]	0.229	0.767
CD4	aCD4..EM (median [IQR])	30.10 [1.89, 89.62]	70.91 [53.93, 781.45]	62.43 [56.49, 68.37]	84.52 [38.17, 91.98]	0.784	0.437
CD4	aCD4.NAIVE (median [IQR])	48.62 [33.46, 298.34]	220.52 [122.28, 240.46]	110.97 [72.84, 149.10]	456.81 [230.39, 645.48]	0.210	0.833
CD8	aCD8 (median [IQR])	844.02 [426.03, 1890.35]	395.85 [309.40, 1619.12]	571.12 [434.74, 707.51]	247.24 [217.40, 313.49]	0.418	0.723
CD8	aCD8..CM (median [IQR])	146.75 [70.76, 293.42]	75.25 [50.09, 104.83]	122.31 [81.31, 163.31]	137.71 [113.80, 147.24]	0.667	0.519
CD8	aCD8..EFF (median [IQR])	77.22 [44.94, 311.32]	82.18 [43.82, 531.69]	169.34 [89.28, 249.40]	17.63 [17.15, 27.77]	0.849	0.522
CD8	aCD8..TEMRA (median [IQR])	169.29 [96.18, 869.37]	142.39 [107.11, 1462.79]	157.23 [134.96, 179.50]	28.66 [13.67, 38.59]	0.488	0.566
CD8	aCD8.NAIVE (median [IQR])	181.67 [126.62, 654.72]	101.20 [98.64, 110.97]	122.30 [115.37, 129.24]	148.11 [143.99, 155.54]	0.373	0.758
	aCD19. (median [IQR])	11.61 [7.67, 15.05]	7.76 [6.72, 8.28]	11.16 [10.44, 11.88]	244.03 [221.62, 266.80]	0.018	2.347
	aCD19.27. (median [IQR])	1.57 [1.00, 95.92]	0.60 [0.43, 295.10]	1.46 [1.37, 1.55]	1.91 [0.68, 3.19]	0.962	0.538
	aDN (median [IQR])	80.70 [1.26, 215.81]	93.10 [88.11, 101.15]	144.50 [108.52, 180.47]	48.80 [25.76, 54.72]	0.506	0.769
	aDP (median [IQR])	6.07 [1.68, 37.96]	10.29 [7.30, 67.34]	4.41 [4.23, 4.59]	35.19 [33.32, 40.60]	0.239	0.807
	ALC (median [IQR])	2.80 [1.95, 4.35]	0.80 [0.75, 2.40]	1.20 [1.05, 1.35]	1.80 [1.70, 2.00]	0.407	0.801
NK	aNK (median [IQR])	121.28 [47.52, 314.20]	43.60 [28.52, 255.60]	37.81 [33.17, 42.46]	259.93 [180.80, 294.86]	0.310	0.765
NK	aNK56dim (median [IQR])	377.65 [36.50, 1224.51]	42.08 [26.92, 1996.44]	28.50 [27.40, 29.60]	250.42 [176.53, 288.76]	0.438	0.639
NK	aNK.56Bright (median [IQR])	12.99 [7.44, 17.50]	1.44 [1.40, 21.52]	9.77 [6.00, 13.54]	7.88 [6.90, 14.35]	0.910	0.238

La valoración de las poblaciones PRE se ve condicionada por la extensa inmunoterapia recibida en estos pacientes previamente…

EXPRESIÓN DE CD38 EN SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

	PRE	2daDOSIS	1MES	CONTROL	p.value	SMD
	4	3	2	5		
CD38.CD3. (median [IQR])	8819.50 [6993.50, 11949.50]	1629.00 [1615.00, 1720.70]	1651.50 [1362.25, 1940.75]	4668.00 [4220.00, 6954.00]	0.022	1.338
CD38.CD8.NAIVE (median [IQR])	8557.50 [7894.50, 9201.75]	1864.74 [1790.87, 1995.37]	1653.50 [1418.25, 1888.75]	6325.00 [5423.00, 6481.00]	0.016	3.769
CD38.CD8.TEMRA (median [IQR])	20261.50 [15723.75, 23300.00]	1721.74 [1666.87, 1859.37]	1804.00 [1595.50, 2012.50]	8318.00 [4709.36, 9488.00]	0.016	1.857
CD38.CD19. (median [IQR])	24403.00 [20884.00, 26176.25]	1977.01 [1944.01, 2211.00]	2525.00 [2103.00, 2947.00]	22594.37 [21252.00, 22605.00]	0.028	2.039
CD38.NKS (median [IQR])	98772.50 [81355.25, 118993.25]	2155.00 [1968.95, 2773.00]	1812.50 [1724.75, 1900.25]	81470.00 [68777.00, 81608.00]	0.020	3.032
CD38.NKT (median [IQR])	15159.00 [12474.50, 16144.50]	1996.62 [1887.81, 2080.31]	2101.00 [1915.50, 2286.50]	5246.11 [3279.00, 6351.00]	0.039	1.574

Interesantemente, se observan diferencias significativas en las **poblaciones NK** (esenciales en la MVI) y **CD8+ TEMRA** (relacionadas con un peor pronóstico del injerto)…

¿Hasta qué punto esto podría utilizarse como previsor de pacientes refractarios a terapia convencional?

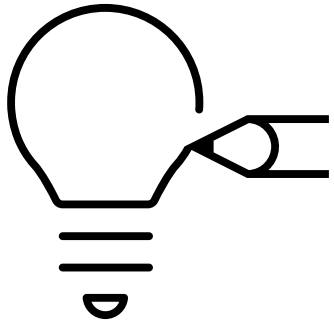
5. CONCLUSIONES

- La terapia con DRA reduce la inflamación microvascular, evidenciada por la biopsia de seguimiento realizada al mes después del tratamiento.

- Se observa una tendencia disminuida en el contaje de linfocitos T CD4+ (naïve) y aumentada en el de los T CD8+ (TEMRA) y NK (CD56dim) en los pacientes pre-DRA, en comparación con los controles; aunque no alcanza la significancia estadística.

- A nivel de expresión de CD38+, observamos una MFI aumentada, estadísticamente significativa, en varias poblaciones, destacando las T CD8+ TEMRA y NK. Esta expresión se ve disminuida a niveles significativos tras la terapia con DRA.

- Los niveles de dd-cfDNA muestran una reducción tras la administración de DRA, lo que sugiere su posible utilidad como biomarcador.



6. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes para evaluar la necesidad de dosis de refuerzo de DRA.
- Valorar el uso de terapias de mantenimiento, como Belatacept, con el objetivo de prevenir la recurrencia de la inflamación microvascular (MVI).
- Identificar qué perfiles de pacientes podrían ser más adecuados para optar a una terapia con DRA.
- Ampliar la cohorte de pacientes para aumentar la validez estadística y la generalización de los resultados.
- Mantener el seguimiento a largo plazo para determinar si la administración de DRA mejora la supervivencia del injerto renal.
- Profundizar en el conocimiento de la fisiopatología y los efectores del daño mediado por anticuerpos, con el fin de mejorar el desarrollo de terapias farmacológicas más dirigidas.

SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT

FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

FUNDACIÓ CLÍNIC BARCELONA

IDIBAPS Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Departamento Nefrología y Trasplante renal, HCB

Nuria Esforzado
Vicente Torregrosa
Pedro Ventura
David Cucchiari
Alicia Molina
Carolt Arana
Diana Rodríguez
Angela González
Enrique Montagud
Yosu Luque
Fritz Diekmann
Esteban Poch
Rosa Ramos

Departamento de Inmunología , HCB

Juan Manuel Torres
Eduardo Gozálvez
José Luis Caro
Eduard Palou

Departamento de Hematología , HCB

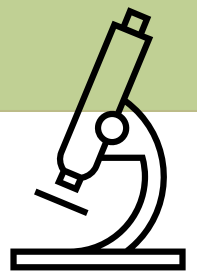
Paola Charry
Joan Cid
Miquel Lozano

Departamento de Anatomía Patológica, HCB

Ana Belén Larque
Adriana Patricia García

Laboratori Experimental de Nefrologia i Trasplantament, IDIBAPS

Jordi Rovira
Carolt Arana
Enrique Montagud
Yosu Luque
Maria Jose Ramírez
Elisenda Bañon
Marta Lazo
Natalia Hierro
Josep M Campistol
Fritz Diekmann



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

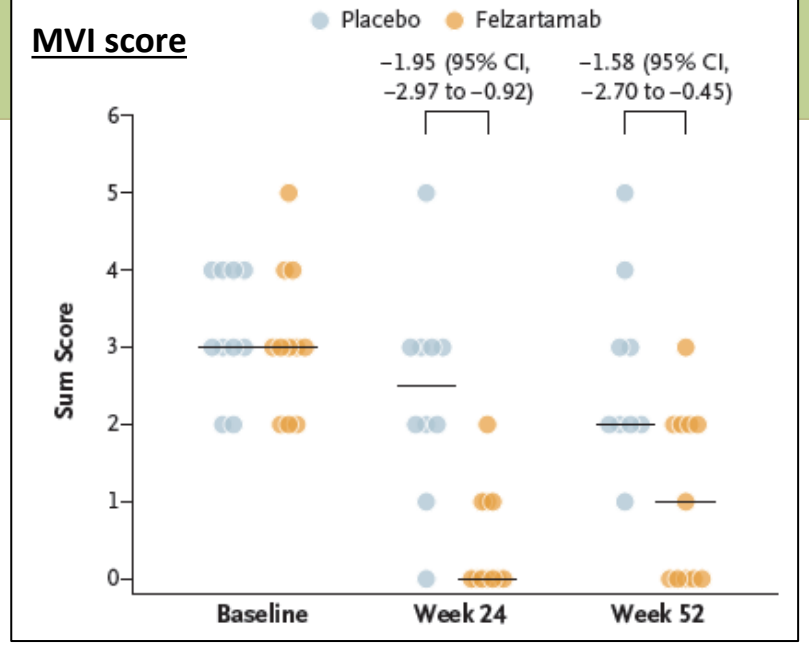
A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection

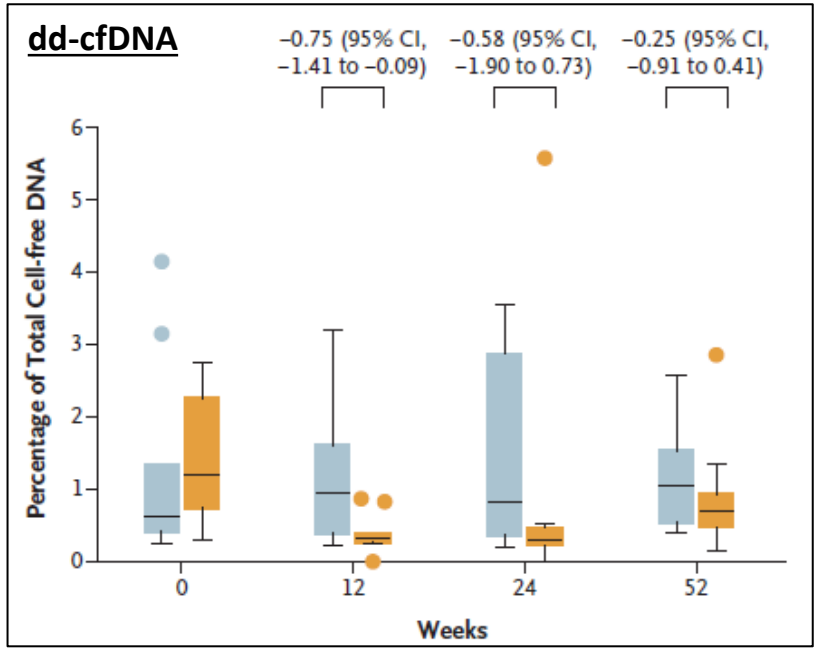
K.A. Mayer, E. Schrezenmeier, M. Diebold, P.F. Halloran, M. Schatzl, S. Schranz, S. Haindl, S. Kasbohm, A. Kainz, F. Eskandary, K. Doberer, U.D. Patel, J.S. Dudani, H. Regele, N. Kozakowski, J. Kläger, R. Boxhammer, K. Amann, E. Puchhammer-Stöckl, H. Vietzen, J. Beck, E. Schütz, A. Akifova, C. Firbas, H.N. Gilbert, B. Osmanodja, F. Halleck, B. Jilma, K. Budde, and G.A. Böhmig

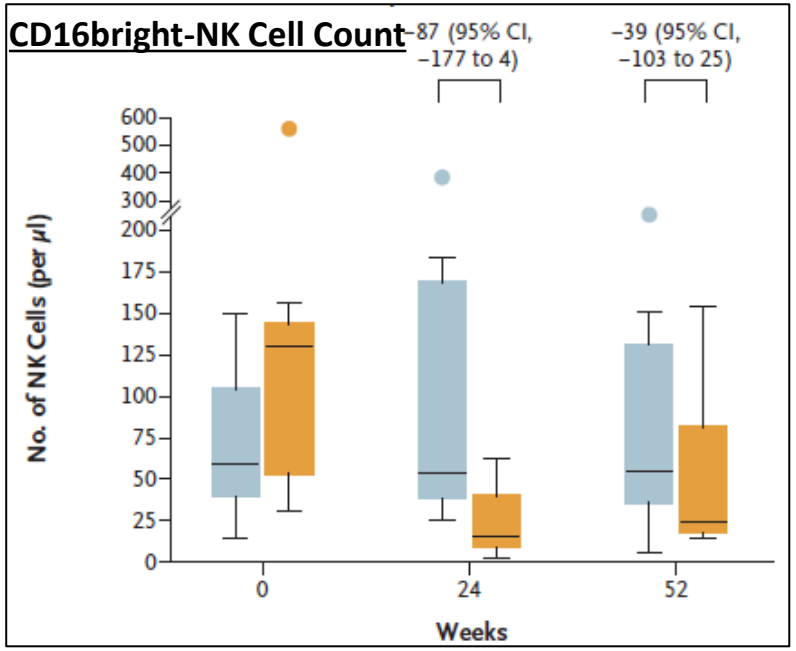
25 Mayo, 2024

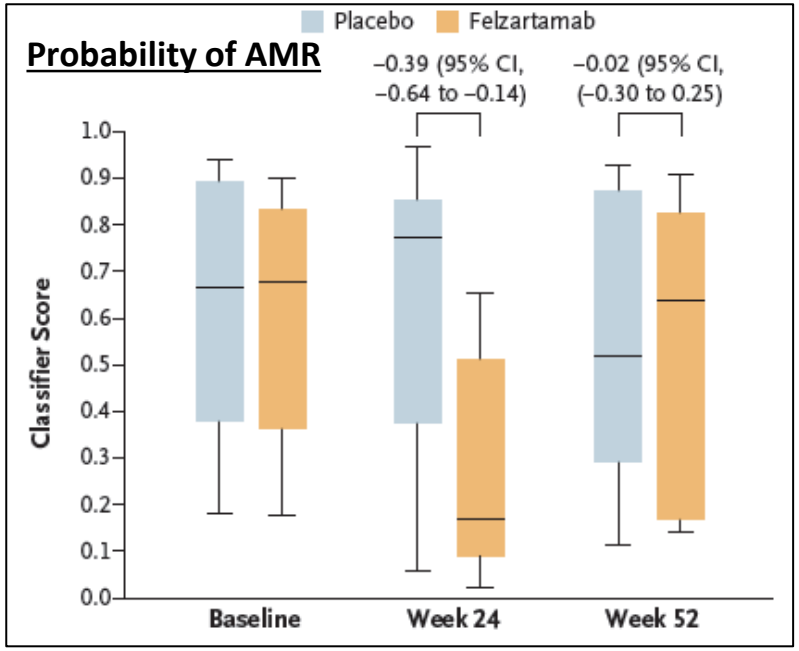
Ensayo en fase II a **doble ciego controlado por placebo** para evaluar eficacia, seguridad y efectos adversos del uso de **felzartamab (anti-CD38) en el ABMR.**

[N=22, 11 Felzartamab y 11 placebo]









3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se han incluido **pacientes trasplantados renales diagnosticados de ABMR con MVI persistente** y candidatos 2 dosis de anti-CD38 (Daratumumab) (n=5).

- Estudio de

- dd-cfDNA
- Estudio de

- dd-cfDNA
- Single antigen
- Estudio de

- **Biopsia re**
- Single anti

aABMR refrac

CRITERIOS INCLUSIÓN

1. Paciente con **persistencia de aABMR/MVI** basado en los criterios de Banff 2022, refractarios al tratamiento convencional que incluye:
   - **Rituximab 400 mg IV en 2 dosis.**
   - **Recambios plasmáticos (5 sesiones).**
   - **Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 200 mg/kg en 2 dosis.**

   *Diagnóstico establecido un mes después de completar el tratamiento.

2. En caso de haber transcurrido 6 meses de la última administración de rituximab se sugiere realizar poblaciones linfocitarias CD19 en sangres periférica, y administrar una dosis de 400mg RTX de recuerdo (si presenta porcentaje CD19 mayor al >1%).

3. **Presentación y aprobación** del caso en el Comité Multidisciplinario SADI

- linfocitarias
- Análisis de IgG
- Reserva- Banco de Sangre

- Estudio de poblaciones linfocitarias
- Análisis de IgG

- poblaciones linfocitarias
- Análisis de IgG