



# თირკმელგადანერგილი პაციენტის იმუნოლოგიური მართვის ასპექტები

თსსუ პროფესორი ირმა ჭოხონელიძე, 15 დეკემბერი 2024

## განსახილველი საკითხები

მოცილების პროცესის ძირითადი მოთამაშეები

ბიომარკერები კლინიკურ პრაქტიკაში

პოსტტრანსპლანტაციური მედიკამენტების სპექტრი



## **მოცილების პროცესის ძირითადი მოთამაშეები**

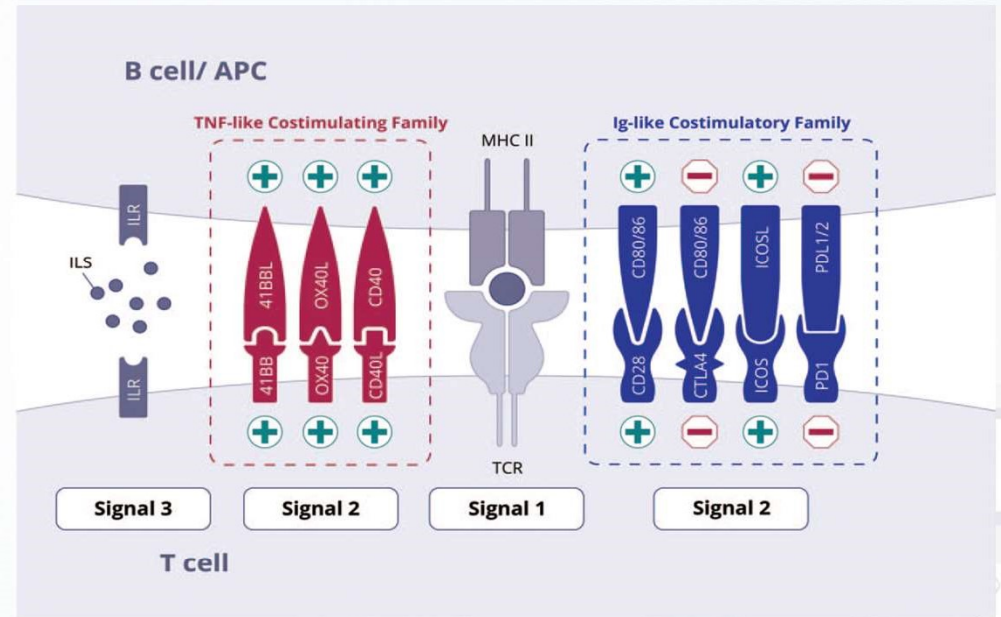
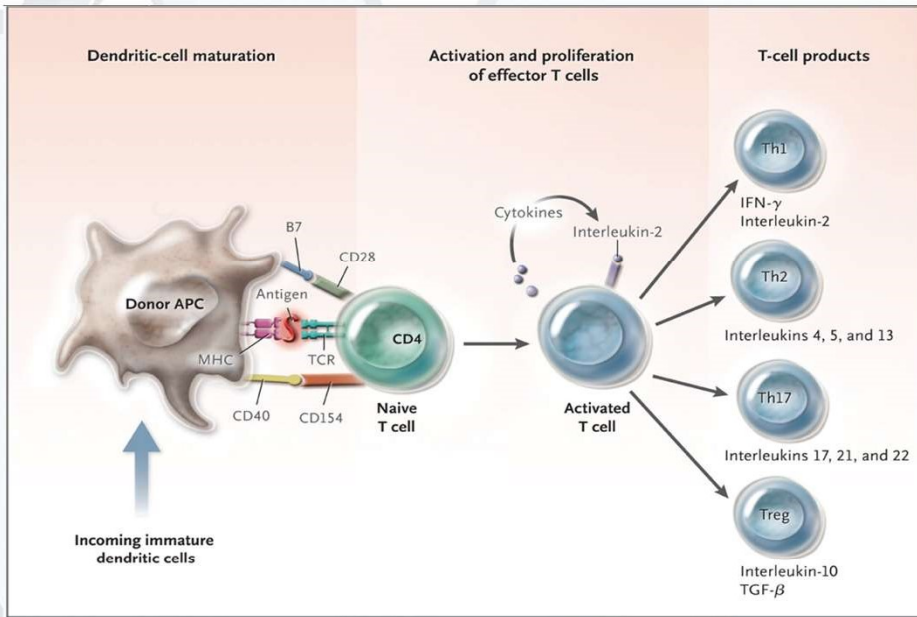
# თანდაყოლილი და შეძენილი იმუნური სისტემის როლი ალოშეცნობის პროცესში

თანდაყოლილი	შეძენილი
<p>Initial response (hours)                      Recognizes microbial nonself, molecular patterns unique and often essential to microbes (PAMPs)<sup>a</sup>                      Receptors are encoded in germline                      Nonclonal                      No memory                      Limited diversity                      Cells: phagocytic cells (<i>e.g.</i>, macrophages, neutrophils), natural killer cells, antigen presenting cells (<i>e.g.</i>, dendritic cells), and epithelia (physical barrier)                      Components: TLR, NLR, RLR, scavenger receptor, N-formyl methionyl receptor, C-type lectin-like receptor (<i>e.g.</i>, mannose receptor), soluble recognition molecules (<i>e.g.</i>, pentraxins, complement, natural antibodies).</p>	<p>Later response (days)                      Antigen-specific response; recognizes individual molecular details (6–30 amino acid residues) derived from microbes or self                      Receptors are generated by somatic recombination                      Clonal expansion                      Memory                      Large diversity                      Cells: T, B lymphocytes                      Components: TCR, BCR, antibodies</p>

PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; TLR, Toll-like receptor; NLR, NOD-like receptor; RLR, RIG-like receptor; TCR, T-cell receptor; BCR, B-cell receptor.

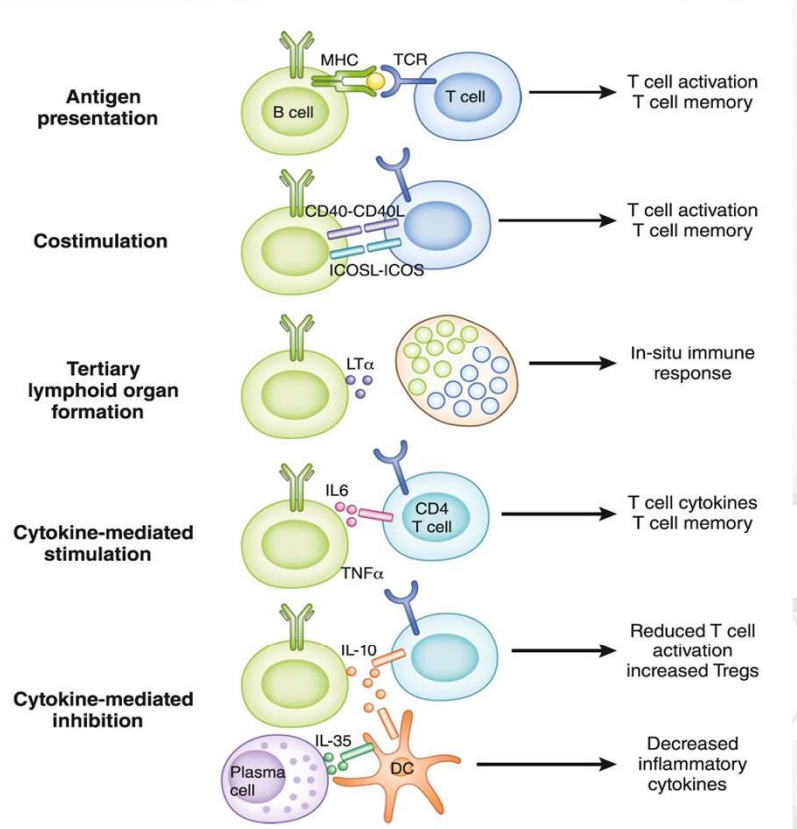
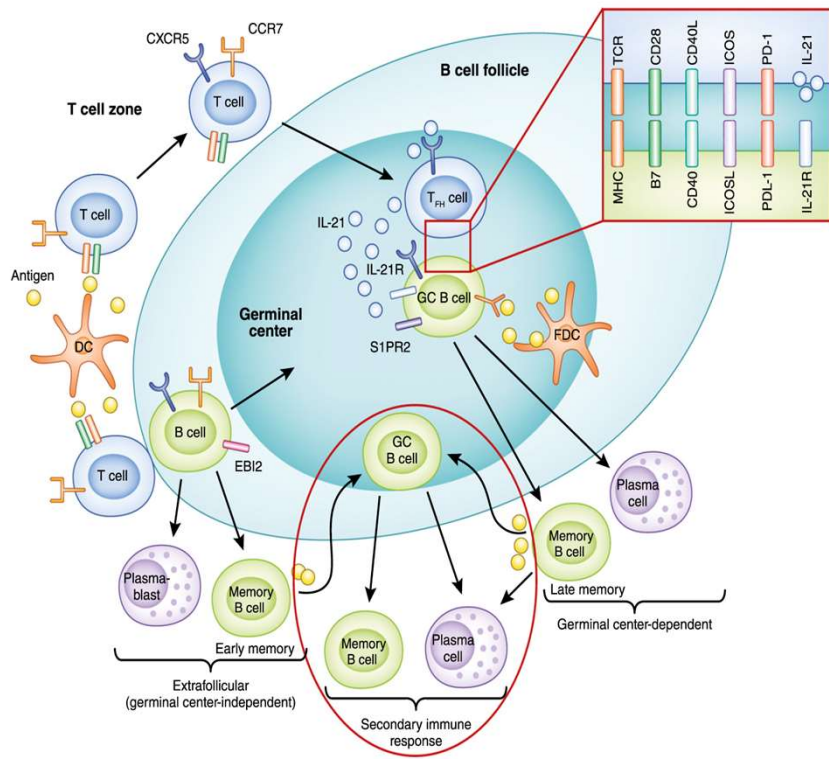
<sup>a</sup>Innate immunity also recognizes damaged-self and allogeneic non-self. See text.

# ალომუცნობის ძირითადი სასიგნალო გზა: T-უჯრედების გააქტივება, პროლიფერაცია, დიფერენცირება და ძირითადი სასიგნალო მექანიზმები



Schroder PM, Fitch ZW, Schmitz R, Choi AY, Kwun J, Knechtle SJ. The past, present, and future of costimulation blockade in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019 Aug;24(4):391-401.

# B ლიმფოციტების როლი მოცილების სინდრომის გენერირებაში



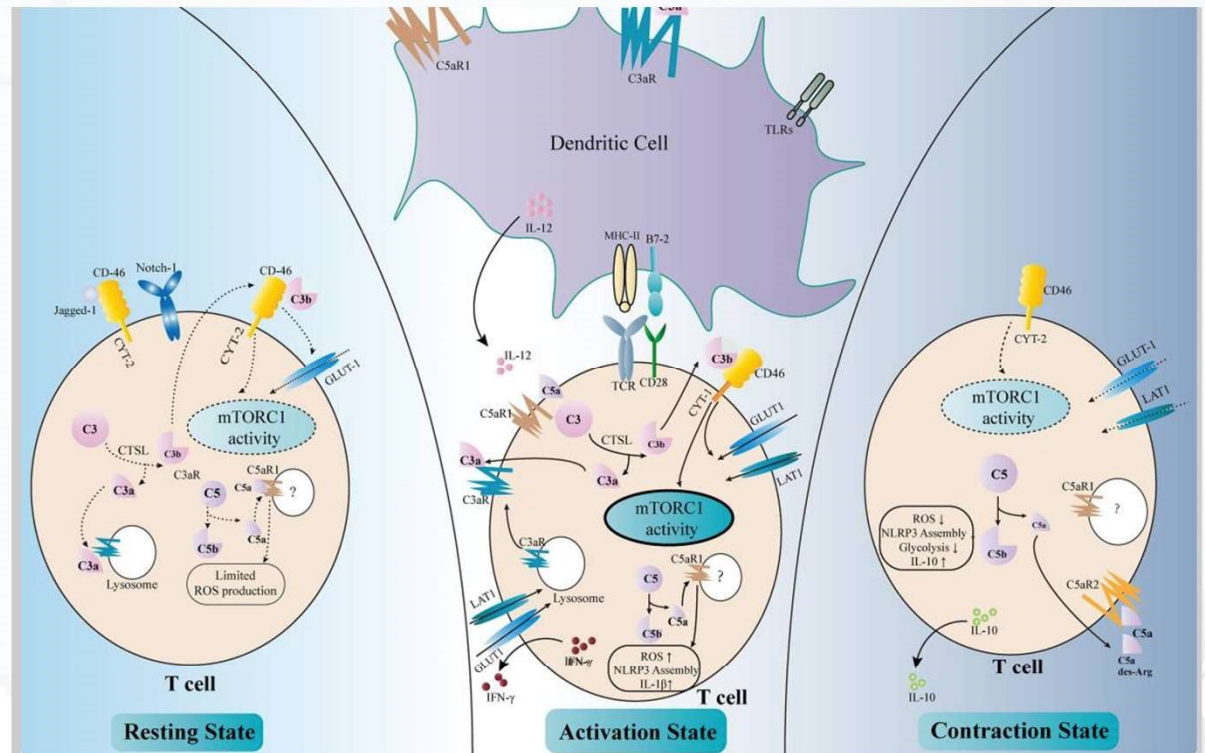
# კომპლემენტის როლი ტრანსპლანტატის დაზიანებაში

იშემია/რეპერფუზია

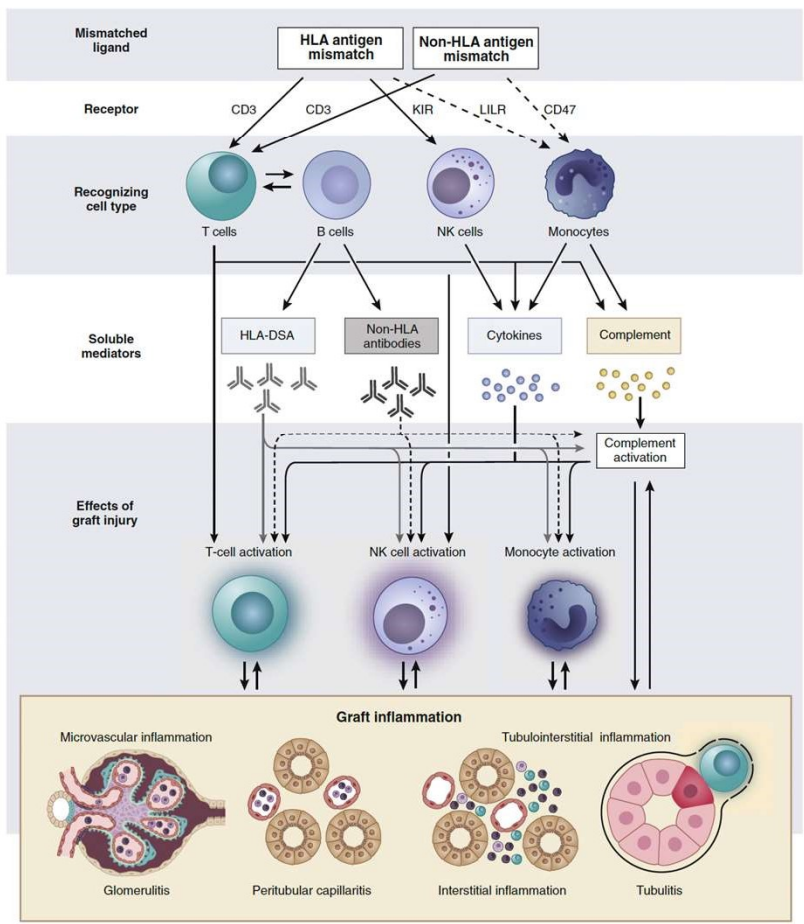
DGF ტრანსპლანტატის ფუნქციონირების გვიანი აღდგენა

მწვავე მოცილების სინდომი

ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანება



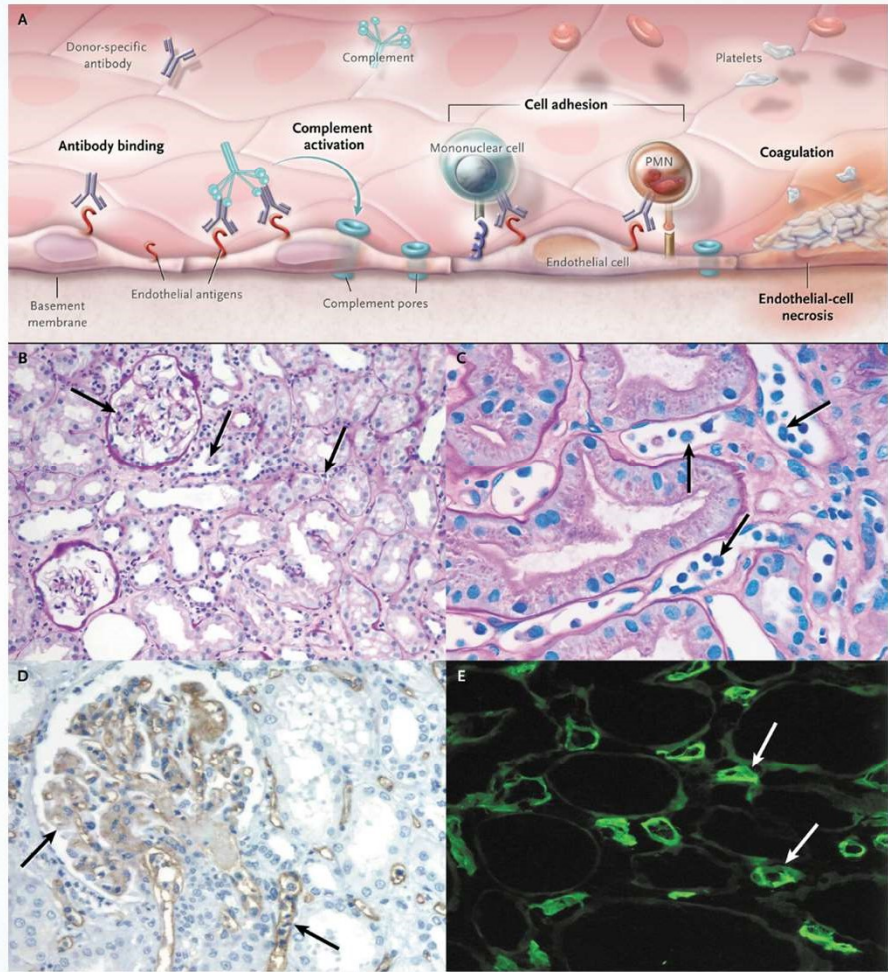
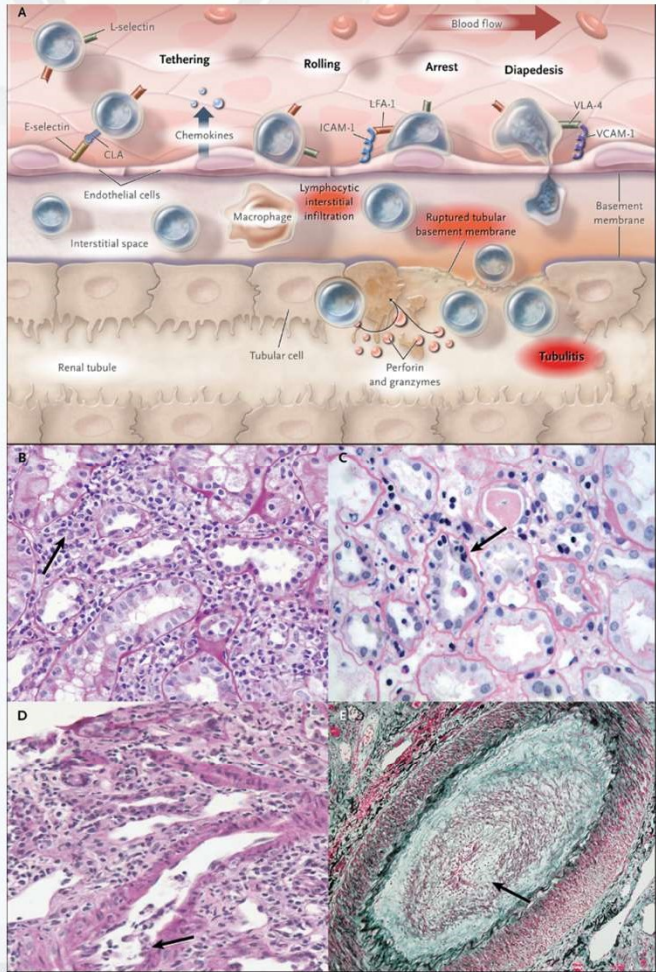
# ალოშეცნობის სხვადასხვა გზების გადაკვეთა და ტარნსპლანტატის საბოლოო დაზიანების სურათი



Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thaanat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int.* 2022 Apr;101(4):692-710. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.029



# უჯრედული და ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების რეაქცია



Brian J. et al. N Engl J Med 2010;363:1451-62.



# **ბიომარკერები კლინიკურ პრაქტიკაში**

# სხვადასხვა სახეობის ბიომარკერების განაწილება დროის მიხედვით ინდივიდუალური დანიშნულების შესარჩევად

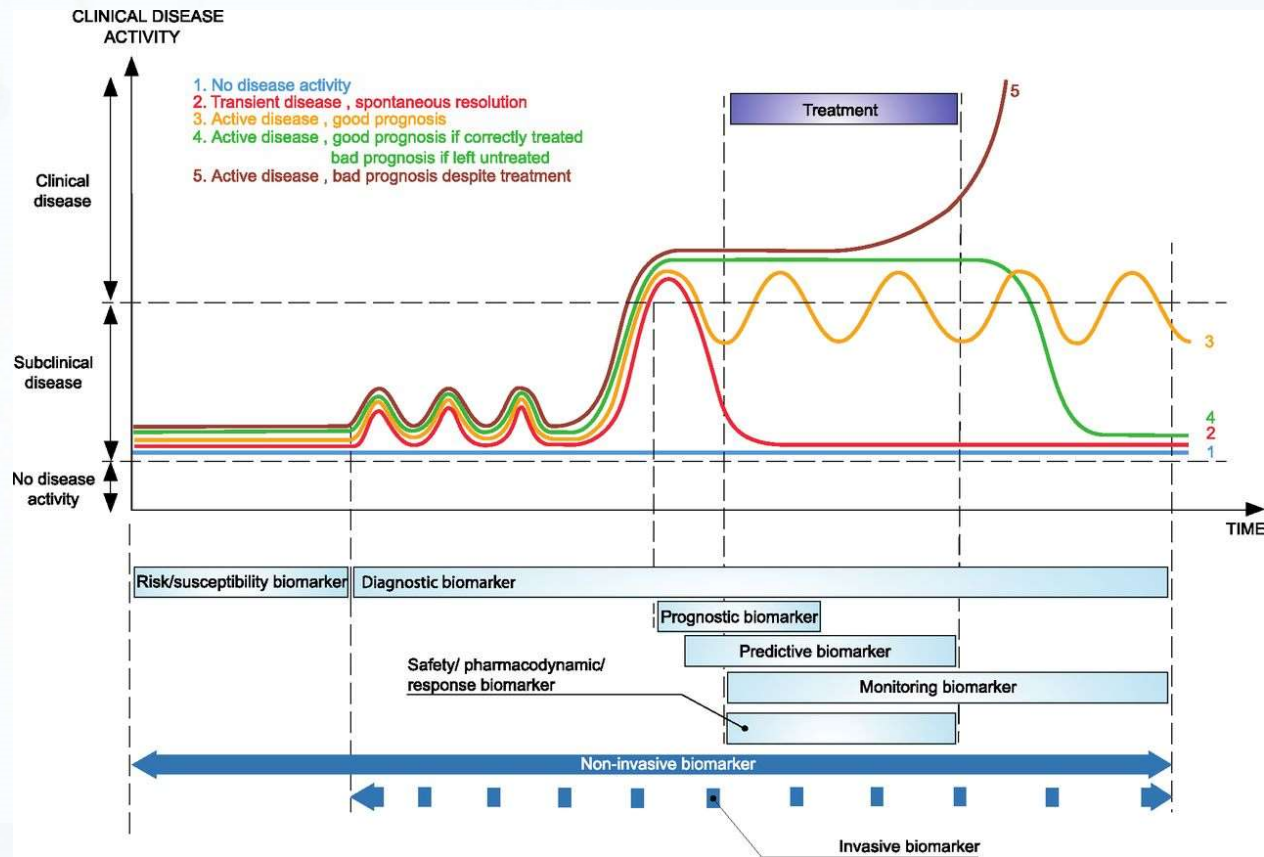
## ბიომარკერების ძირითადი მახასიათებლები კლინიკურ პრაქტიკაში დასაწერად:

1. კლინიკური გამოსავალთან კორელაციის მაღალი მაჩვენებელი

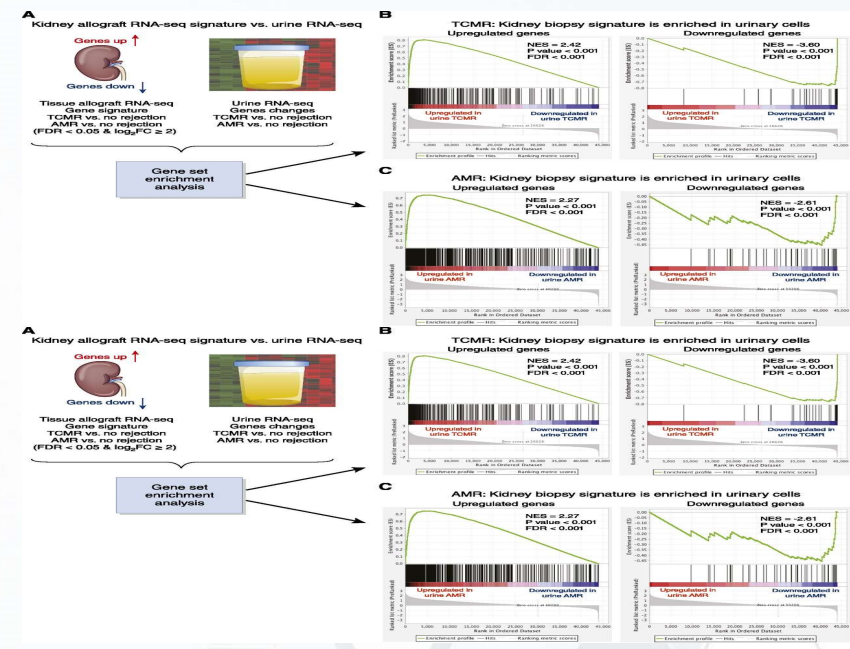
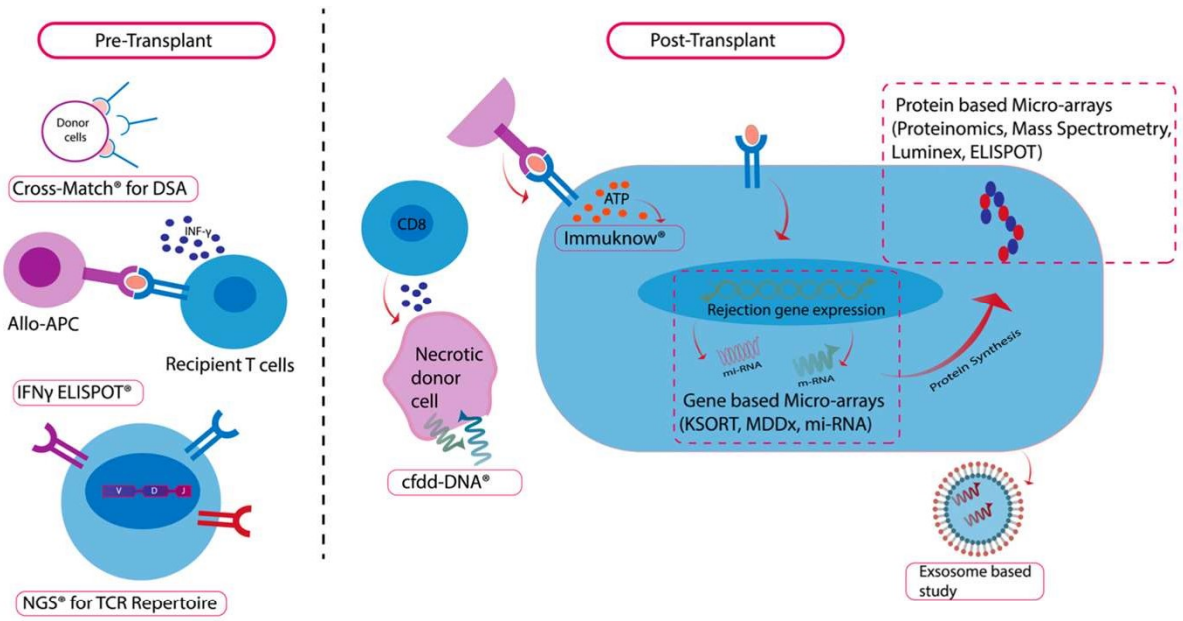
2. მაღალი სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, 1-ის ტოლფასი მაჩვენებლით AUC

3. მაღალი ნეგატიური NPV და დადებითი PPV პროგნოზირების მაჩვენებლები

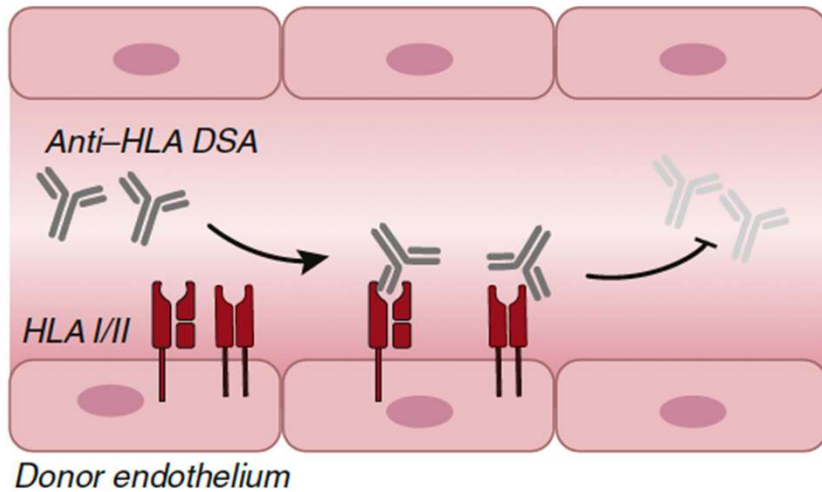
4. არაინვაზიური, იაფი, ხელმისაწვდომი ლაბორატორიებისთვის



# დღეისათვის არსებული პრე-და პოსტ-ტრანსპლანტაციური პერიოდის ბიომარკერები და მათი პროგნოზული როლი



## დონორსპეციფიური ანტისხეულები (DSA) და მათი კლინიკური მნიშვნელობა



რეციპინეტის შრატში მოცირკულირე anti-HLA დონორ სპეციფიური ანტისხეულები (DSA)

ოქროს სტანდარტი კლინიკური რეკომენდაციებზე: პაციენტის გადანერგვისთვის მზაობის შესაფასებლად, შესაბამისად ორგანოს ხელმისაწვდომობის დასადგენად და პოსტპერაციული იმუნური მონიტორინგისთვის (Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) working group report in 2017 and 2019 )

# დონორსპეციფიური ანტისხეულების (DSA) ვარიანტები და მათი მნიშვნელობა ტრანსპლანტატის გამოსავლის პროგნოზირებაში

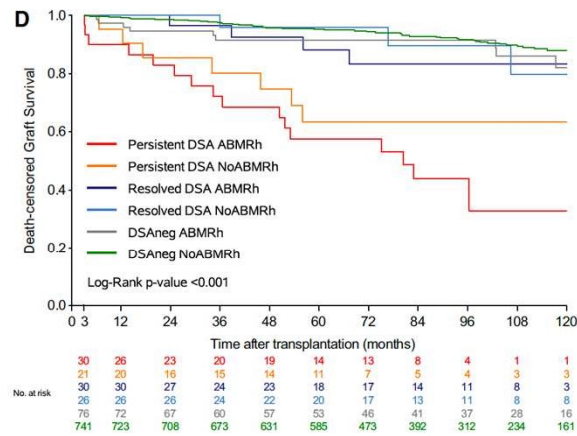
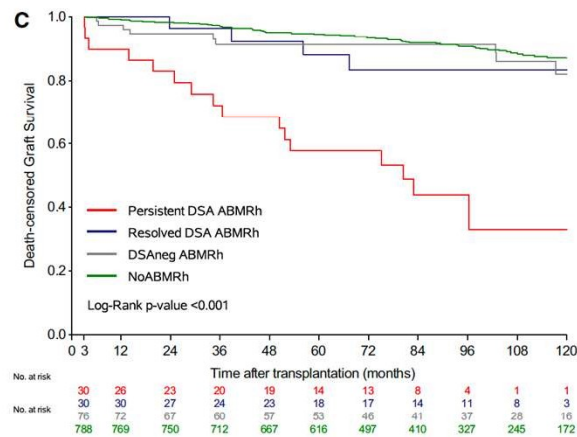
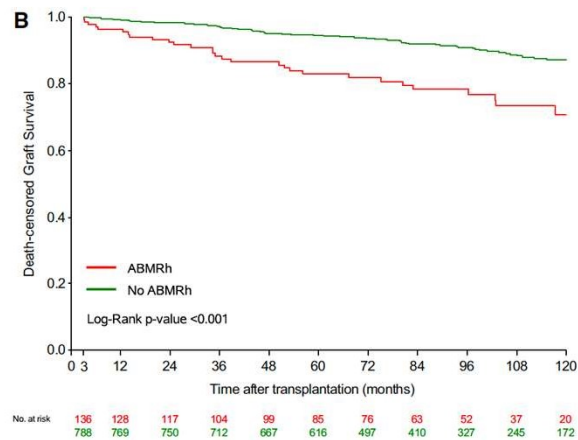
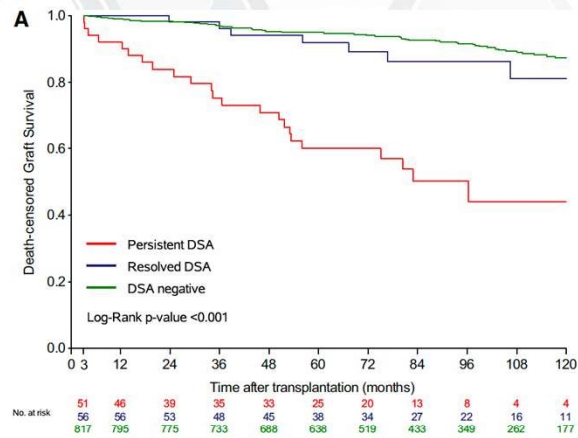
## 3 კლინიკური ვარიანი

პროპერაციულად აღმოჩენილი ანუ „პრეფორმირებული“ დასა, რომელიც მუდმივად განაგრძობს არსებობას პირველი 3 თვის განმავლობაში

„პრეფორმირებული“ დასა, რომელიც აღარ ვლინდება პოსტტრანსპლანტაციურად 3 თვის განმავლობაში

ახლადფორმირებული ანუ de novo DSA

# პრეფორმირებული დსა არსებობა ტრანსპლანტატის ცუდი გამოსავლის მაჩვენებელია



52% პრეფორმირებული DSA სპონტანურად გაქრა

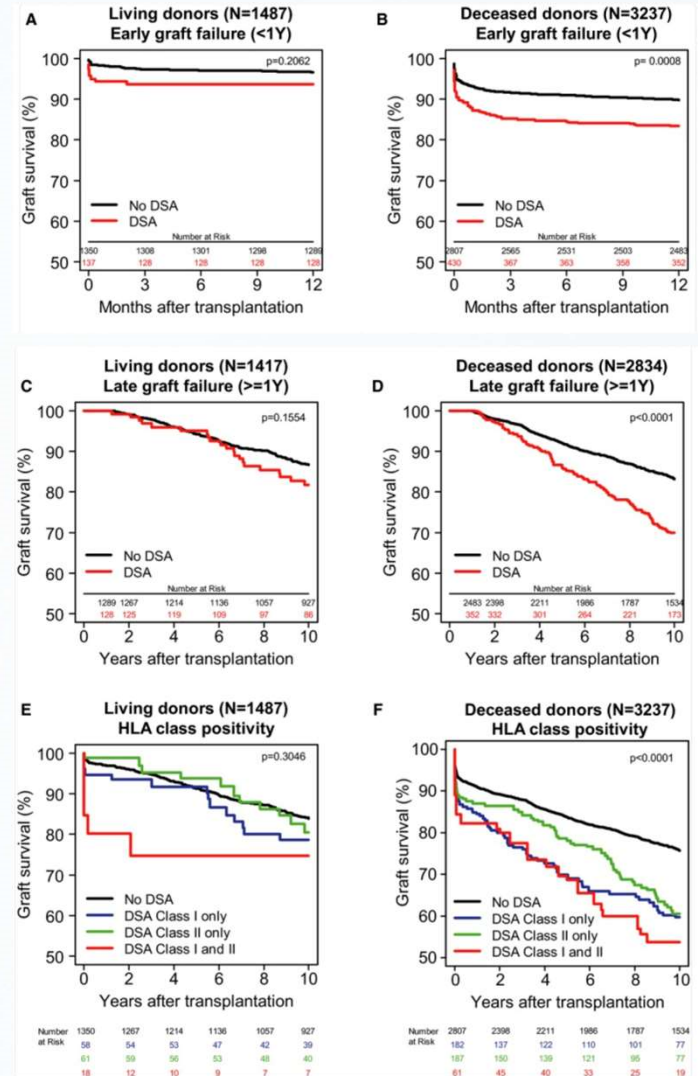
პერსისტული DSA იყო ტრანსპლანტატის ცუდი გამოსავლის მაჩვენებელი

# ცოცხალი და გვამური ტრანსპლანტაციის შედარებითი ანალიზი დასა მიხედვით

საკვლევი პოპულაცია: 1487 ცოცხალი დონორი  
 3237 გვამური დონორი  
 ფასდებოდა პრეფორმირებული DSA class I და class II  
 ორივე ჯგუფში ფასდებოდა ტრანსპლანტატის ადრეული < 1  
 წელიწადი და გვიანი (10 წლიანი) გამოსავალი

ცოცხალი დონაციის პირობებში: ორივე კლასის DSA  
 შემთხვევაში ქონდა მნიშვნელოვანი ზეგავლენა

ვამური დონაციის პირობებში: 59% (class I) და 60% (class II) და  
 54% ორივე კლასის დროს





## პოსტრანპლანტაციურად ღე ნოვო დსა წარმოქმნის ხელშემწყობი კლინიკური სიტუაცია

1. იმუნოსუპრესიის კლება

2. გადაყვანა კალცინევრინის ინჰიბიტორებიდან mTOR ინჰიბიტორებზე

3. კალცინევრინის ინჰიბიტორების დონის ვარებელობა პაციენტის ინდივიდუალური სიტუაციიდან გამომდინარე

4. ტაკროლიმუსის ნულოვანი დონე < 5 ნგ/მლ

## De novo DSA არსებობა და პროტოკოლური ბიოფსიები: მათალია მოცილების რისკი?

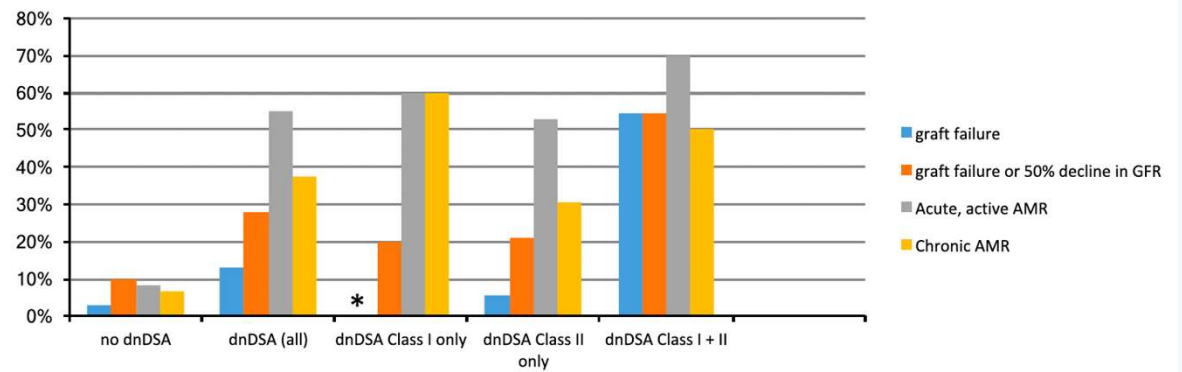
დაკვირვების პერიოდი:  
2007-2014

de novo DSA: MFI >1000

ინციდენტობა 7%

აღმოჩენისას 25 %  
ABMR და 52.9% 1  
წლის თავზე

dnDSA – 1 ლსი თავზე  
ბიოფსიი ჩვენებაა



	no dnDSA	dnDSA (all)	P-value†	dnDSA (class I only)	P-value†	dnDSA (class II only)	P-value†	dnDSA (class I + II)	P-value†
<b>Graft failure</b>	2.9% (21/717)	13.0% (7/54)	P<0.01	0% (0/5)	P=1.0	5.3% (2/38)	P=0.35	54.6% (6/11)	P<0.01
<b>Graft failure or 50% decline in eGFR</b>	9.6% (69/717)	27.8% (15/54)	P<0.01	20.0% (1/5)	P=0.40	21.1% (8/38)	P=0.05	54.6% (6/11)	P<0.01
<b>Acute, active AMR</b>	8.1% (57/702)	54.9% (28/51)	P<0.01	60.0% (3/5)	P<0.01	52.8% (19/36)	P<0.01	70.0% (7/10)	P<0.01
<b>Chronic AMR</b>	6.8% (48/703)	37.2% (19/51)	P<0.01	60.0% (3/5)	P<0.01	30.6% (11/36)	P<0.01	50.0% (5/10)	P<0.01

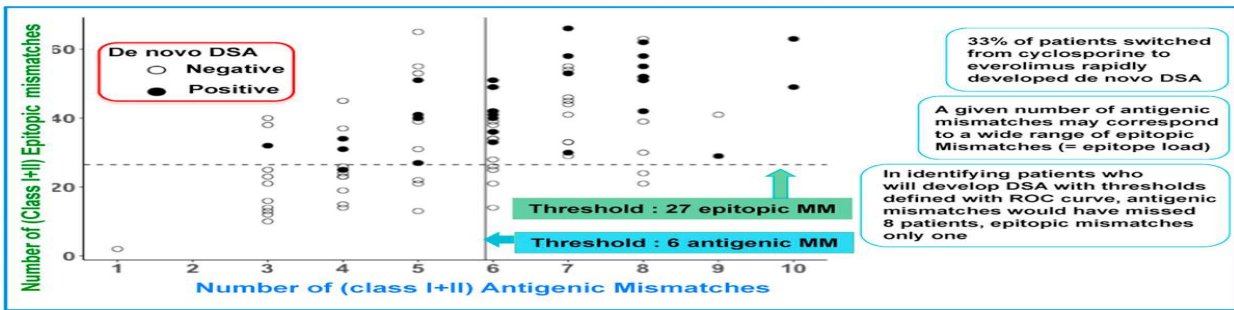
# Epitope assessment reveals kidney transplant recipients at a risk of acute rejection following reduction of immunosuppression

N= 89 patients switched at 3 months posttransplantation from CsA to everolimus. None had DSA either at transplantation or at conversion.

After a mean follow-up of  $83.8 \pm 27.9$  months, 29 patients (32.6%: 25 before and 4 after 12 m post-Tx) developed dnDSAs, mainly against class II antigens.

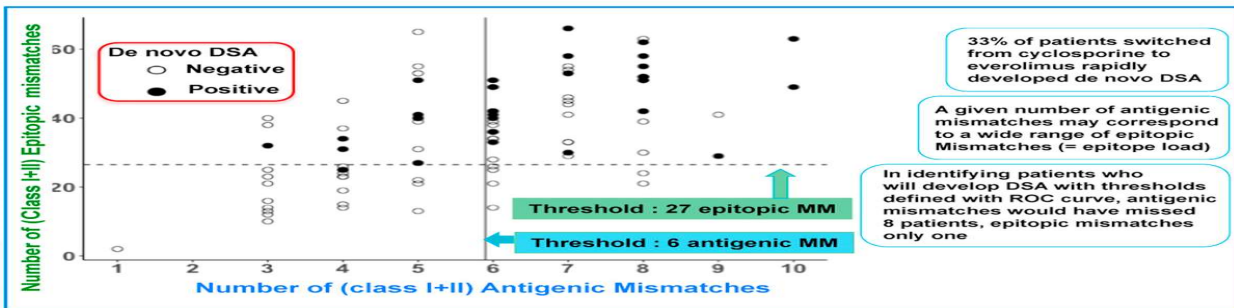
Renaud Snanoudj, et al, KI, 2019

## Epitope load identifies kidney transplant recipients at risk of allosensitization following minimization of immunosuppression



**Conclusion**  
Epitope load is more reliable tool than the mere count of antigenic mismatches to assess HLA incompatibility and identify patients at risk of de novo DSA development, following minimization of immunosuppression

## Epitope load identifies kidney transplant recipients at risk of allosensitization following minimization of immunosuppression



**Conclusion**  
Epitope load is more reliable tool than the mere count of antigenic mismatches to assess HLA incompatibility and identify patients at risk of de novo DSA development, following minimization of immunosuppression

# HLA-DR/DQ eplet mismatch and tacrolimus trough levels predict development of de novo Donor-Specific Antibodies

საკვლევი პოპულაცია 596 თირკმელგადანერგილი

1. HLA-DR/DQ ეპლეტის მიხედვით შეუთავსებლობა კორელირებდა DSA წარმოქმნასთან

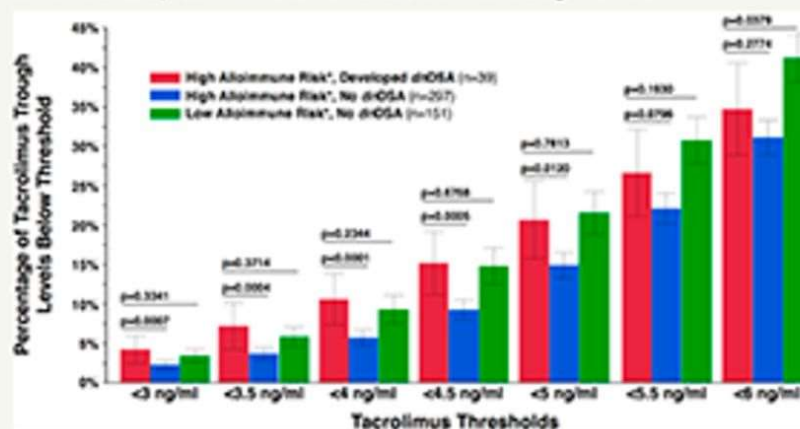
2. ტაკროლიმუსის მინიმალური დონე HLA-DR/DQ ეპლეტის შეუთავსებლობისას < 5 ნგ/მლ არის dnDSA განვითარების მაღალის რისკი

## Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development

### METHODS

- 596 renal transplant recipients
- 50,011 serial tacrolimus trough levels
- HLA-DR/DQ eplet mismatch determined using HLAMatchmaker software
- The frequency of tacrolimus trough levels below a series of thresholds <6 ng/ml and the mean tacrolimus levels prior to dnDSA development were analyzed in the context of HLA-DR/DQ eplet mismatch

**OUTCOME** Risk of *de novo* DSA development was effected by HLA-DR/DQ eplet Mismatch and tacrolimus trough levels



**CONCLUSIONS** HLA-DR/DQ eplet mismatch and tacrolimus trough levels are independent predictors of dnDSA development. Recipients with high HLA alloimmune risk should not target tacrolimus levels <5 ng/ml unless essential and monitoring for dnDSA may be advisable in this setting.

Chris Wiebe et al. JASN 2017;28:3353-3362

© 2017 by American Society of Nephrology

**JASN**  
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY



## DSA გაზმოვის უპირატესობები და ნაკლოვანებები

**უპირატესობა:** ანტისხეულებით ინდუცირებული მოცილების სინდრომის ABMR გამოვლენა, პრეოპერაციული დესენსიბილიზება, ზუსტი ფენოტიპის იდენტიფიცირება და პროგნოზირება; ვალიდურობს აძლიერებს არა მარტო მათი არსებობა, არამედ ტიტრი, კომპლემენტთან (C1q, C3d, C4d) შეკავშირების უნარი და იზოტიპი არსებობა (IgG3).

**ნაკლოვანებები:** პრეტრანსპლანტაციური ტიტრი (MFI) ყოველთვის არ კორელირებს მოცილების რისკთან; in vitro კომპლემენტის გააქტივება შეიძლება არ ასახავდეს in vivo გააქტივების უნარს

# რას წარმოადგენს Donor-derived Cellfree DNA dd-cfDNA?

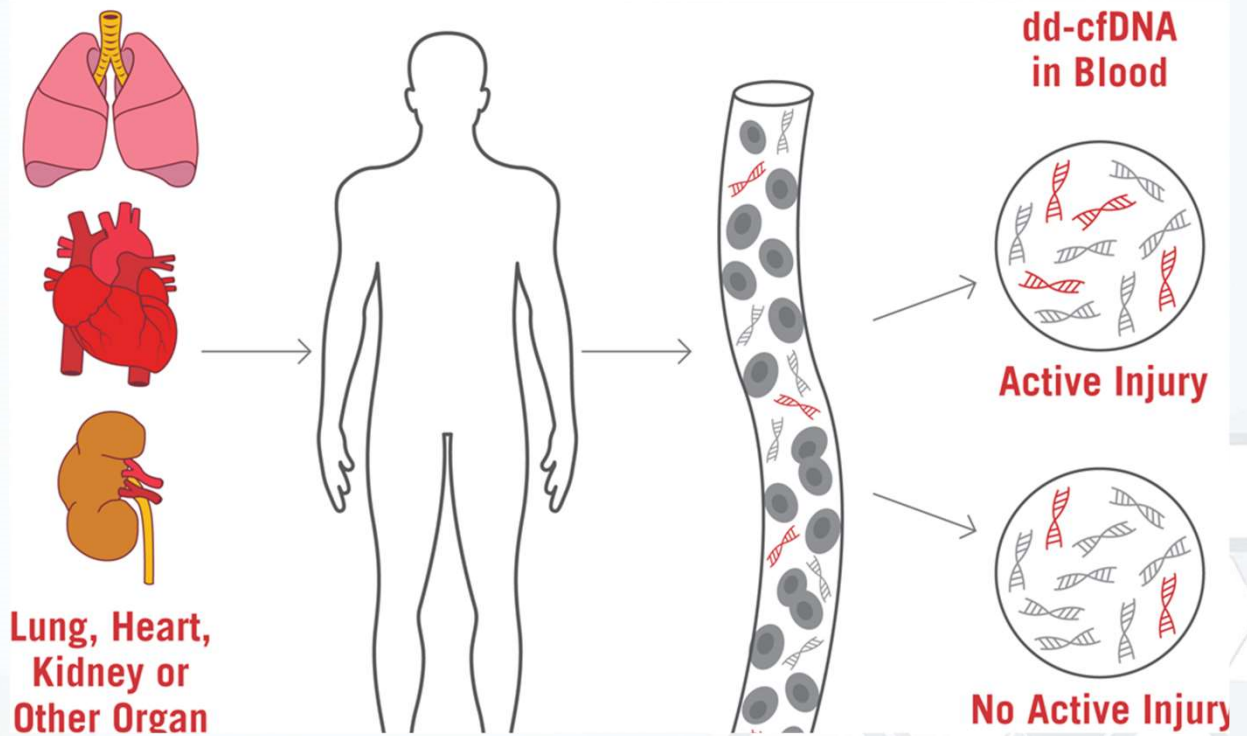
რეციპიენტების სისხლში  
ტრანსპლანტატის დაზიანების  
შედეგად გამოთავისუფლებული  
დონორის ნუკლეოსომებისგან  
ფორმირებული უჯრედგარე დნმ

T ½ - 30-120წთ

ტრანსპლანტაციის შემდეგ - პიკია

2 კვირაში აღწევს საბაზისო  
მინიმუმს

მოცილების სინდრომის  
კლინიკურ გამოვლენაშდე  
რამდენიმე კვირით ადრე  
მატულობს

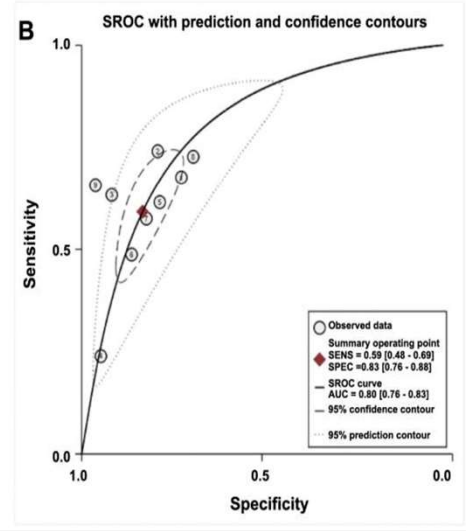
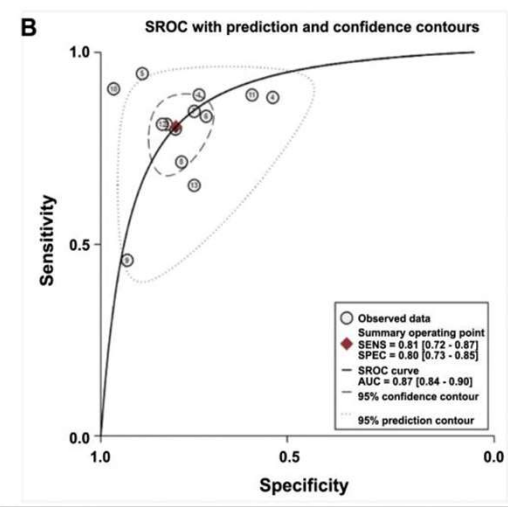
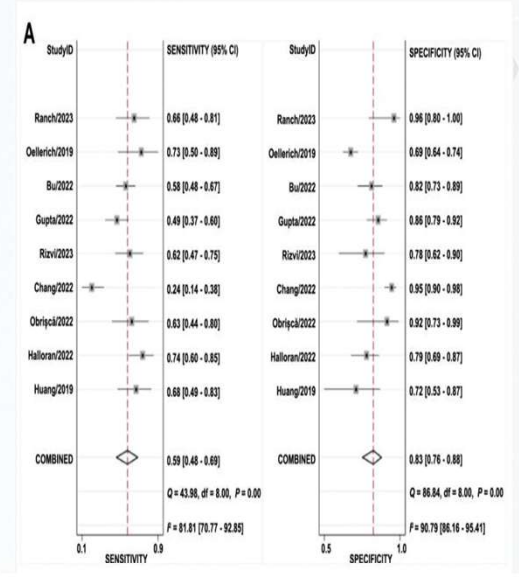
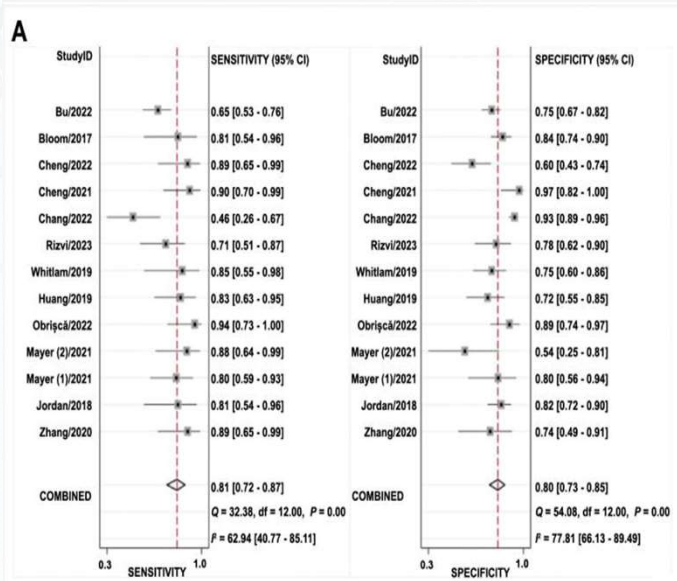


# კლინიკური ვალიდურობა: იმსახურებს „თხევადი ბიოფსიის“ სახელს?

შეიძლება მატულობდეს სხვა მდგომარეობების დროსაც: სეფსის, თმდ, ქირურგიული გართულება, ჰიდრონეფროზი

21 კვლევის მეტანალიზით: შეილება გახდეს ვალიდური ბიომარკერი ABMR დიაგნოსტიკაში...

KOAR study (NCT03326076): ტრანსპლანტის ბიოფსიის აუცილებლობის ჩვენება  
 CanPREVENT AMR study: პრევენცია ABMR ტესტირებისა და იმუნოსუპრესიის პერსონიფიცირების გზით





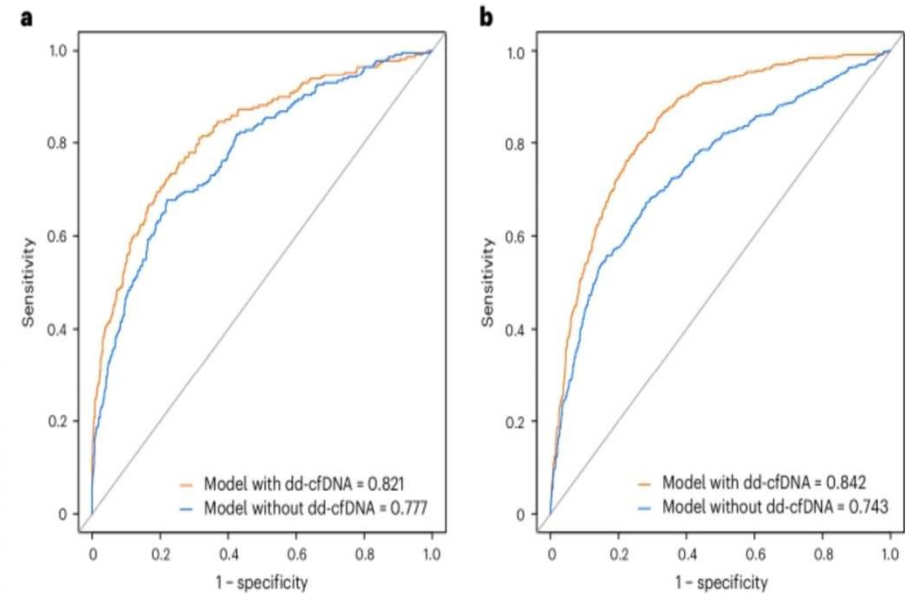
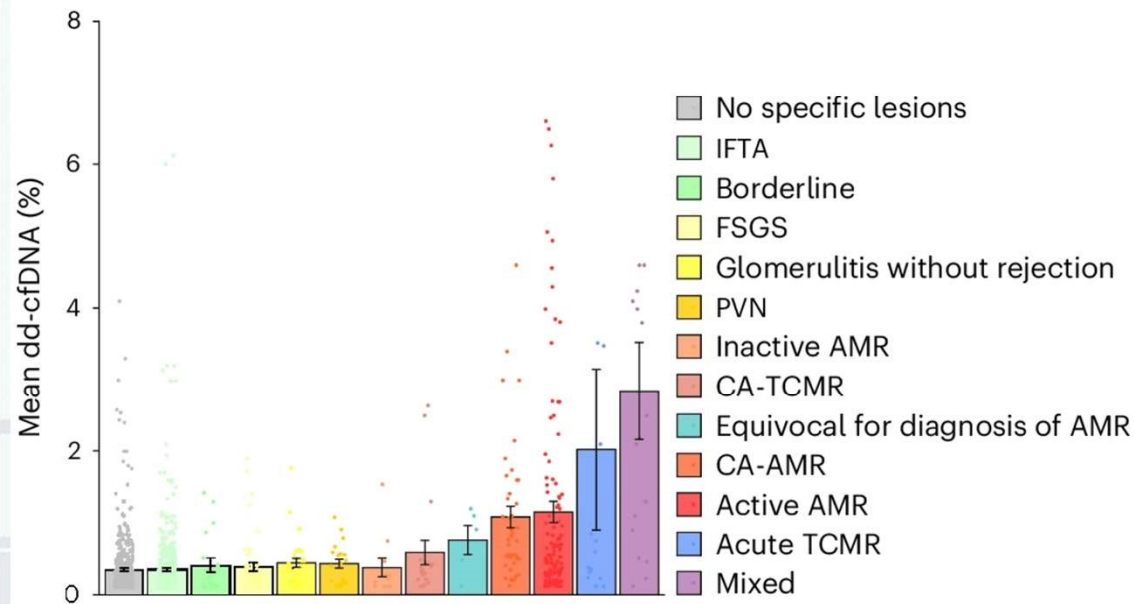
# dd-cfDNA კორელირებს როგორც უჯრედულ ასევე ანტისხეულებით განპირობებულ მოცილებასთან და შერეულ ვარიანტებთანაც

კვლევაში ჩართვა: 2882 რეციპიენტი ამერიკისა და ევროპის 14 ცენტრიდან

dd-cfDNA კორელირებდა ყველა ტიპის მოცილების სინდრომთან ( $P < 0.0001$ )

dd-cfDNA აჩვენა მაღალი პროგნოზული მაჩვენებელი სუბკლინიკური მოცილების პროგნოზირებისთვის

French derivation cohort

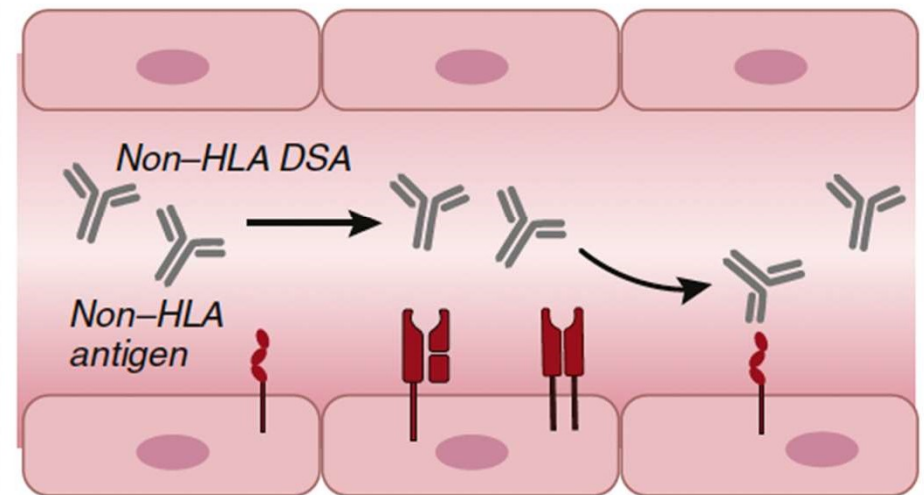


## არა-HLA ანტისხეულების კლინიკური ვალიდურობა

ანტისხეულები, რომლებიც შეიცნობენ ენდოთელიუმის ანტიგენებს, როგორც არის ანგიოტენზინი 2 ტიპი-1 რეცეპტორი (AT1R), ენდოთელინ 1 ტიპი-A რეცეპტორი (ETAR), ენდოთელური უჯრედების საწინააღმდეგო ანტისხეულები, MHC კლასი-1 ჯაჭვი და LG3 ანტისხეულები.


### AT1R ანტისხეულებთან ასოცირებული მოცილება

1. იდენტიფიცირებულია, როგორც კომლემენტ დამოუკიდებელი
2. ანტისხეულებით განპირობებული ვასკულური მოცილება
3. მძიმე მიკროცირკულაციური და არტერიული ანთებით, C4D ნეგატიური კაპილარიტით



# ანტი-AT II type 1 რეცეპტორის საწინააღმდეგო ანტისხეულები იწვევს განსხვავებული ფენოტიპის ABMR

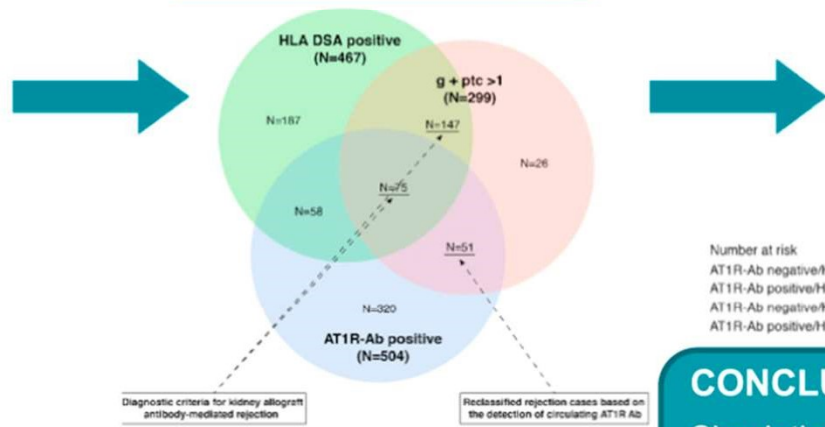
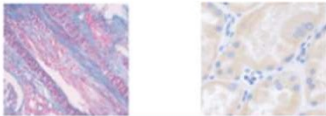
## Non-HLA Agonistic Anti-Angiotensin II Type 1 Receptor Antibodies Induce a Distinctive Phenotype of Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients

**Prospective cohort**  
  
 1845 kidney transplant patients

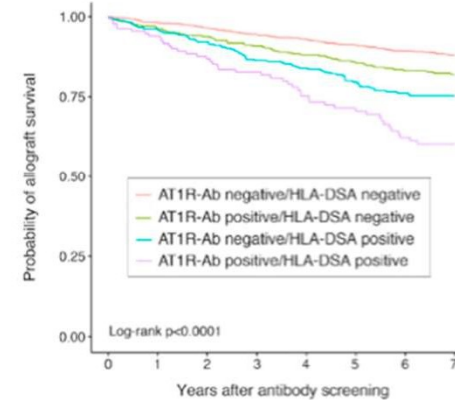
**Allograft evaluation within the 1<sup>st</sup> yr post-tx**

- AT1R Abs
- HLA DSAs
- Graft function
- Graft biopsy

**AT1R Ab-associated C4d-negative vascular rejection**



**Allograft survival**



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
AT1R-Ab negative/HLA-DSA negative	1007	953	915	852	792	740	683	589
AT1R-Ab positive/HLA-DSA negative	371	349	332	303	283	251	236	207
AT1R-Ab negative/HLA-DSA positive	334	311	295	266	241	214	191	145
AT1R-Ab positive/HLA-DSA positive	133	120	105	96	81	70	61	50

### CONCLUSION:

Circulating AT1R Abs associate with a specific kidney allograft rejection phenotype and graft loss, independent of the HLA system.

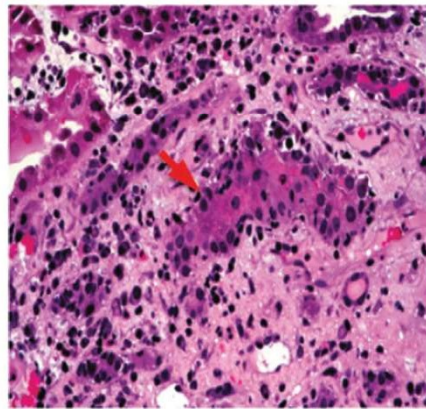
# T-უჯრედული მოცილებისარაინვაზიური დიაგნოსტიკა შარდის შესწავლის საფუძველზე

თირკმელი გვევლინება in vivo  
ფლოუ-ციტომეტრად.

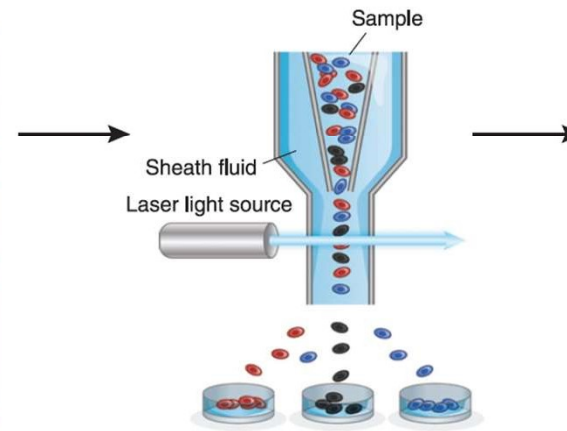
ტუბულურ-ინტერსტიციული  
ნაწილის უჯრედული  
ინფილტრაციისას შარდშიც  
გვევლინება დაზიანებული  
პარენქიმული უჯრედების  
ქვეტიპები.

შესაბამისად შარდში  
უჯრედთა გენური  
პროფილირება საშუალებას  
იძლევა განისაზღვროს  
პარენქიმის დაზიანების ტიპი.

Acute rejection



Cell sorting by kidney tubules



Urine with graft-infiltrating cells  
and kidney parenchymal cells

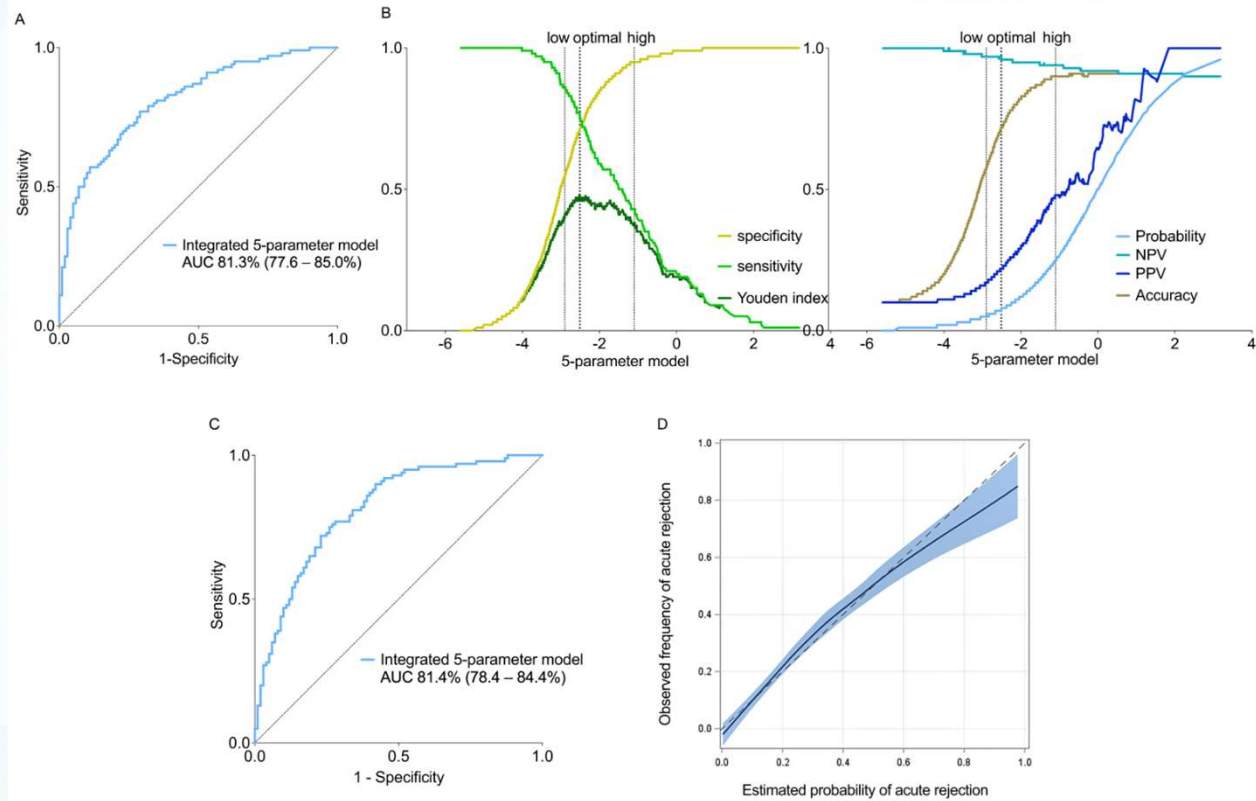


# შარდში CXCL9 CXCL10 ქემოკინების არსებობა კორელირებს უჯრედულ მოცილებასთან

მასალა: 622 რეციპინეტის 1559 შარდის მასალა 2013-2019 გარე კონტროლი - 986 ბიოსიით შემოწმებული შარდის ანალიზი

შარდის ანალიზის პასუხები ინტეგრირებული იყო სხვა მაჩვენებლებთან

დასკვნა: ინტეგრირებული მოდელი თავიდან აგვაცილებინებს 59 ბიოფსიას 100-დან

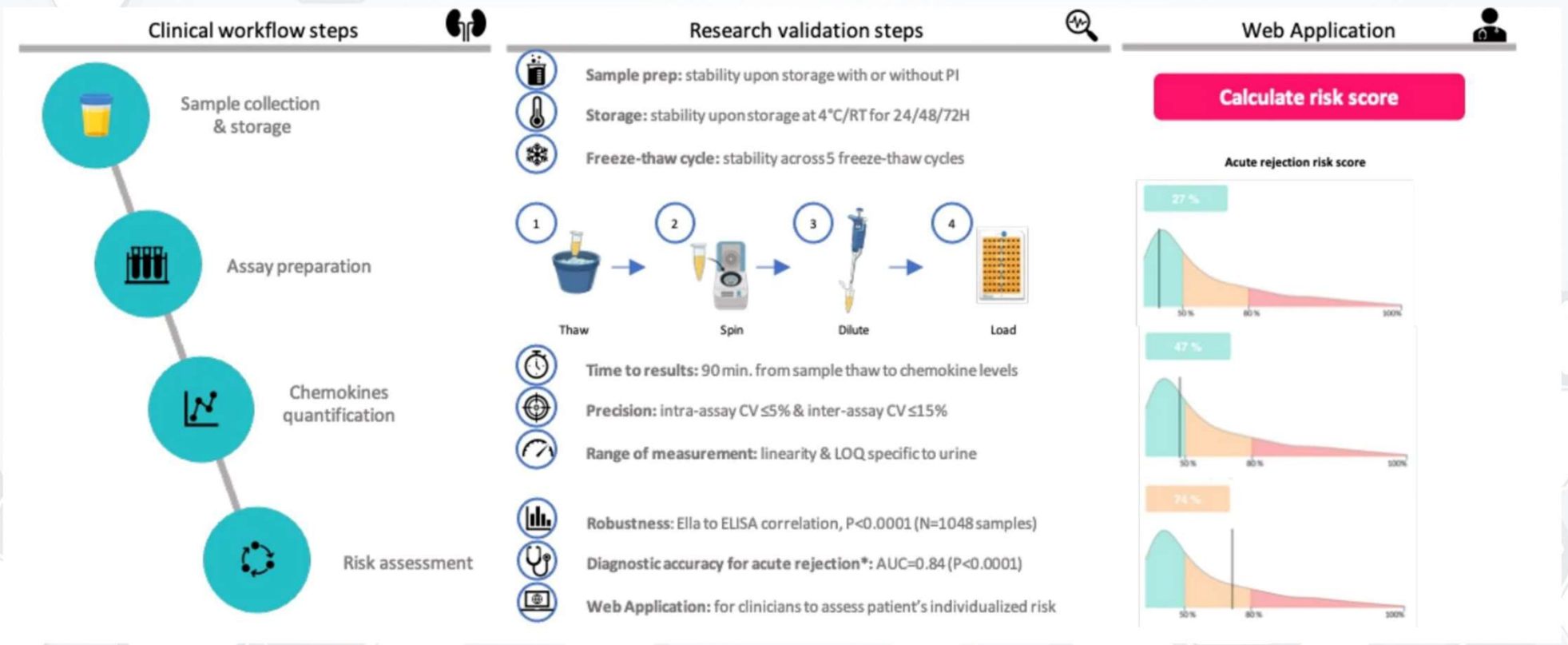


# შარდში CXCL9 და CXCL10 ქემოკინების კლინიკური ვალიდურობა

CXCL9 (NPV 99%) და CXCL10 - ასოცირებული იყო უჯრედულ მოცილებასთან TCMR  
 CXCL10 – ABMR (NPV 87%)

ჰეტეროგენურის: მაღალია BK ვირუსი, საშარდე გზების ინფექცია

არ აკმაყოფილებს კლინიკურ ვალიდაციას





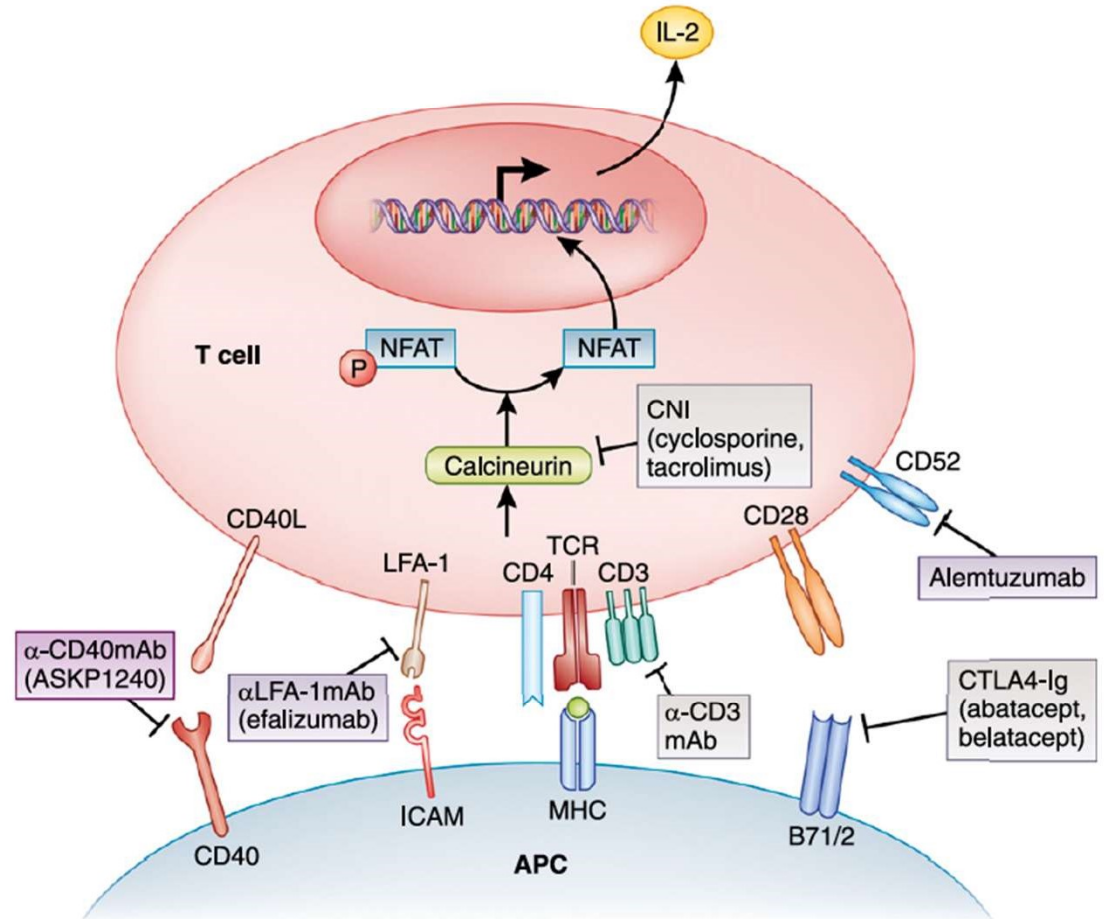
# **პოსტრანსპლანტაციური მედიკამენტების სპექტრი**

## მედიკამენტები მიმართული სიგნალი-1 და სიგნალი-2 წინააღმდეგ

ბირთვული ფაქტორის NF  
დეფოსფორილირება  
კალცინევრინის მეშვეობით

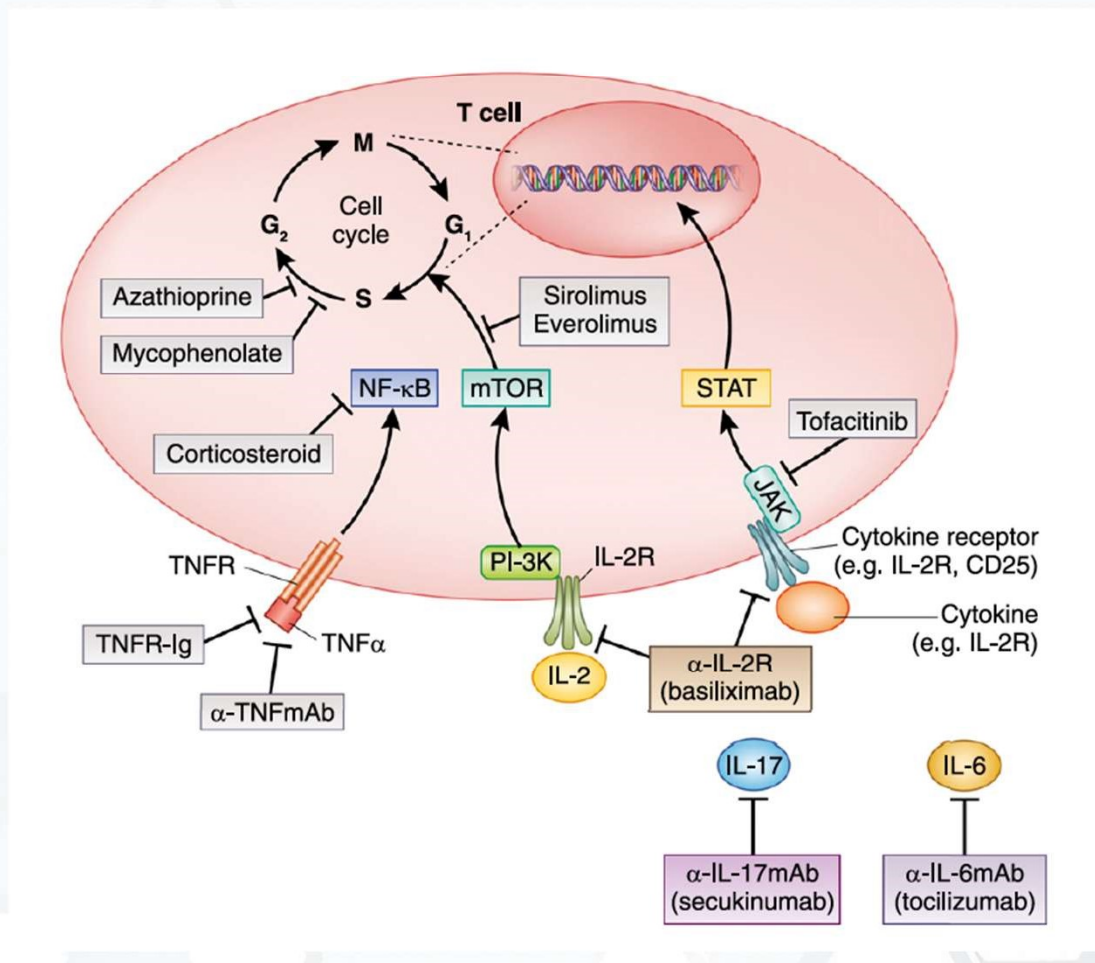
კალცინევრინის ინჰიბიტორები:

- ციკლოსპორინი
- ტაკროლიმუსი
- ვოკლოსპორინი

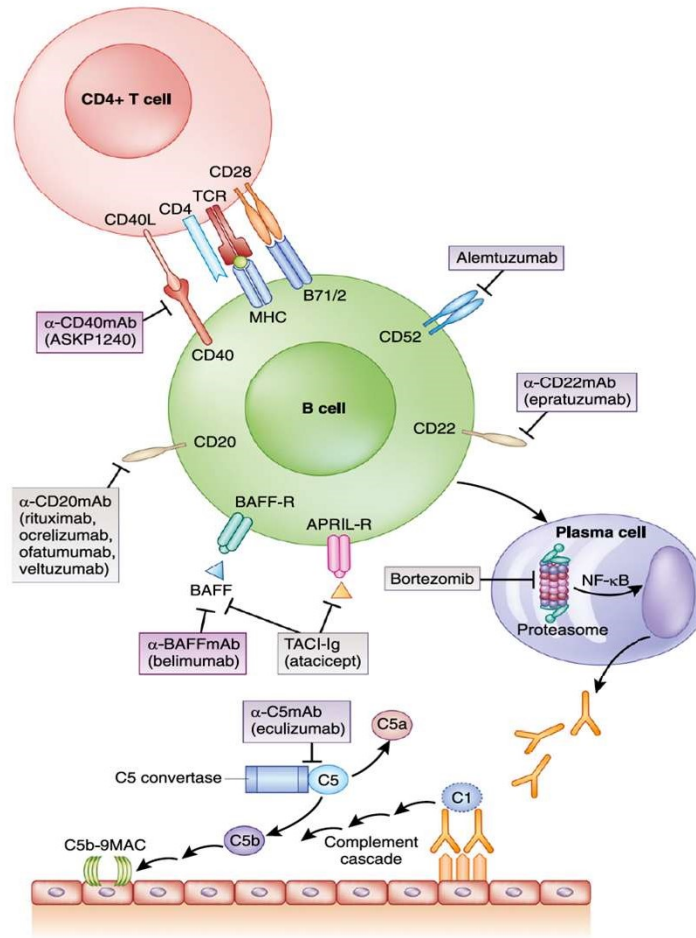




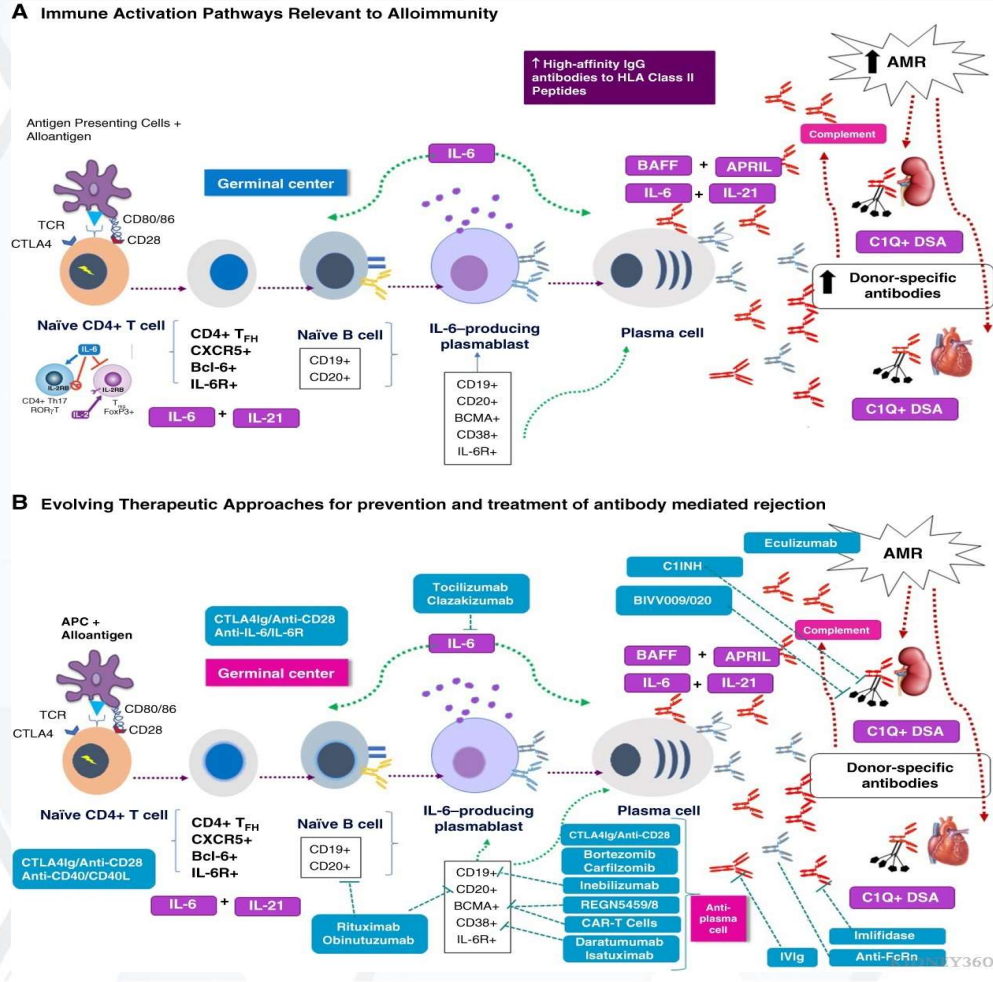
# მედიკამენტები მიმართული სიგნალი-3 და T-უჯრედების პროლიფერაციის წინააღმდეგ



# მკურნალობა მიმართული T/B უჯრედული ურთიერთქმედების, პლაზმური უჯრედებისა და კომპლემენტის დასათრგუნად

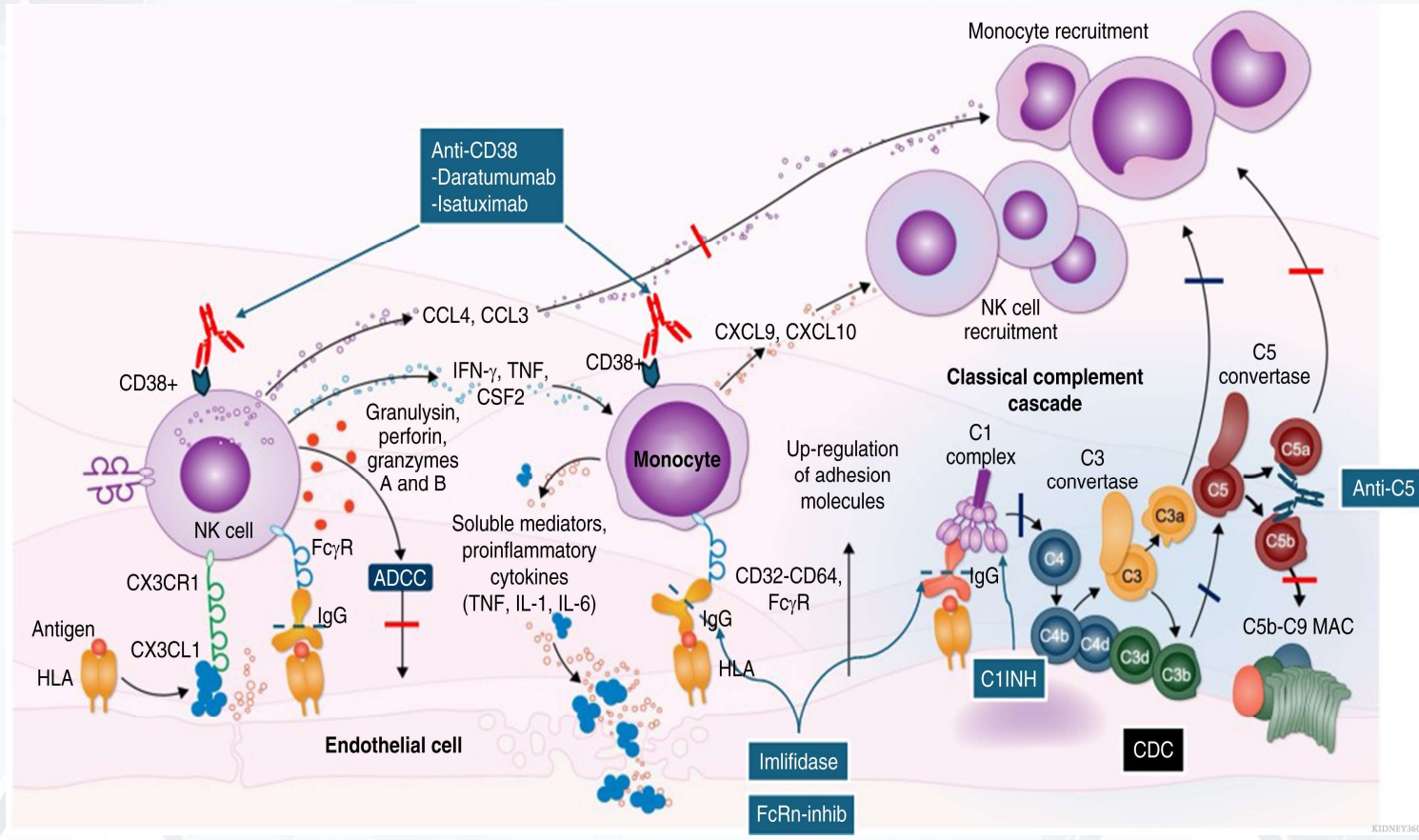


# იმუნური სისტემის გააქტივების გზები და მნიშვნელოვანი ციტოკინები ალოიმუნურობის ჩამოსაყალიბებლად და მათი შესაბამისი დათრგუნვის თერაპიული საშუალებები ABMR სამკურნალოდ



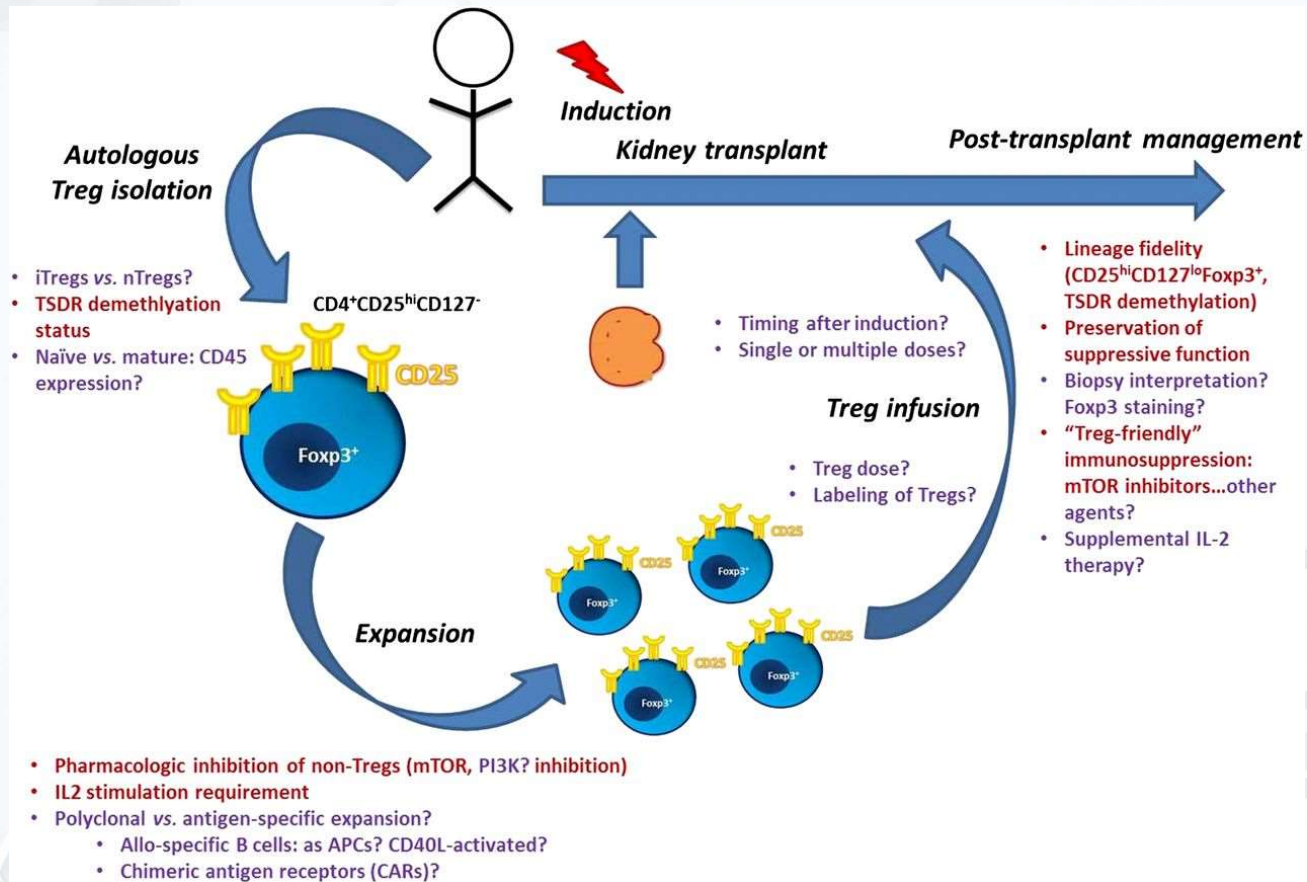
Vo, Ashley; Ammerman, Noriko; Jordan, Stanley C. Kidney3605(8):1207-1225, August 2024. doi: 10.34067/KID.0000000000000509

# ენდოთელური უჯრედების დაზიანება ABMR დროს: ანტისხეულებისა და კომპლემენტის ციტოტოქსიურობის მნიშვნელოვანი როლი



# T-მარეგულირებელი უჯრედებით მანიპულირება და იმუნური ტოლერანტობის მიღწევა

Overview of adoptive Treg therapy in transplantation and key immunologic questions.





# გზადლობთ ყურადღებისთვის