

თირკმლის ტრანსპლანტატის
ქრონიკული დაზიანების
იმუნოლოგიური და
არაიმუნოლოგიური მიზეზები:
დიაგნოსტიკისა და მართვის
თავისებურებები

(ნ.სარიშვილი)

15.12.2024



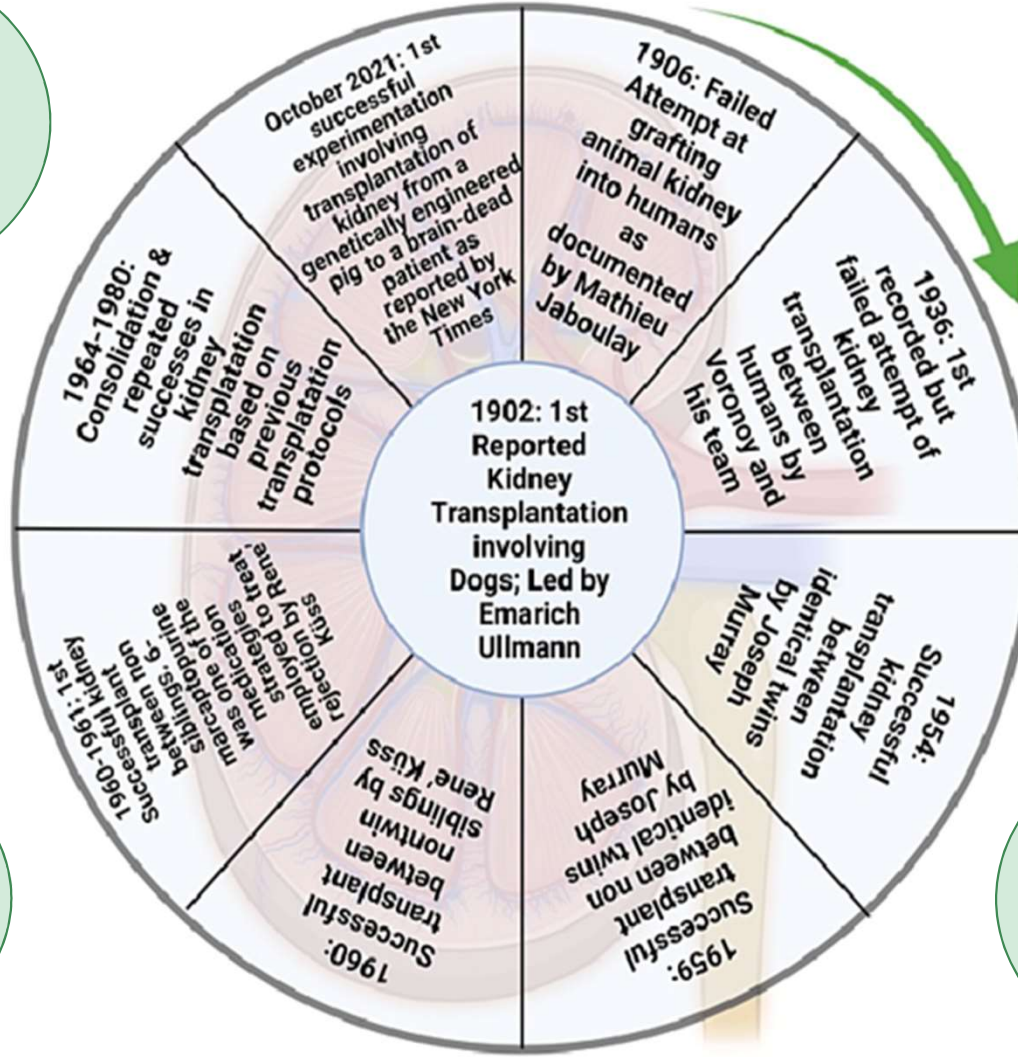
საქართველოს დნტ კავშირი
DNT UNION OF GEORGIA



ახალი
თერაპიული
მიდგომები

ახალი
იმუნოსუპრესიული
მედიკამენტები

რეციპიენტის
იმუნური
რისკის
შეფასება

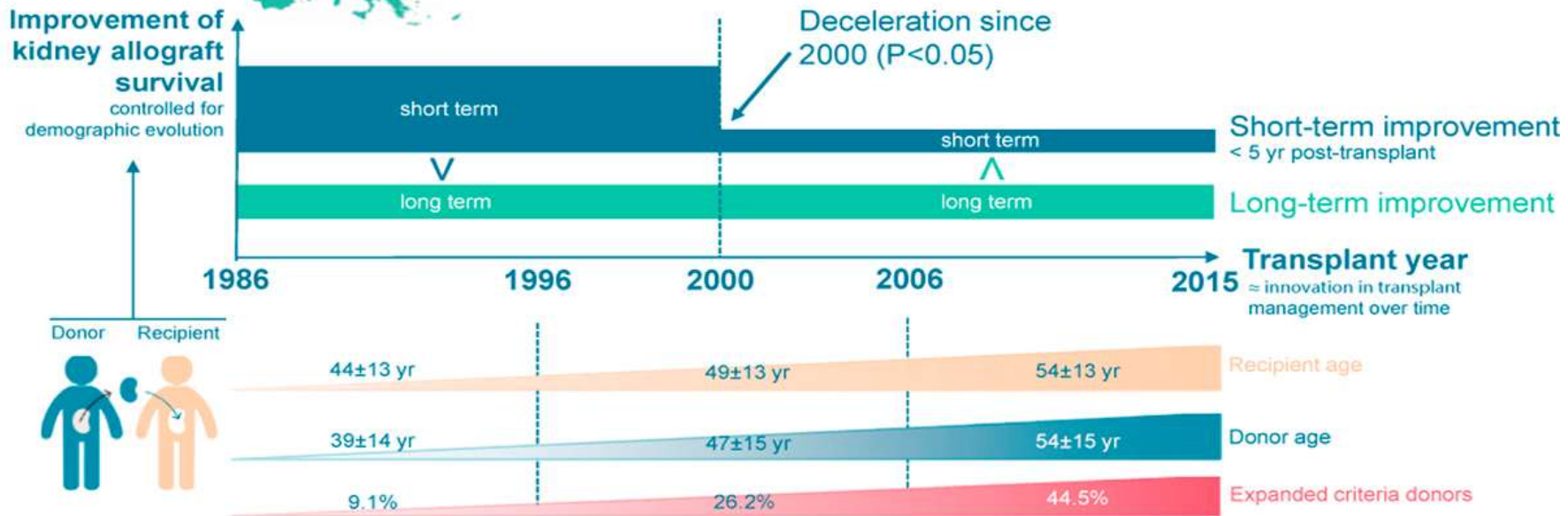
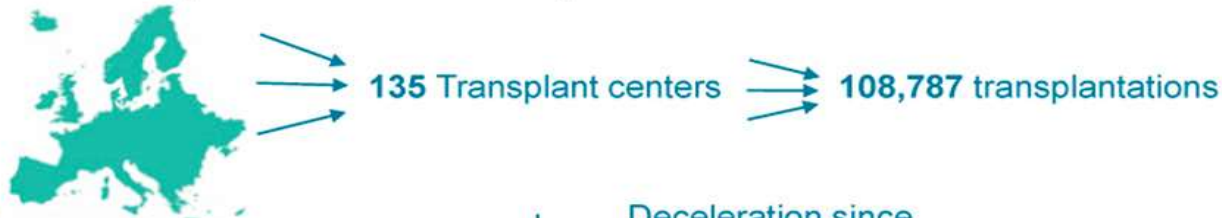


იშემიურ
პერფუზიული
დაზიანების
შემცირება

CNI
ტოქსიურობის
/ზემოქმედების
მინიმუმამდე
შემცირება

De- novo თუ
მორეციდივი
დაავადების
ამოცნობა

Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015



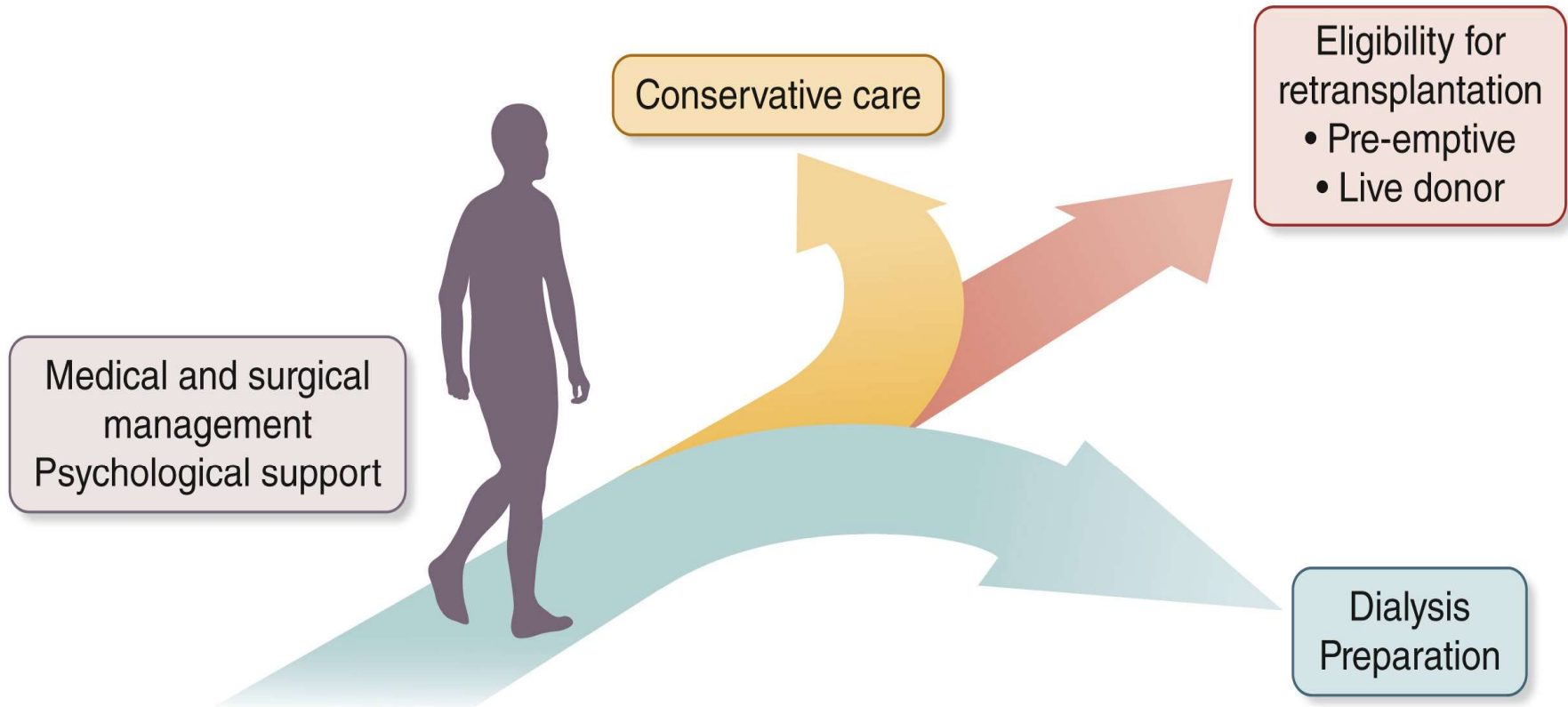
Conclusion

- Short-term improvement of kidney graft survival decelerated significantly since 2000
- Long-term improvement of kidney graft survival remained stable over the past 30 years



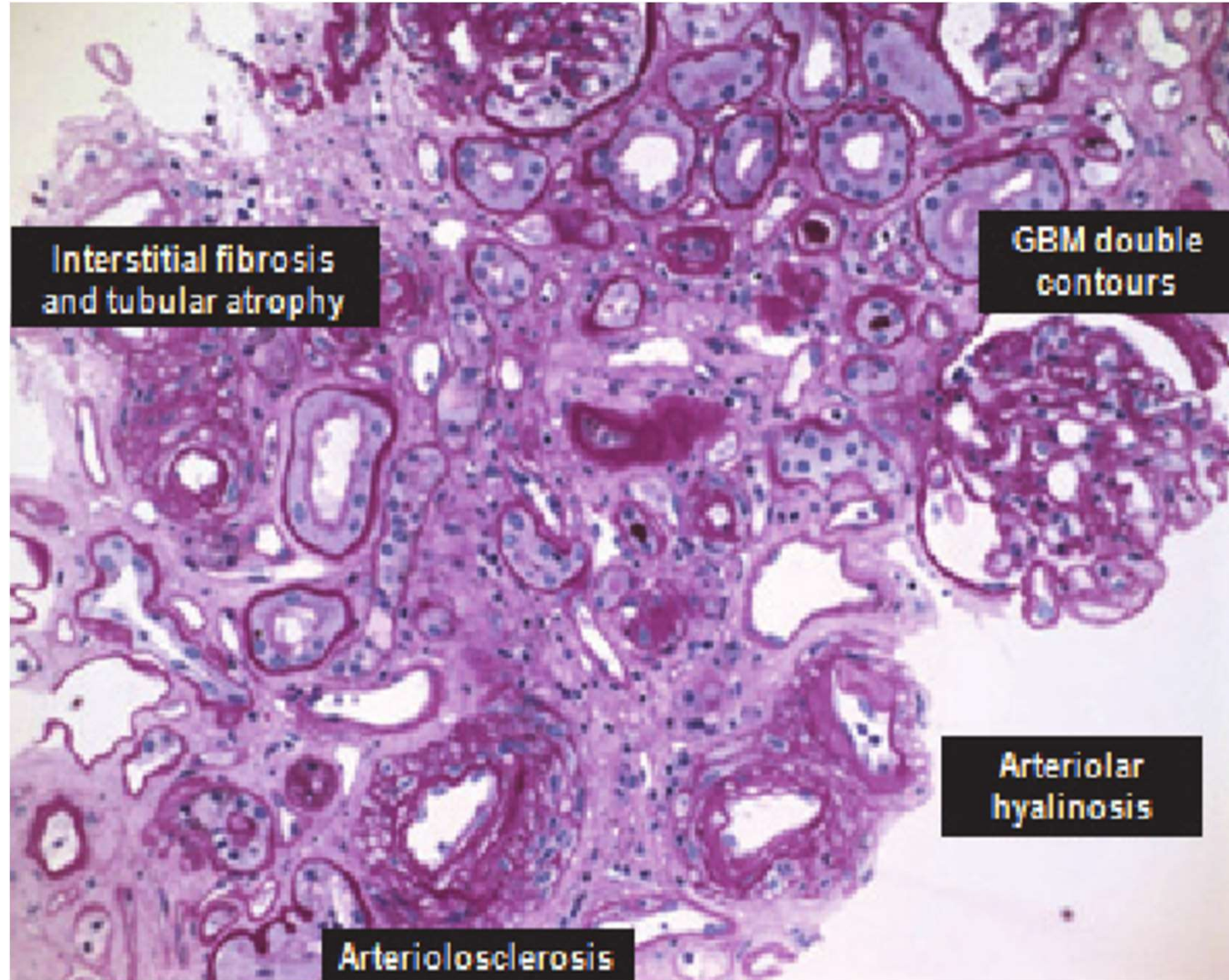
OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY

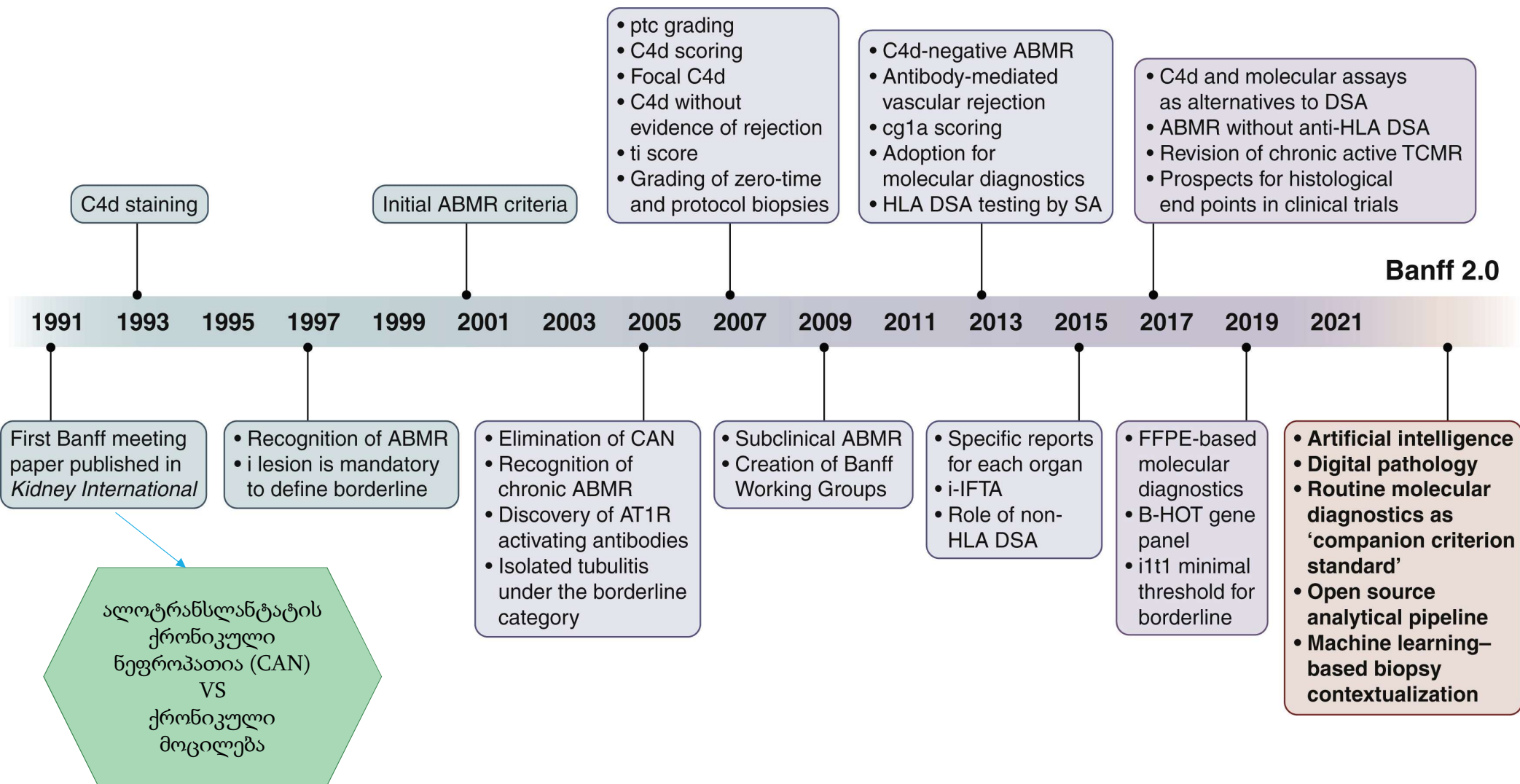
The kidney transplant recipient in transition



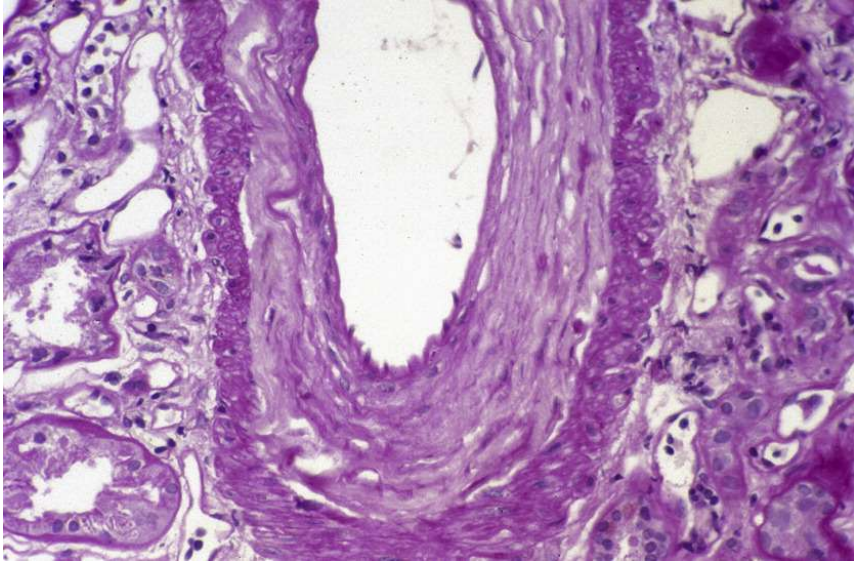
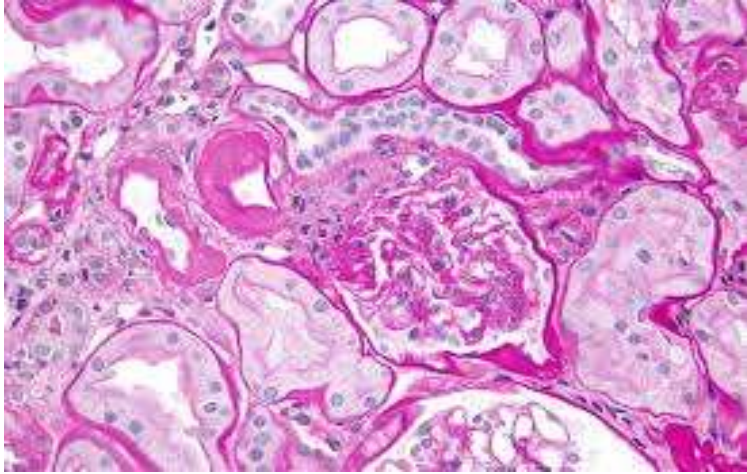
რა არის თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული
დაზიანება ?

თირკმლის
ტრანსპლანტატის
ქრონიკული დაზიანდება-
ეს არის ჰისტო-
მორფოლოგიური
მახასიათებლების აღწერა
ტრანსპლანტატში, ვიდრე
სპეციფიკური დაავადება,
რომელიც ვლინდება
ქრონიკული
ინტერსტიციული
ფიბროზით და
ტუბულების ატროფიით
თირკმლის
ტრანსპლანტატში

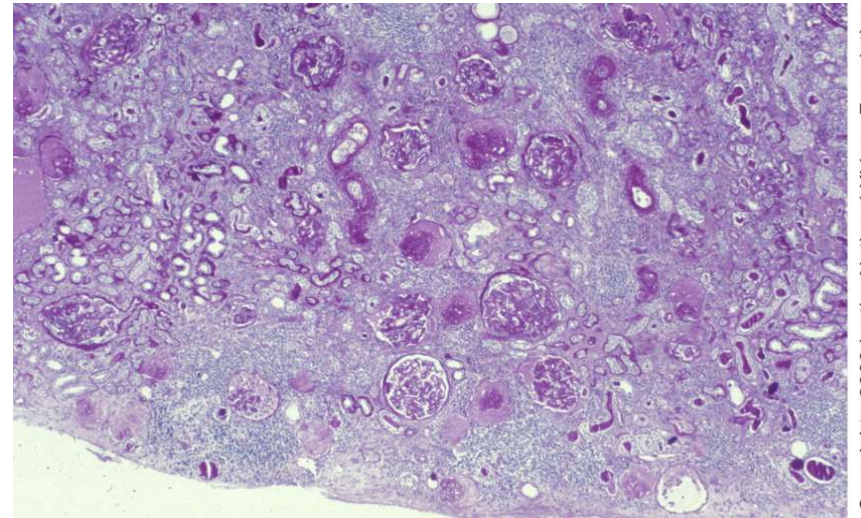




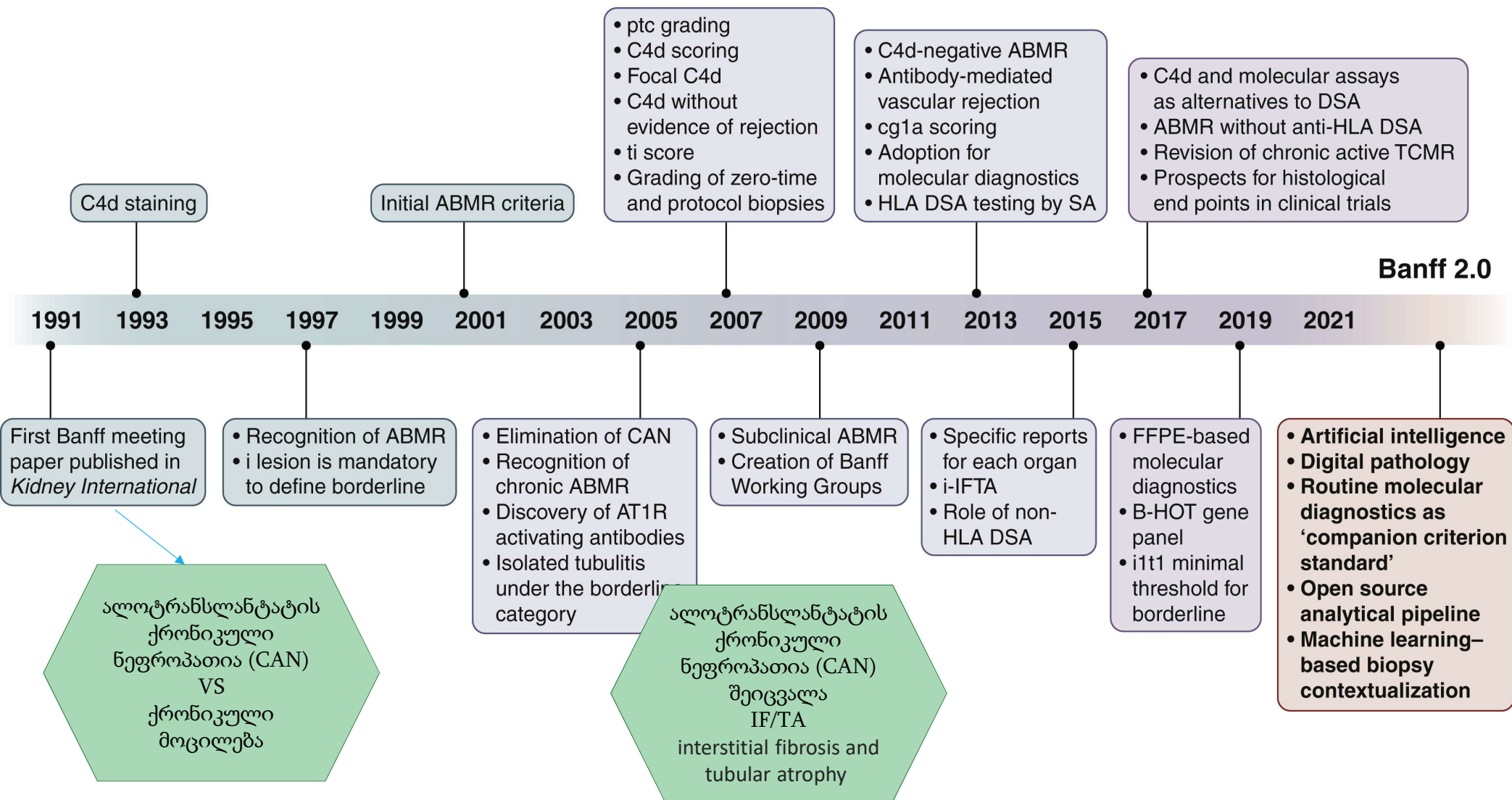
ალოგრაფტის ქრონიკული ნეფროპათია (Chronic allograft nephropathy) არ არის კონკრეტული დაავადება, ეს არის ტრანსპლანტატის პარენქიმის, არასპეციფიკური ნაწიბურის პათო-მორფოლოგიური აღწერა.



Copyright ©2003 by the National Kidney Foundation



Copyright ©2003 by the National Kidney Foundation



რა არის თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანება (chronic kidney allograft disease (CKaD)?
თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანება (თტქდ /CKaD) აერთიანებს, გლობალურად დაზიანების ყველა ფორმას, ეტიოლოგიური (იმუნური თუ არაიმუნური)ფაქტორის მიუხედავად.
ამასთან ტერმინის მსგავსება თქდ-სთან ხელს უწყობს თტქდ არსის გაგებას, რომ ეს არის ქრონიკული, პროგრესირებადი, მულტიფაქტორული დაავადება, რომელიც მოითხოვს სპეციფიკურ მიდგომას ნეფროპროტექტორული სტრატეგიებით.

IF/TA-ს შეფასება

- I ხარისხი -

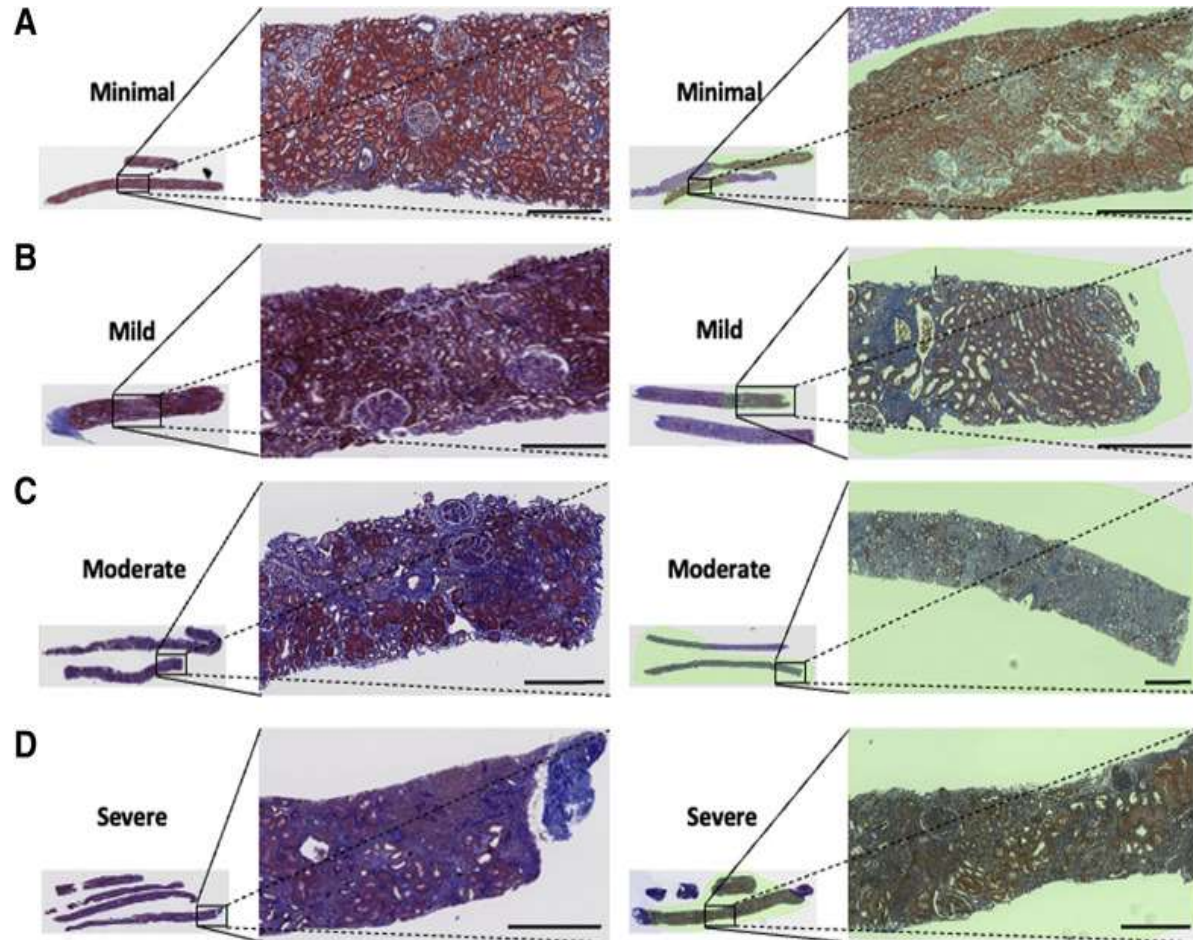
ინტერსტიციუმის მსუბუქი ფიბროზი და მილაკების მსუბუქი ატროფია

- II ხარისხი - ზომიერი

ინტერსტიციული ფიბროზი და ზომიერი მილაკოვანი ატროფია

- III ხარისხი - მძიმე

ინტერსტიციული ფიბროზი და მილაკოვანი ატროფია



IFTA Foci Density As A Predictor of Death Censored Allograft Failure

KIDNEY360[®]

Accessing Our World From Every Angle



Kidney Transplant Recipients
n=835



2000-2013



5-year Surveillance Kidney Biopsy and Subsequent F/U



Banff *ci* Score (Interstitial Fibrosis), % IFTA* and IFTA Foci Density

* IFTA, Interstitial Fibrosis Tubular Atrophy

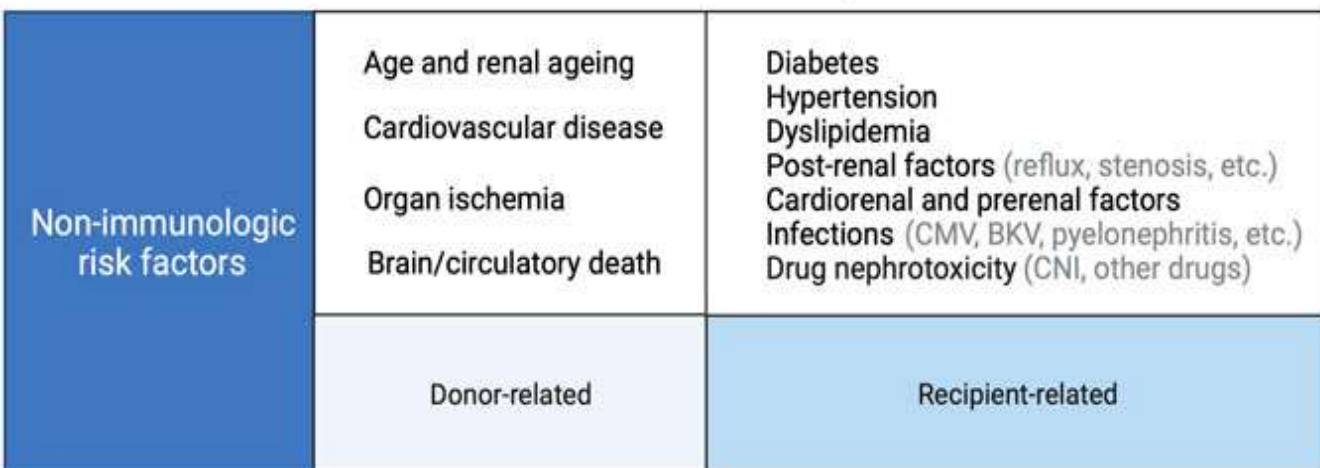
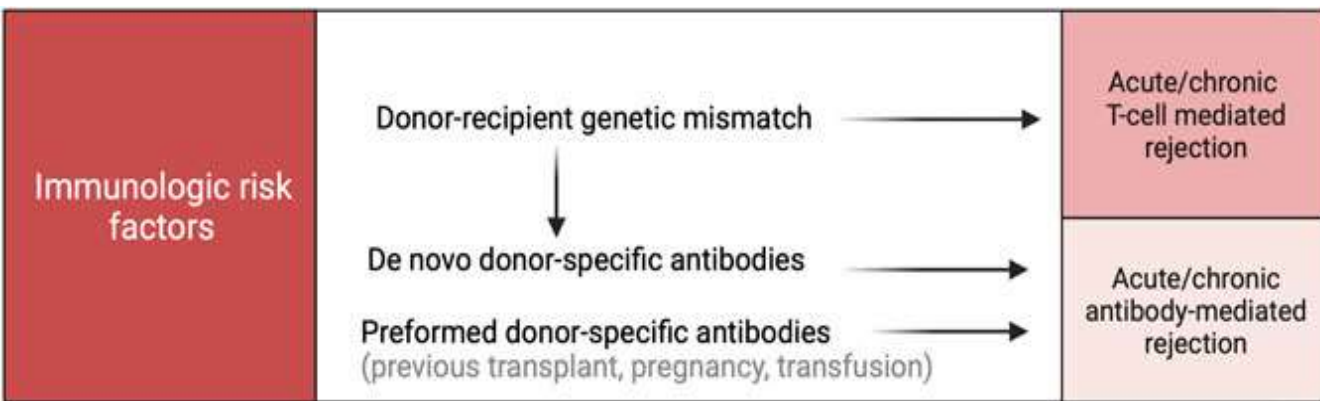
Reference		Death-censored allograft failures n=58	Correlation with allograft failure <i>after adjusting</i> for other Banff scores or clinical variables
0.7	Banff <i>ci</i> score ($p < 0.0001$)	1.5	Banff <i>ci</i> score did not correlate with allograft failure
7.0	% IFTA ($p < 0.0001$)	22.2	Higher % IFTA ($p < 0.0001$) HR 1.56
0.4	IFTA foci density mm^2 ($p < 0.0001$)	1.3	Higher IFTA foci density ($p < 0.0001$) HR 2.34
0.891	Model using just % IFTA and IFTA foci density without clinical characteristics correlated with allograft failure <i>c-statistic</i>		

All but 4 allograft failures by 10 years had biopsies in the top quartile of either % IFTA or IFTA foci density at 5 years

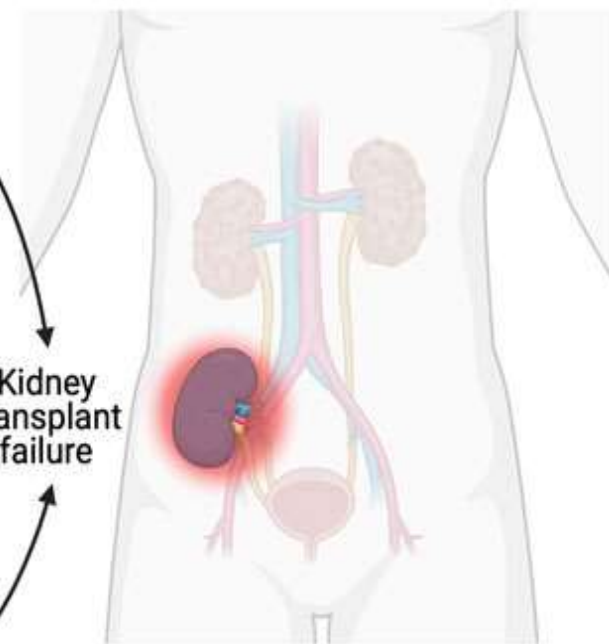
Conclusions: Morphometric characterization of IFTA foci density is a strong predictor of death censored allograft failure not captured in current Banff classification for grading of kidney fibrosis.

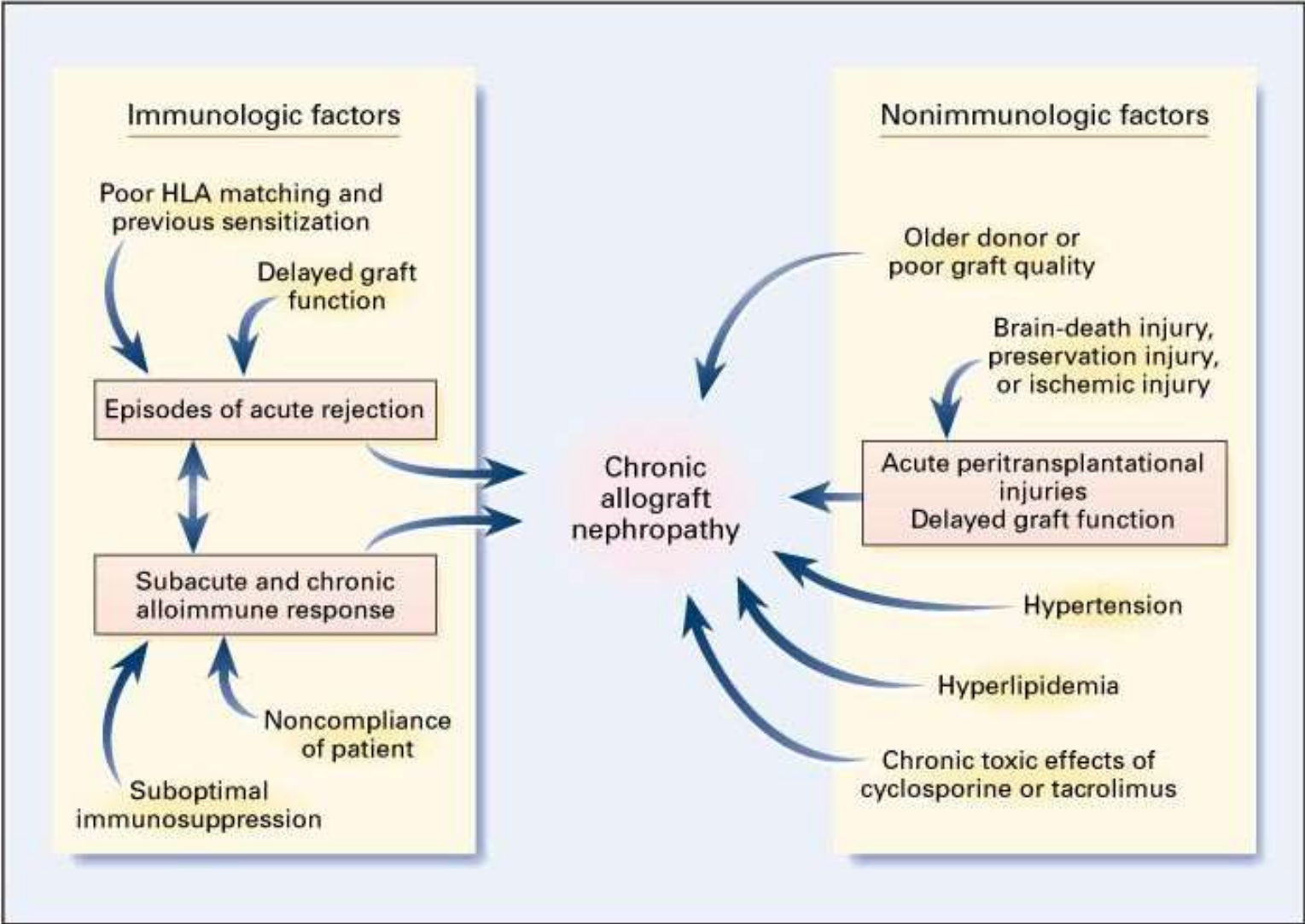
Aleksandar Denic, Andrew D. Rule, Walter D. Park, et al. *IFTA Foci Density: An Unrecognized Highly Prognostic Measurement of Fibrosis in Kidney Transplant Biopsies*. *Kidney 360*. DOI:10.34067/KID.0000000000000514

Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FASN



Kidney transplant failure





თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების და უკმარისობის რისკ-ფაქტორები:

დონორის არაიმუნური რისკები

გვამური დონაცია vs ცოცხალი დონაცია

ავტონომიური შტორმი, ინოტროპების გამოყენება, დონორის თირკმლის უკმარისობა

DCD vs დონაცია თავის ტვინის სიკვდილის შემდეგ.

დონორის ხარისხი: ხანდაზმული ასაკი, ქალი, ჰიპერტენზია, შ/დ , სისხლძარღვთა დაავადებები.

იშემია-რეპერფუზია (პერფუზია და ტრანსპორტირება)

ორგანოს გახანგრძლივებული იშემია (თბილი და ცივი იშემიის დრო)

მწვავე მილაკოვანი ნეკროზი (ბიოფსიით დადასტურებული) და ტრანსპლანტატის დაგვაინეული ფუნქცია.

ალოიმუნური ფაქტორები

რეციპიენტის ახალგაზრდა ასაკი

რასა, ეთნიკურობა, განსხვავებული სოციო -ეკომომიკური გარემო

მედიკამენტების ცვალებადი დონე სისხლში

რეციპიენტი გენეტიკური ალოიმუნური და ანტებითი პასუხი

ჰისტოშეუტავსებლობა

რეციპიენტის სენსიბილიზაცია(panel reactive antibodies, cPRA) or donor specific antibodies DSA)

მწვავე მოცილება -მძიმე, სტეროიდ რეზისტენტული, სისხლძარღვოვანი, ანტისხეულებით განპირობებული

სუბკლინიკური მოცილება ქრონიკული T უჯრედული, ,გვიან de novo წარმოქმნილი anti-HLA antibody (donor-specific antibodies) და ქრონიკული ანტისხეულებით განპირობებული მოცილება ტრანსპლანტ გლომერულოპათიასთან ერთად

არასრული თერაპია

რეციპიენტის არაიმუნური რისკები და მიზეზები

ქალი, სიმსუქნე

ორგანოს ზომის შეუსაბამობა(განასაკუთრებით პედიატრიულ პოპულაციაში)

აღმავალი საშარდე გზების ინფექცია და ტრანსპლანტატის პიელონეფრიტი

ტრანსპლანტატის შარდსაწვეთის ობსტრუქცია

Polyoma (BK) ნეფროპათია

CNI ნეფროტოქსიურობა

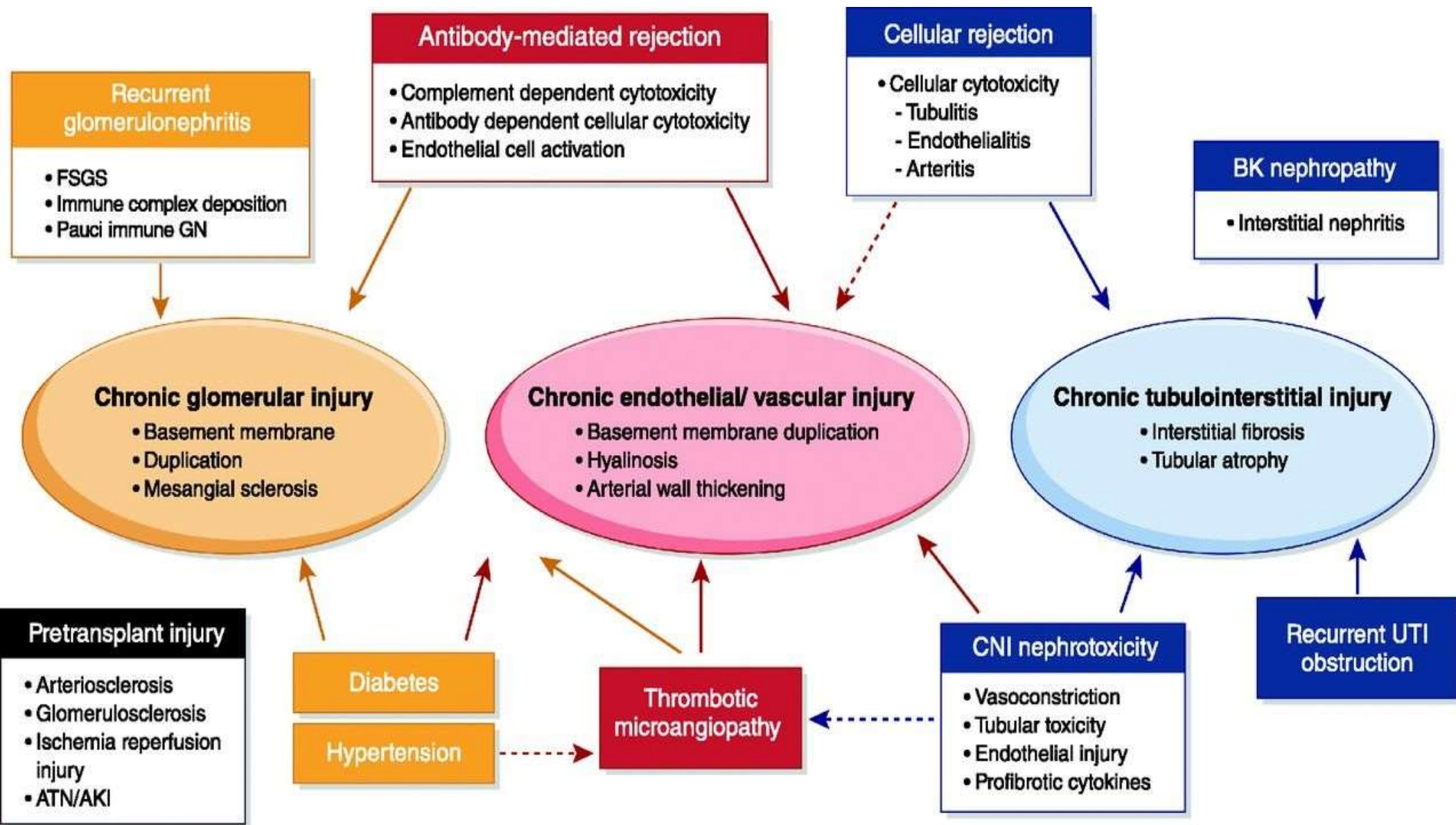
თირკმლის მორეციდივე დაავადება ან de novo გლომერულონეფრიტი

რეციპიენტის ჰიპერტენზია, ჰიპერლიპიდემია, მოწევა, პროტეინურია

არსებული და ტრანსპლანტაციის შემდეგ განვითარებული შაქრიანი დიაბეტი

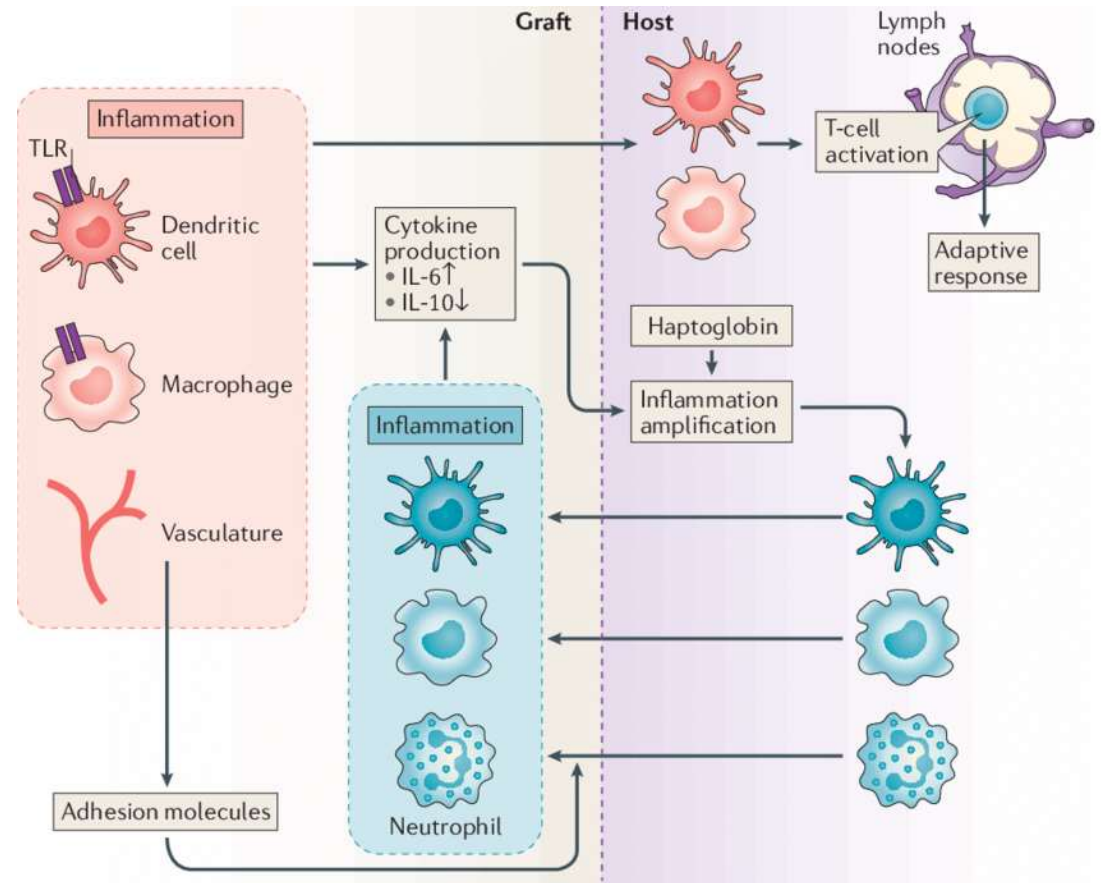
თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანება
(chronic kidney allograft disease (CKaD) დაზიანების თეორიები:

- ანთებითი ციტოკინები
- ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები და ჰიპერფილტრაცია
- ქრონიკული ანთები პროცესის განგრძობითობა
- ეპითელურ-მეზანქიური ტრანზიით ინდუცირებული ფიბროზი
- დონორის ასაკი და რეპლიკატური (განმეორებით) სიბერე.
- ქრონიკული იშემია და ანგიორეგრესია
- ორგანოს შიდა სტრუქტურის შეცვლა და უკმარისობა.

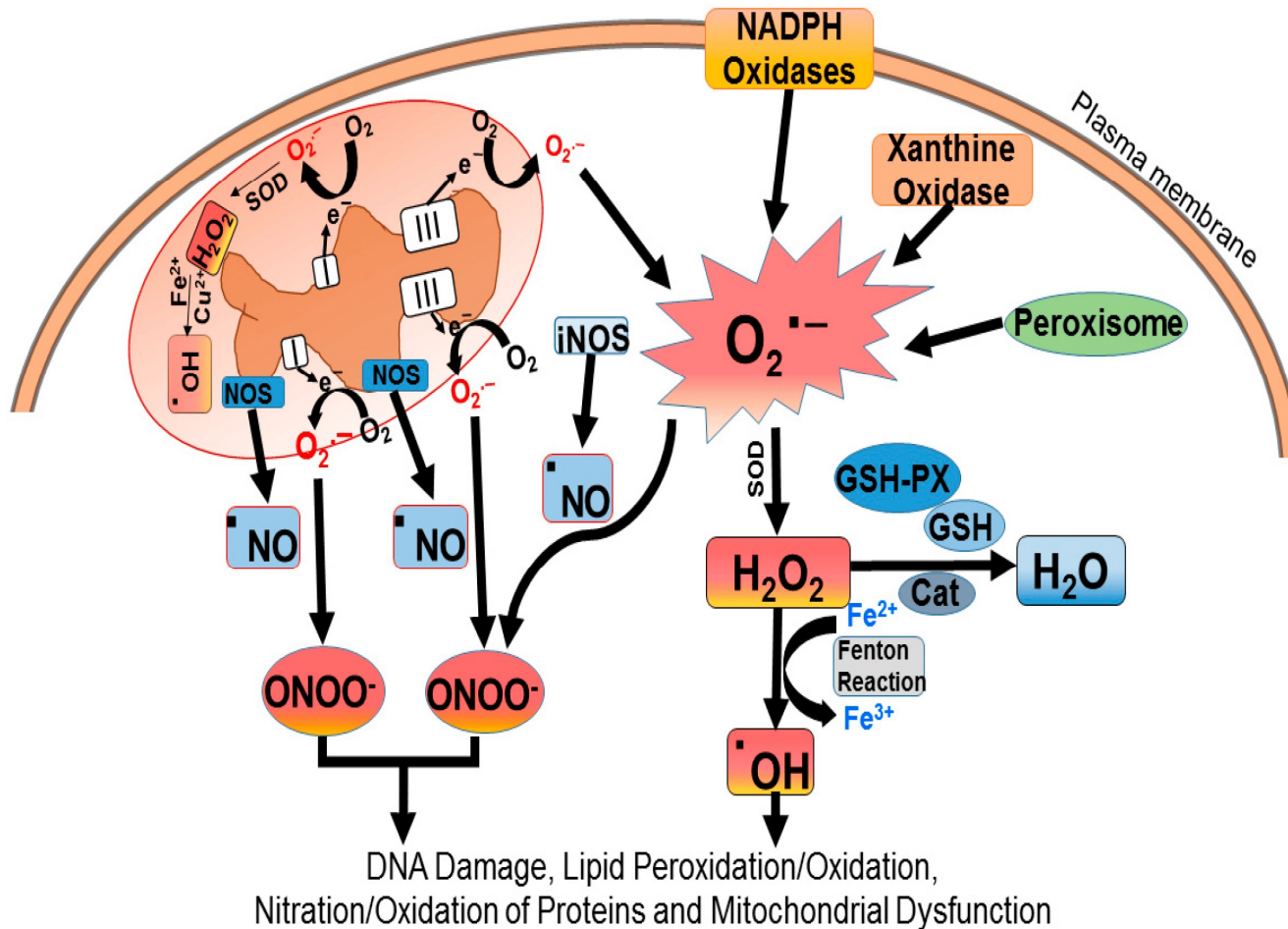


ანთებითი ციტოკინები

- ქსოვილის მწვავე და განმეორებითი დაზიანება
- ციტოკინის ჭარბი გამომუშავება
- ციტოკინებს და ქიმიოკინებს შეუძლიათ ანთებითი უჯრედების რეკრუტირება, გააქტიურება და ტრანსპორტირება
- VEGF, endothelin-1, plasminogen-activating factor-1, MCP-1, PDGF-A and B, RANTES, BMP 7, hepatocyte growth factor, CTGF, glycation end-products აპრეგულაცია და ცვლილებები
- ინტერსტიციუმისა და სისხლძარღვების ფიბროზი

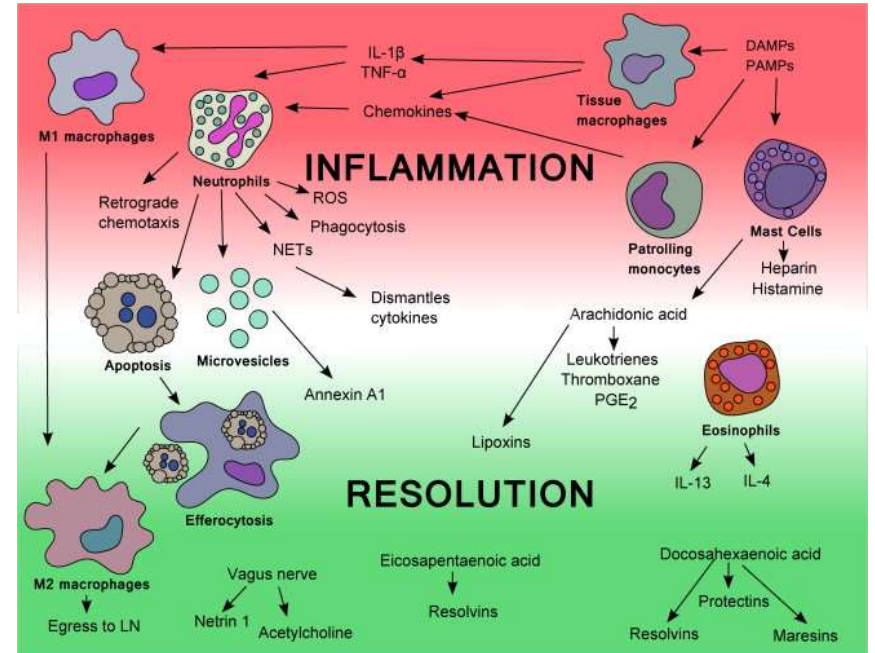
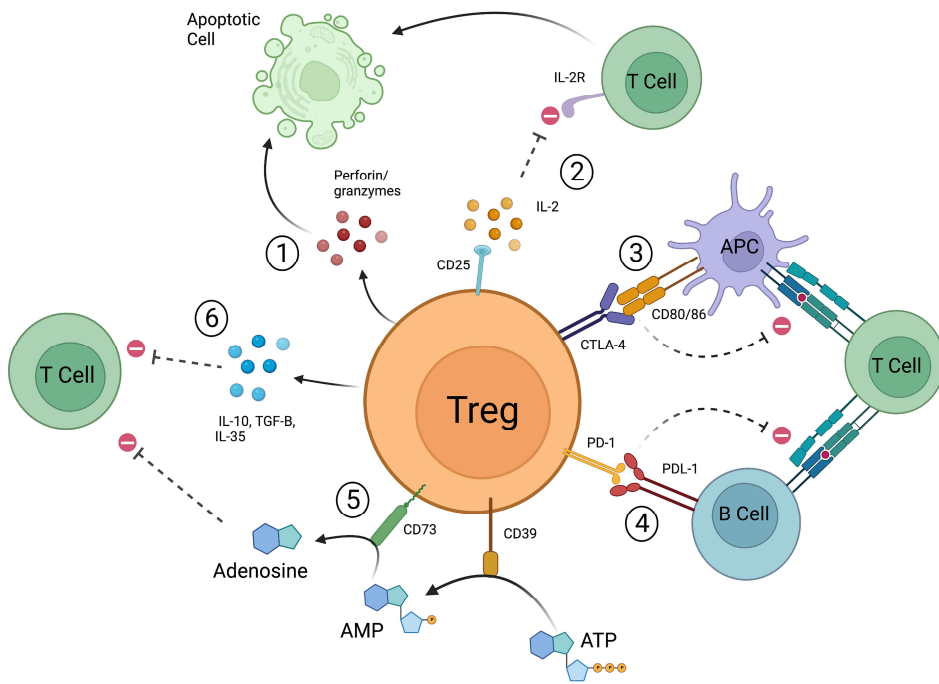


- ჟანგბადის რეაქტიული სახეობები და ჰიპეროქსიდირაცია

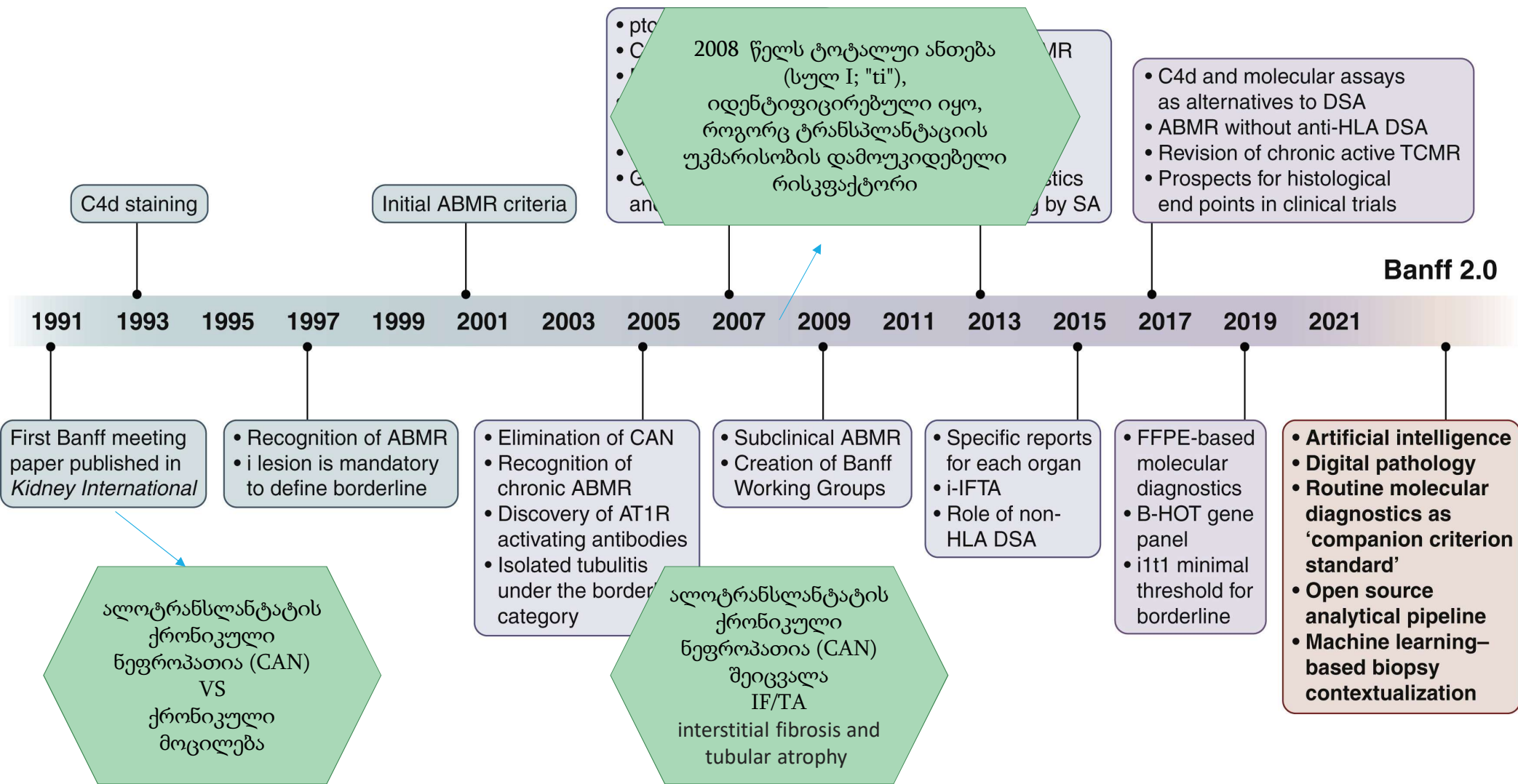


ქრონიკული ანთები პროცესის განგრძობითობა

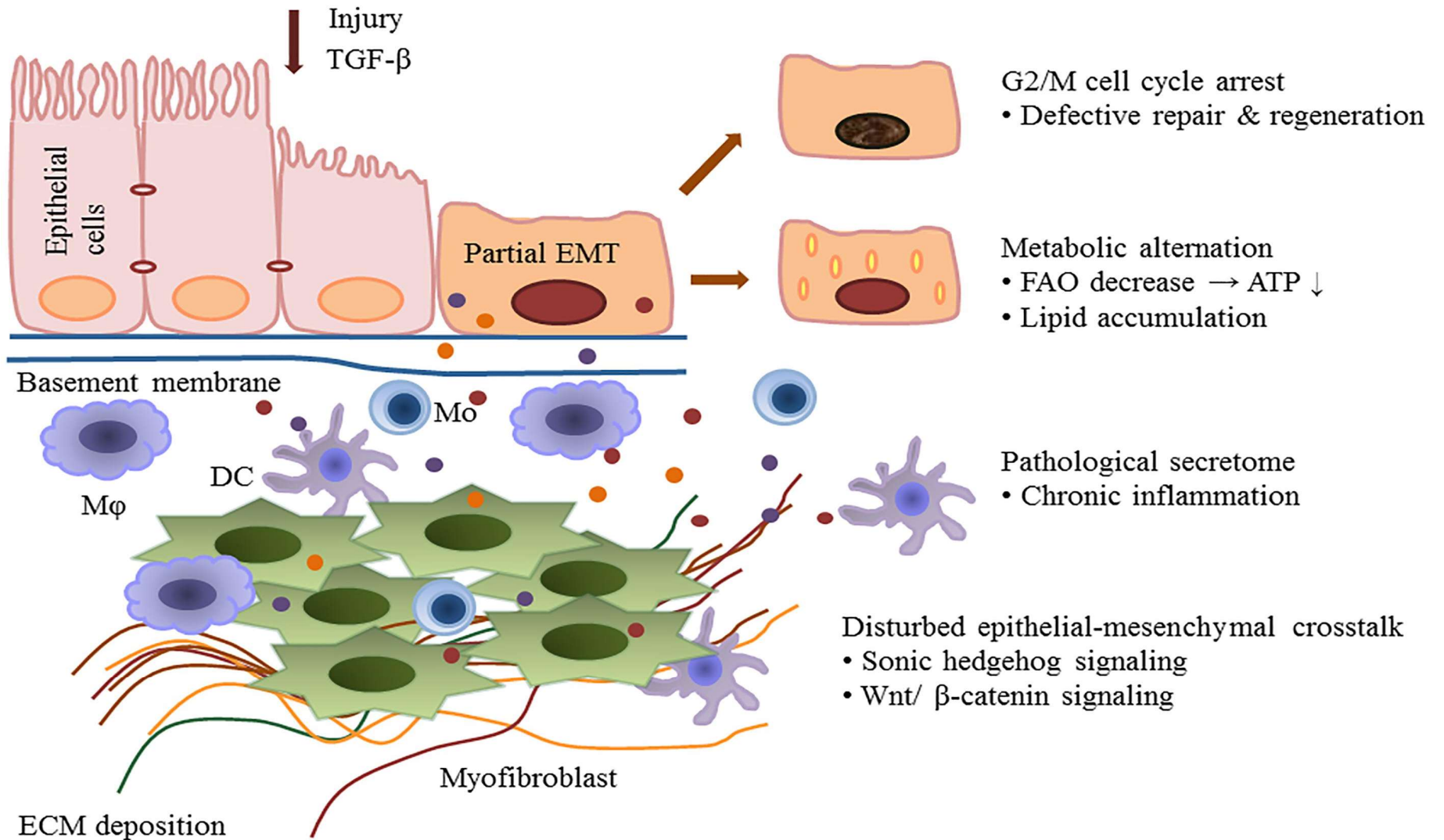
- მოცილების მრავლჯერადი ეპიზოდები ანთებითი პროცესის სრული ან ნაწილობრივი დასრულებით



Intragraft Foxp3+ T (regulatory, Treg) ასოცირებულია უკეთეს გამოსავალთან.

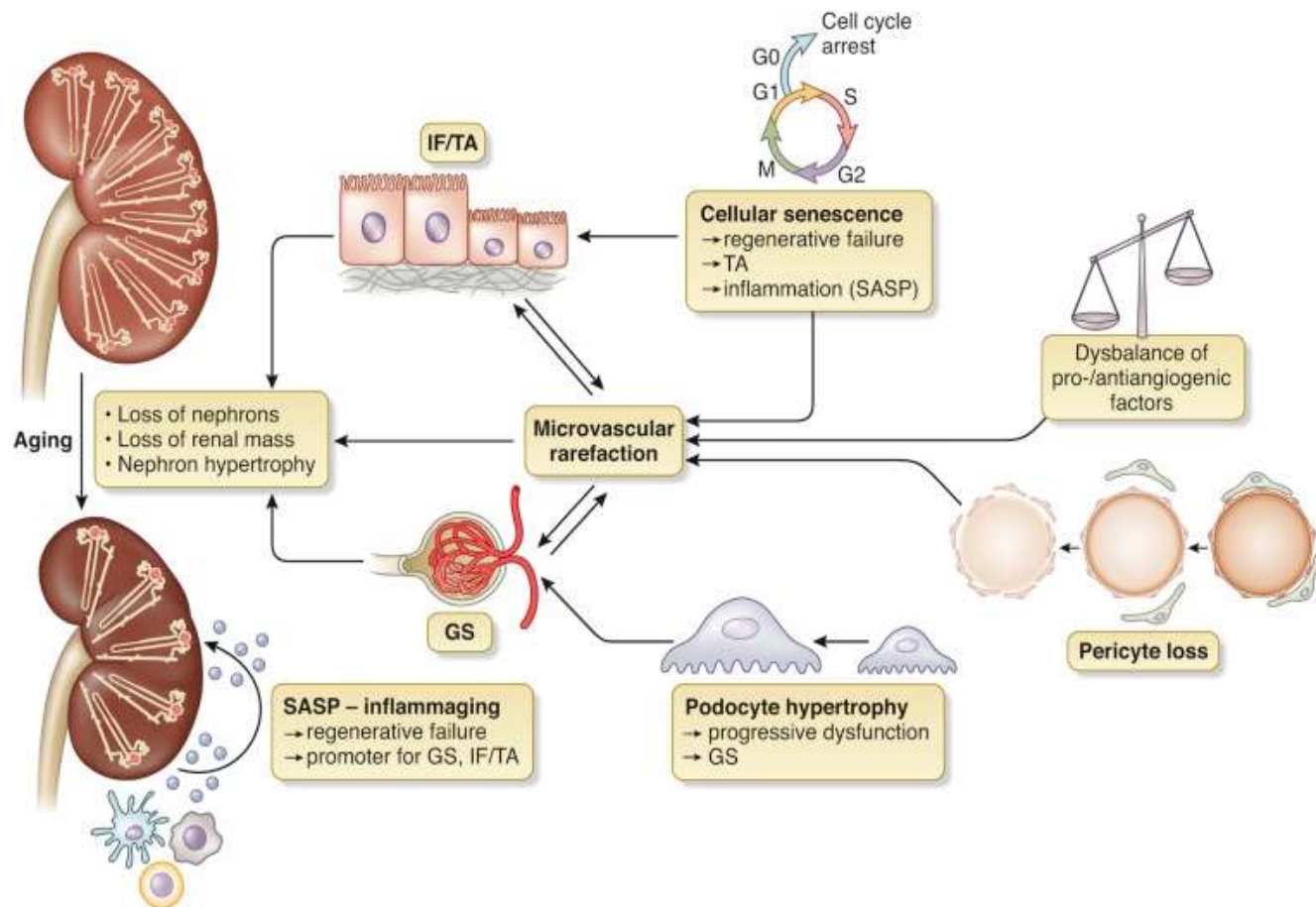


ეპითელურ-მეზანქიური ტრანზიციით ინდუცირებული ფიბროზი



დონორის ასაკი და რეპლიკატური (განმეორებით) სიბერე.

რეპლიკატიური სიბერი, უჯრედის დაბარების ნორმალური პროცესია, რომელიც იწვევს შეუქცევადი ზრდის პროცესის შეჩერებას. აღნიშნულ მოვლენას ადგილი აქვს ასაკოვან დონორებისგან აღებულ ტრანსპლანტში, რაც შეიძლება იყოს მიზეზი ტრანსპლანტის ქრონიკული დისფუნქციისა.



ქრონიკული იშემია და ანგიორეგრესია

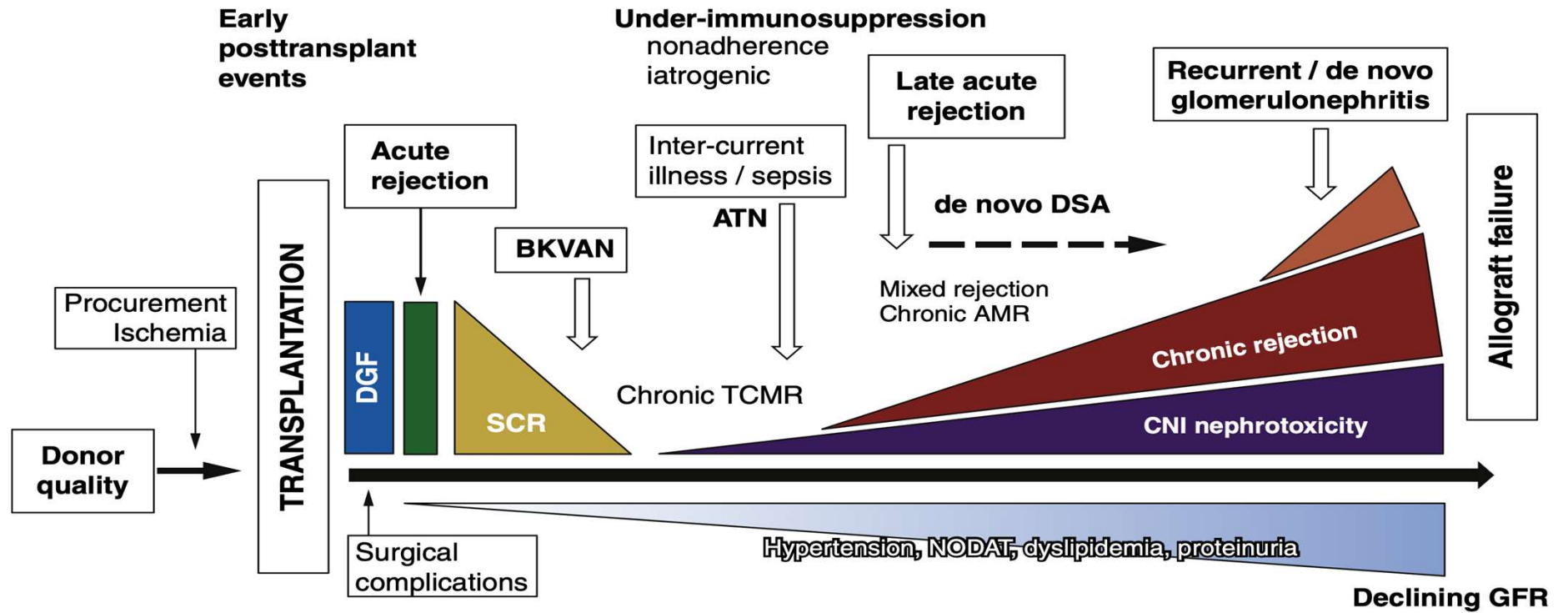
- მილაკების ეპითელური უჯრედები მეტაბოლურად აქტიურია და უხვად არის წარმოდგენილი მიტოქონდრიებით
- ნაწილობრივი ან ტოტალური გლომერულოსკლეროზი, CNI-ით გამოწვეული ვაზოკონსტრიქცია, არტერიული ჰიალინოზი და მცირე ყალიბის სისხლძარღვების დაავადება ამცირებს პოსტგლომერულ კაპილარულ სისხლის ნაკადს
- ისინი განსაკუთრებულად მგრძობიარენი არიან იშემიის მიმართ
- დაზიანებულ კაპილარების ენდოთელურ უჯრედებში ვლინდება- ბირთვის შეშუპება, ფენესტრების დაკარგვა და აპოპტოზური გამოყოფა PTC ბაზალური მემბრანიდან
- ჰიპოქსიური მილაკოვანი უჯრედები გადადიან ანაერობულ გლიკოლიზზე და ააქტიურებენ ანტიაპოპტოზურ მოლეკულურ პროგრამებს, როგორც გადარჩენის ადაპტირებულ პასუხს.
- ჰიპოქსიის გამომწვევი ფაქტორები (მაგ., HIF1 α) არეგულირებს და ააქტიურებს მრავალ გენს, რომლებიც აკონტროლებენ გლუკოზის მეტაბოლიზმს, უჯრედულ პროლიფერაციას და გადარჩენას, ანგიოგენეზის, ანთებითი უჯრედების ქემოტაქსის და არეგულირებენ უჯრედგარე მატრიქსს , პროფიბროზული ციტოკინების მეშვეობით, როგორცაა TGFFCT, α . და VEGF.

ორგანოს შიდა სტრუქტურის შეცვლა და უკმარისობა.

თირკმლის ტრანსპლანტაციის ფუნქცია მცირდება:

- ცალკეული ნეფრონების ჯამური დაზიანებით ან თირკმლის შიდა სტრუქტურის რღვევით
- მილაკოვანი კოლაფსი ან სანათურის ობსტრუქცია ნამსხვრევებისგან იწვევს მთელი ერთეულის, ფუნქციურ უკმარისობას
- გლობალური ან ნაწილობრივი გლომერულოსკლეროზი და ტრანსპლანტაციის გლომერულოპათია ზღუდავს ულტრაფილტრატის წარმოქმნას
- წამოიქმნება ატუბულური გლომერულები
- ირღვევა შარდის კონცენტრაციის უნარი
- სეგმენტურად დაზიანებულ ბოუმანის კაფსულასთან მიმაგრებული სინექიებს შეუძლიათ არასწორად მიმართოს ულტრაფილტრატი პარაგლომერულურ ან პარატუბულურ არხებში
- ანთებითი ნეკროზი ობლიტერაციული ფიბროზით ანადგურებს ტუბულების მთლიანობას.

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების განვითარება დროში

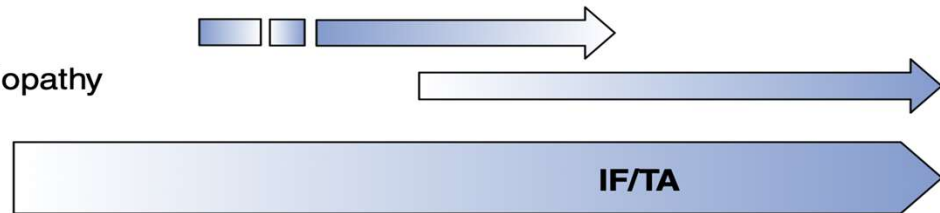


Time after transplantation

Allograft pathology

Cellular infiltration & i-IF/TA
Microvascular inflammation & transplant glomerulopathy

Tubular atrophy & interstitial fibrosis
Arteriolar hyalinosis & glomerulosclerosis



თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დისფუნქციის დიფერენციალური დიაგნოზი

სტრუქტული ცვლილები:

შარდსაწვეთი ობსტრუქცია

ქვედა საშარდე გზების ობსტრუქცია

ტრანსპლანტატის არტერიის სტენოზი

მოერეციდივე პიელონეფრიტი და ვეზიკულურეტრალური რეფლუქსი

BK ნეფროპათია

ალოიმუნური დაზიანება

მწვავე მოცილება

ქრონიკული T უჯრედული მოცილება iFTA

ქრონიკული აქტიური ანტისხულებით გამოწვეული მოცილება , ტრანსპლანტატის გლომერულოპათიასთან ერთად

antibody-mediated and

TCMR with IF/TA, glomerulosclerosis and fibrointimal hyperplasia)

სხვა მიზეზები

არასპეციფიკური სკლეროზული ტუბულოინტერსტიციული დაზიანება

CNI ნეფროტოქსიურობა, TMA

მორეციდივე ან de novo გლომერულონეფრიტი

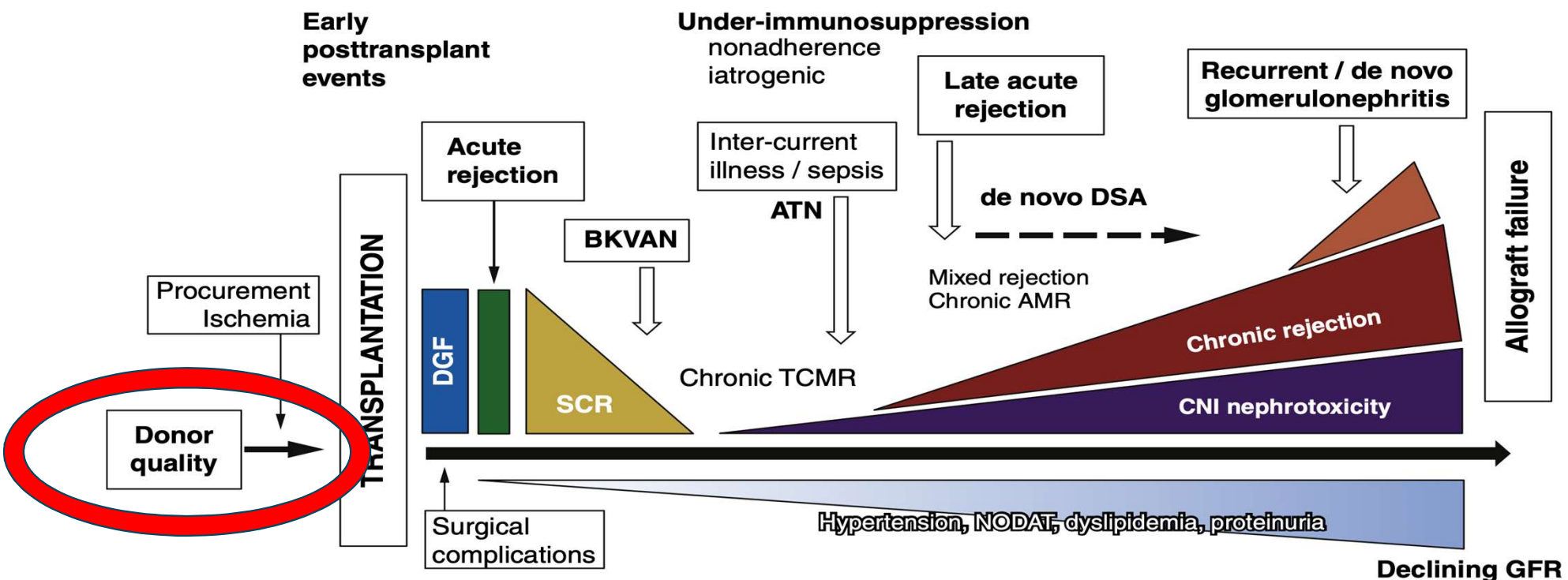
ცუდად კონტროლირებადი ჰიპერტენზია

მეტაბოლური დარღვევები(ჰიპერკალცემია , მეტაბოლური აციდოზი,

მედიკამანტები (ACE-I, ARB, NSAID, COX-2 inhibitors)

თირკმლის მწვავე დაზიანების ეპიზოდები

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების განვითარება დროში

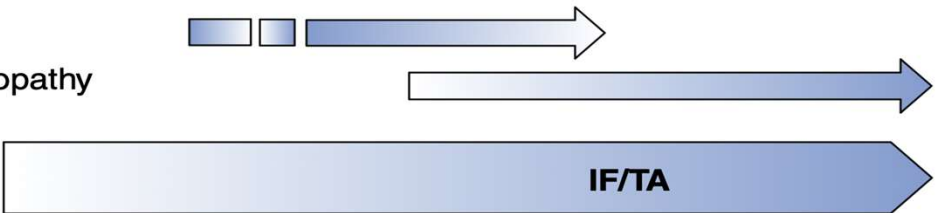


Allograft pathology

Cellular infiltration & i-IF/TA
Microvascular inflammation & transplant glomerulopathy

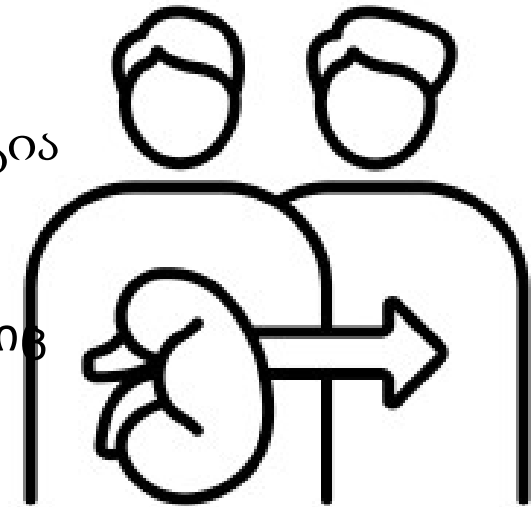
Tubular atrophy & interstitial fibrosis
Arteriolar hyalinosis & glomerulosclerosis

Time after transplantation



დონორის მახასიათებლები:

- დონორის შექმნელი თუ მემკვიდრული ანომალიები
- რეკომენდირებულია დონორის თირკმლის ბიოფსია იმპლანტაციამდე
- უნდა შეფსდეს გლომერულოსკლეროზი, გლომერულომეგალია და მცირე სისხლძარღვები პათოლოგია
- Kidney Donor Profile Index (KPDI)
- დონორის ტვინის სიკვდილი დროს მოსალოდნელია პროანთებითი მედიატორების გამონთავისუფლება , რომელიც ზრდის მოცილების რისკს (ქიმიოკინების, ციტოკინების, პროანთებითი ლიმფოკინების (TNF- α , ინტერფერონ- γ) ადჰეზიური მოლეკულების კასკადი ზრდის ძირითადი ჰისტოშეთავსებადობის კომპლექსის (MHC) ანტიგენების ექსპრესიას, რასაც თან ზდევს მასპინძლის იმუნურ პასუხი.
- აუტონიმიური შტორმი, რომელიც შეიძლება დასრულდეს დონორის თმდ-ით

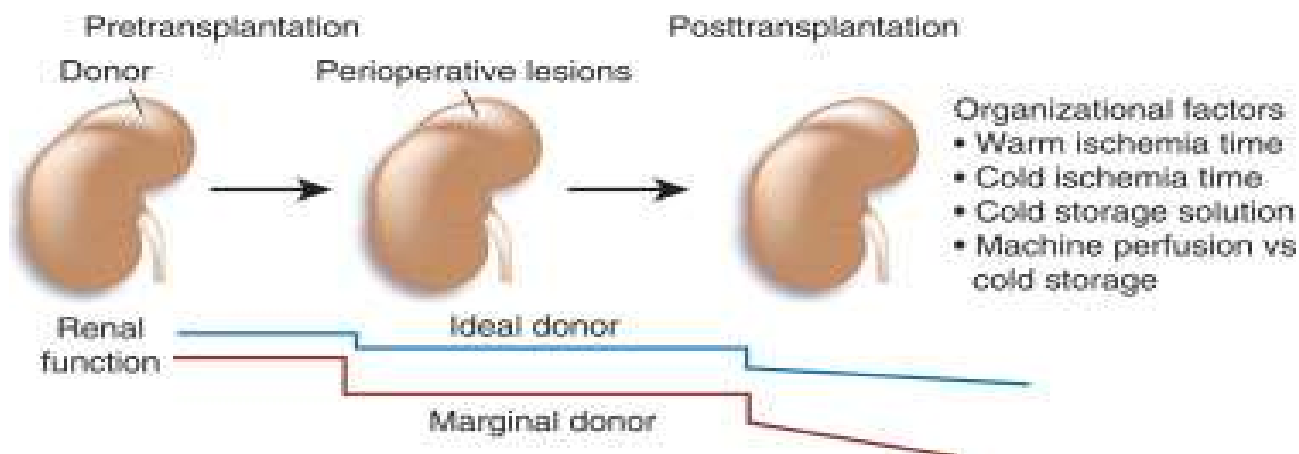


ტრანსპლანტაციის დაგვიანებული ფუნქცია და იშემიური დაზიანება

- DGF diagnosis
- Urine volume
 - Renal function
 - Renal biopsy
 - Functional imaging
 - Biomarkers

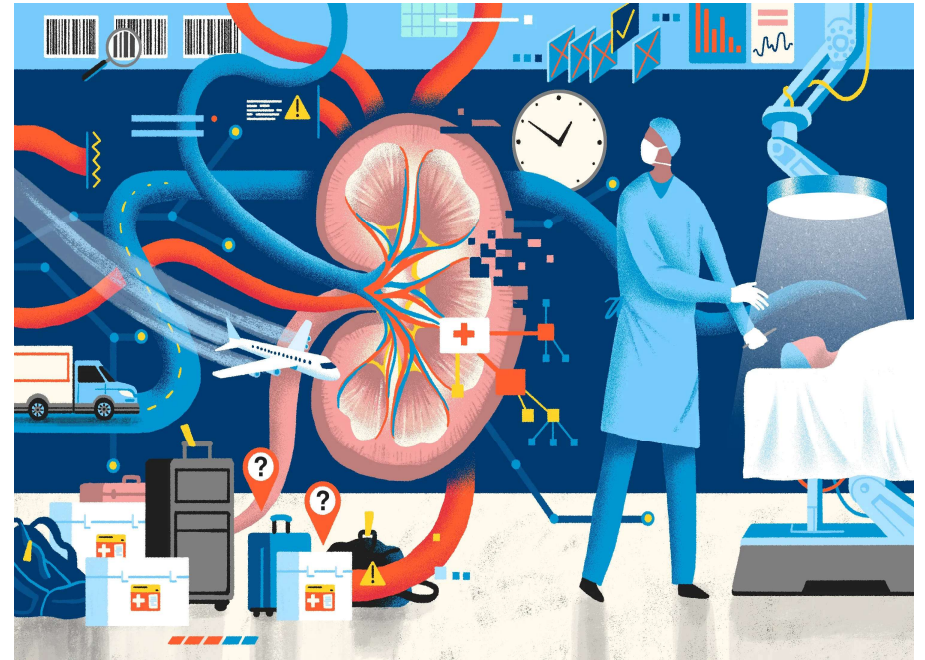


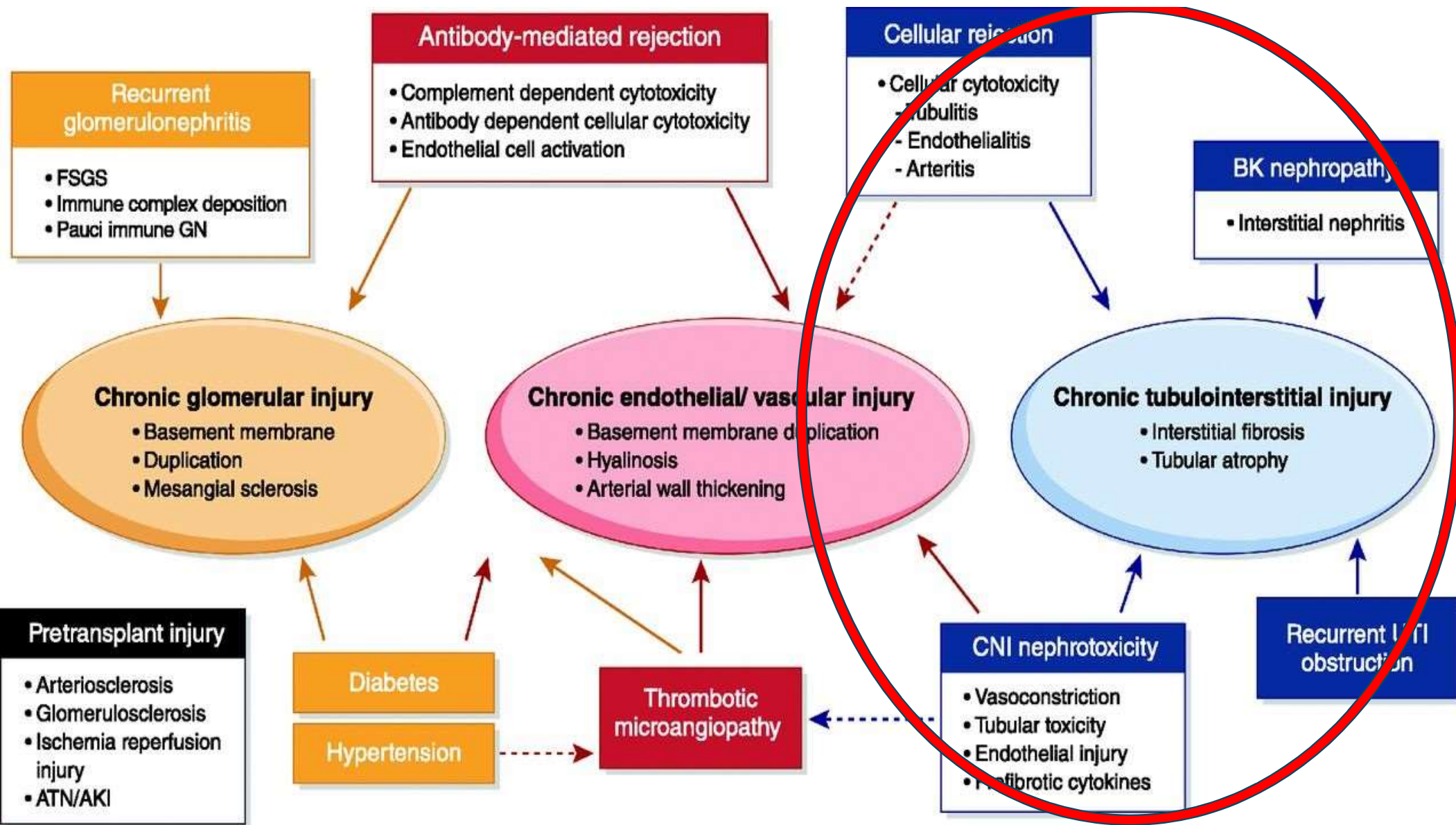
- Donor factors
- Age
 - Living vs deceased
 - SCD/ECD/DCD
- Recipient factors
- Male gender
 - BMI > 30
 - AA background
 - Dialysis requirement
 - Diabetes
 - HLA immunization



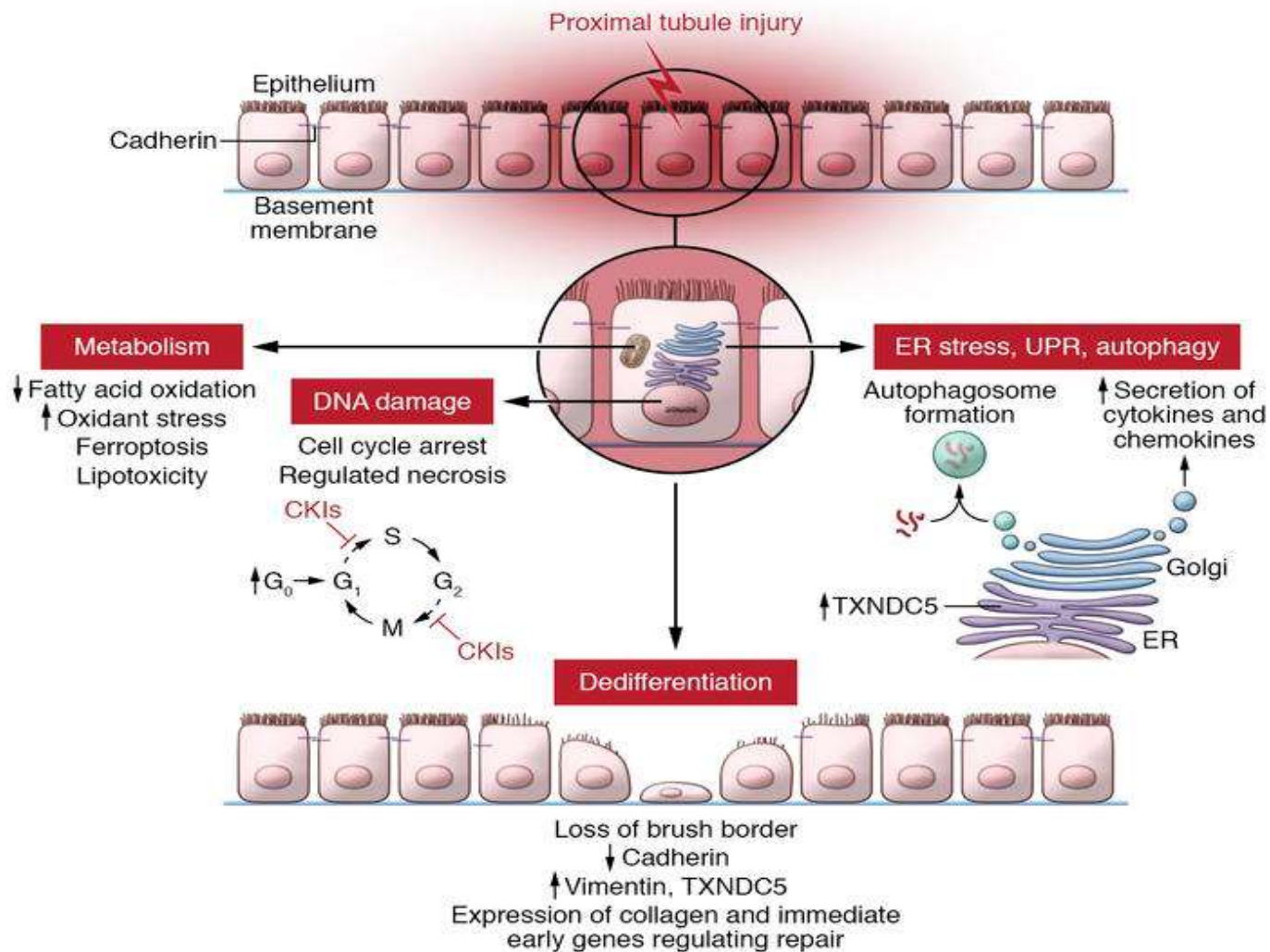
ტრანსპლანტატის დაგვინებული ფუნქციის და იშემიური დაზიანების თავიდან აცილების გზები

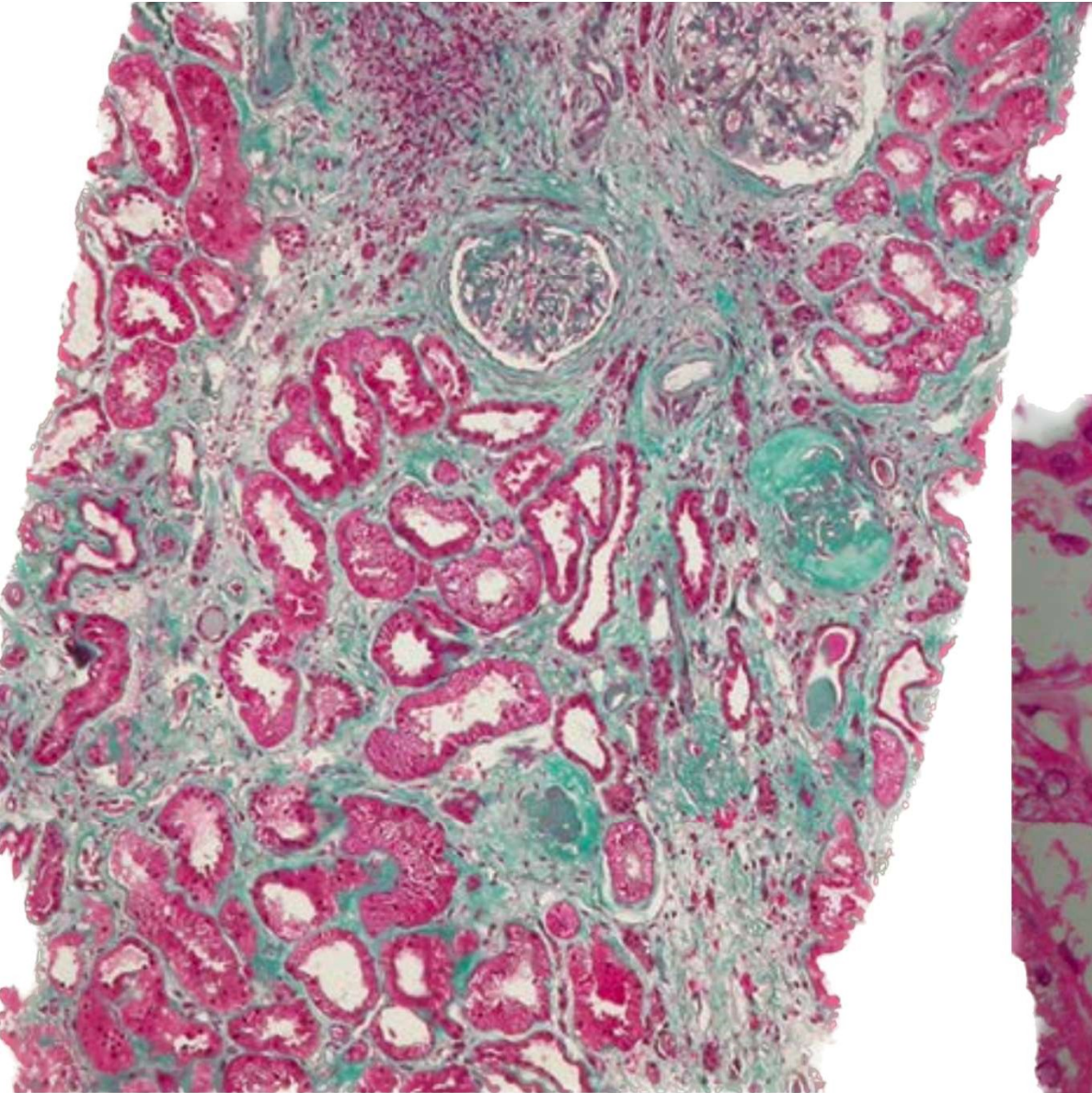
- მოსამზადებელი და პრეოპერაციული დროის შემცირება
- ორგანოს რეზერვაციის უკეთესი ტექნიკა
- რეზერვაციისთვის ოპტიმალური ხსნარის გამოყენება,
- საპერფუზიო აპარატების გამოყენება
- სრაფი ტრანსპორტირება
- იმპლანტაციის დროის შემცირება .
ვაზოდilatატორები და
ანტიაპოტიზური მედიკამენტები ???



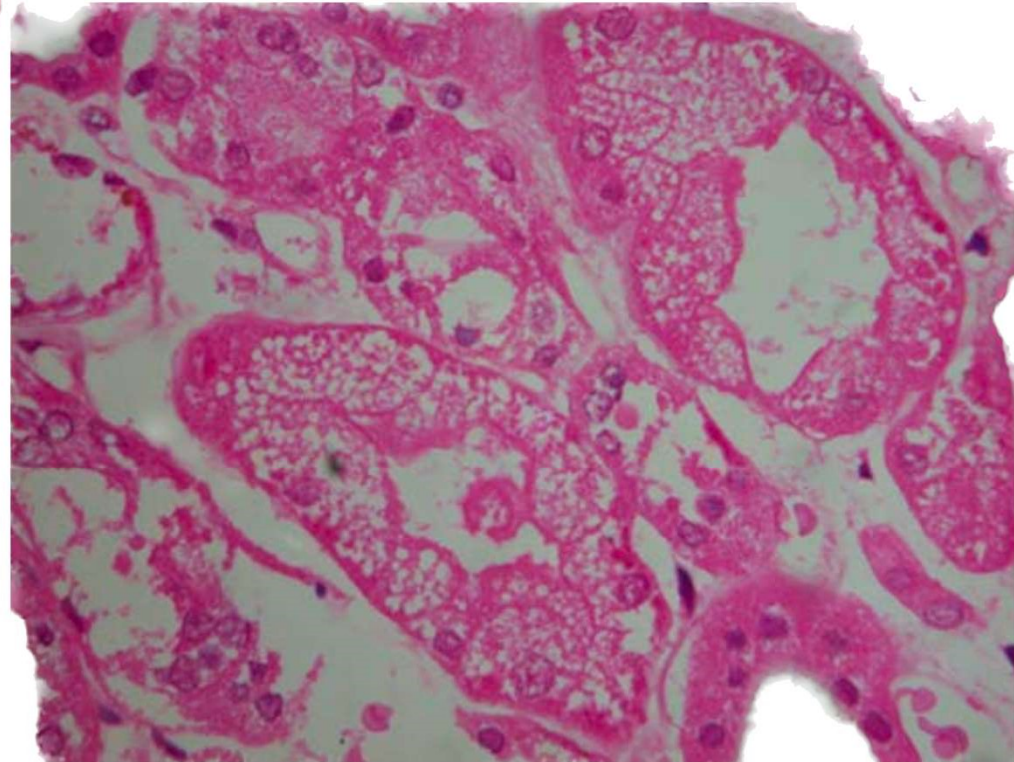


ადრეული მწვავე ტუბულოინტერსტიციული დაზიანება



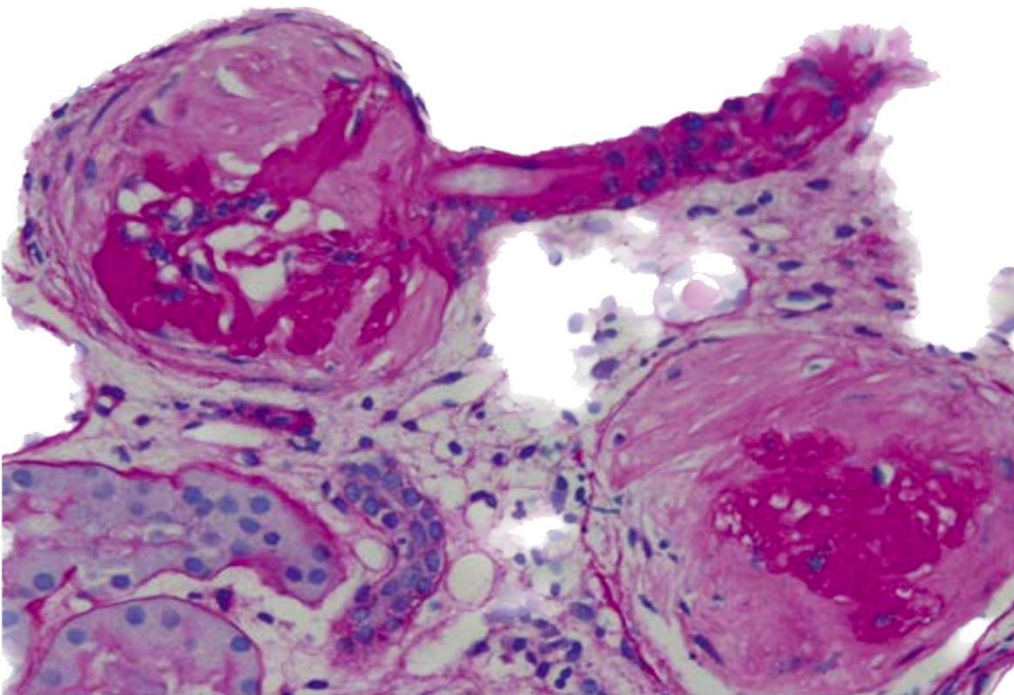


კალცინევირის
ინჰიბიტორის
ტოქსიურობა.

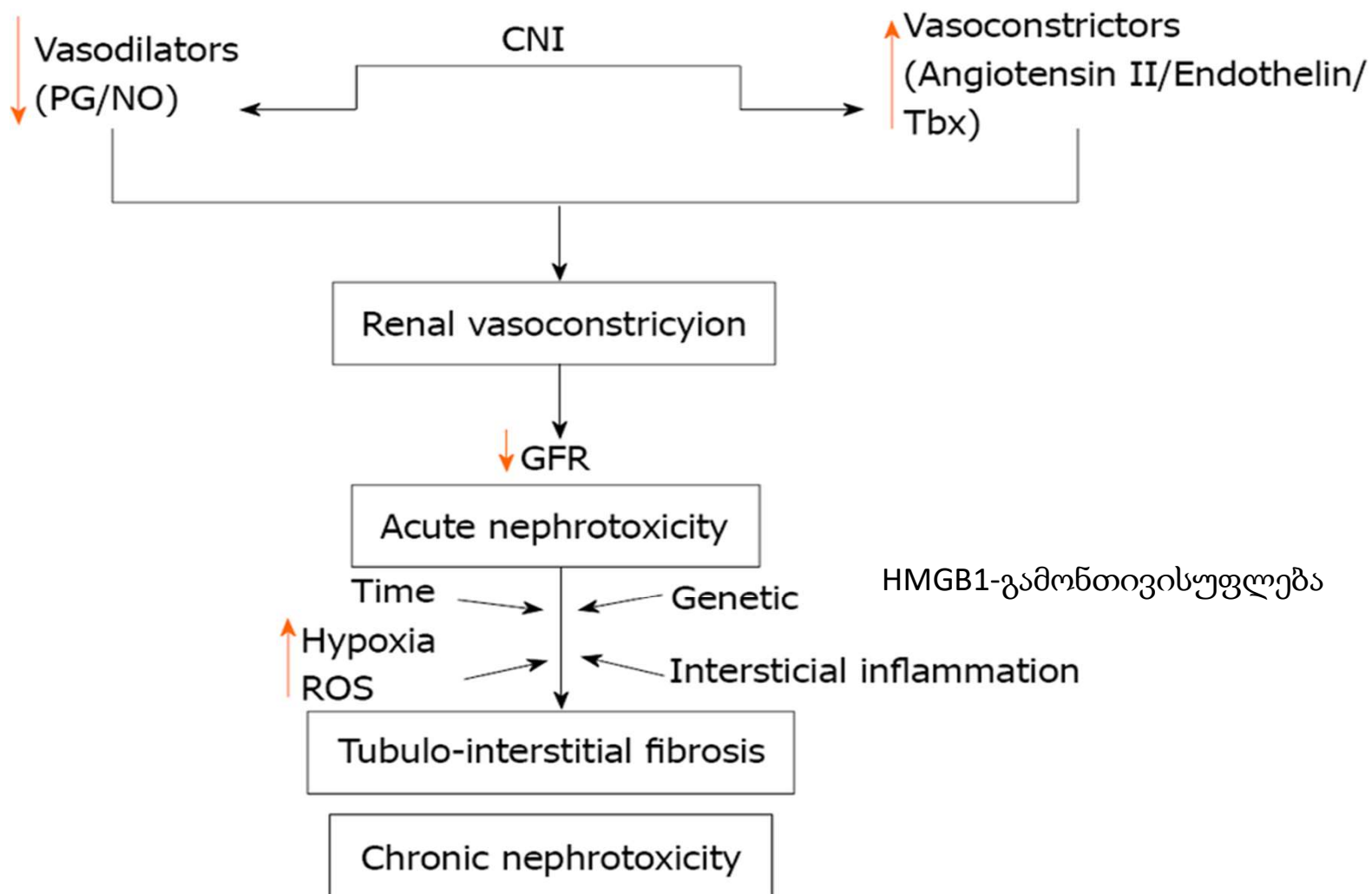


კალცინეურის ინჰიბიტორის ტოქსიურობა როგორ
მორფოლოგიური დიაგნოზი ????

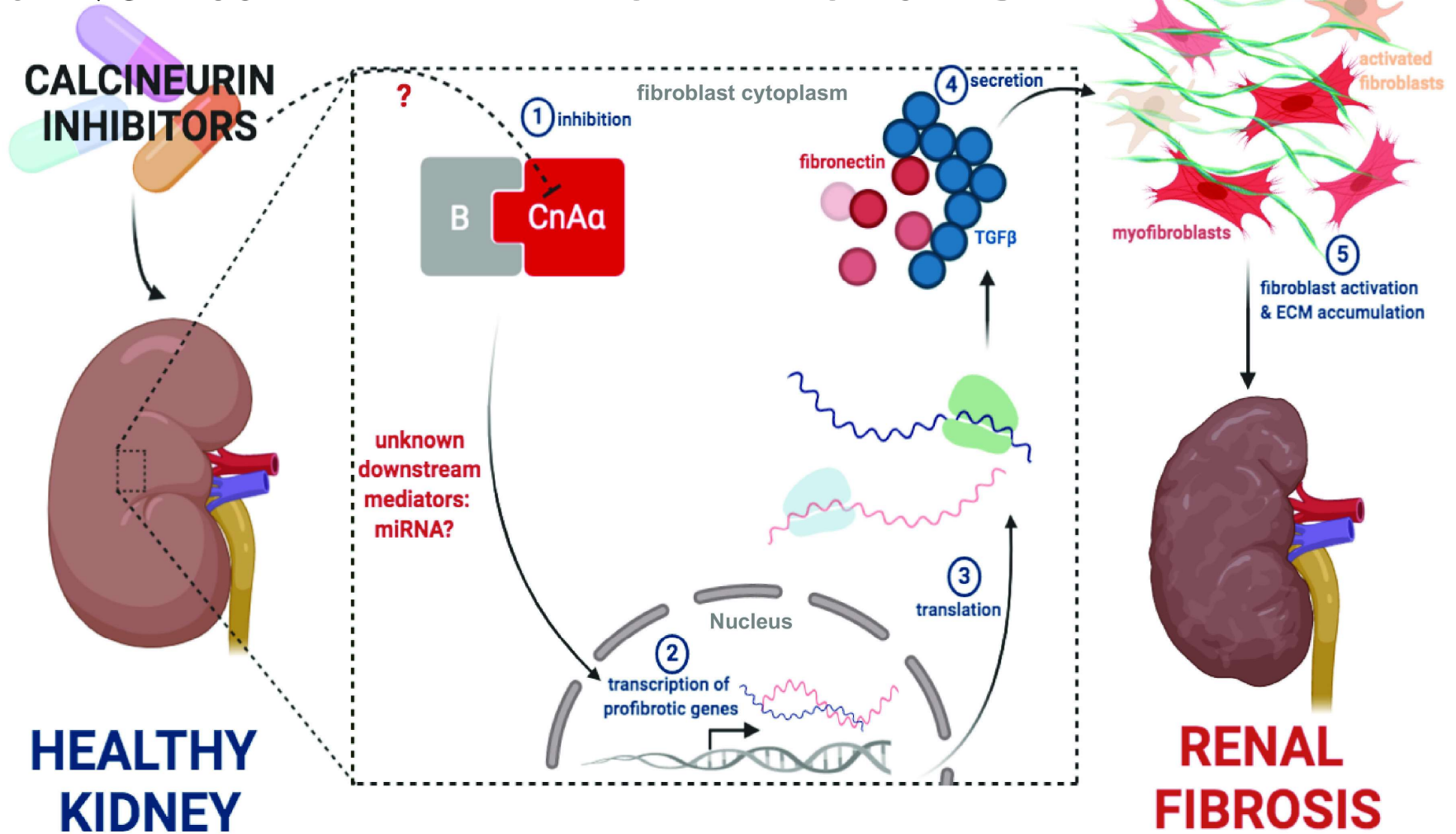
პათო-



კალცინერინის ინჰიბიტორის ტოქსიურობა.

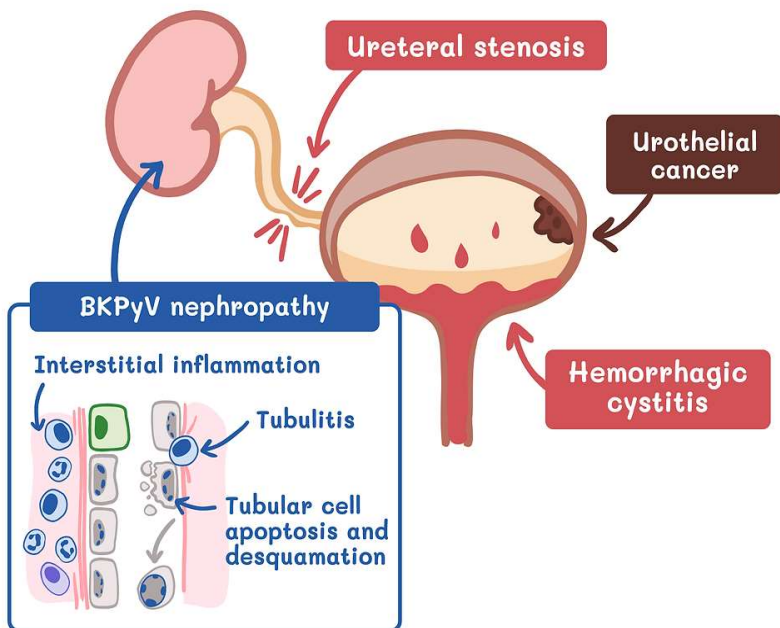


კალცინურინის ინჰიბიტორის ტოქსიურობა.

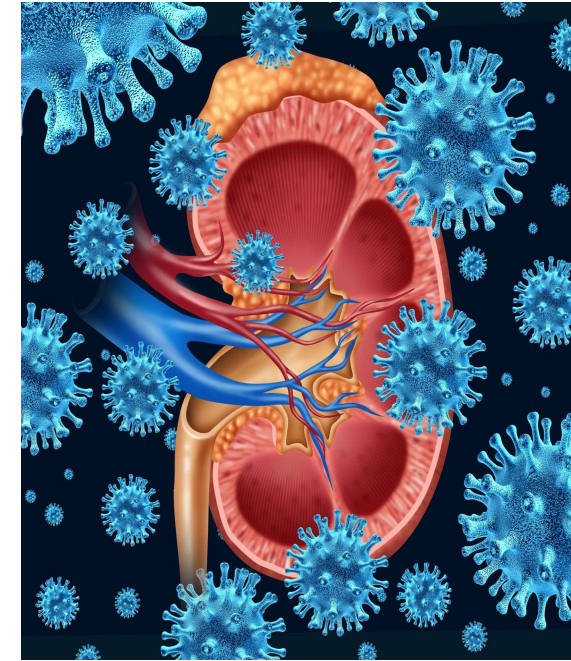


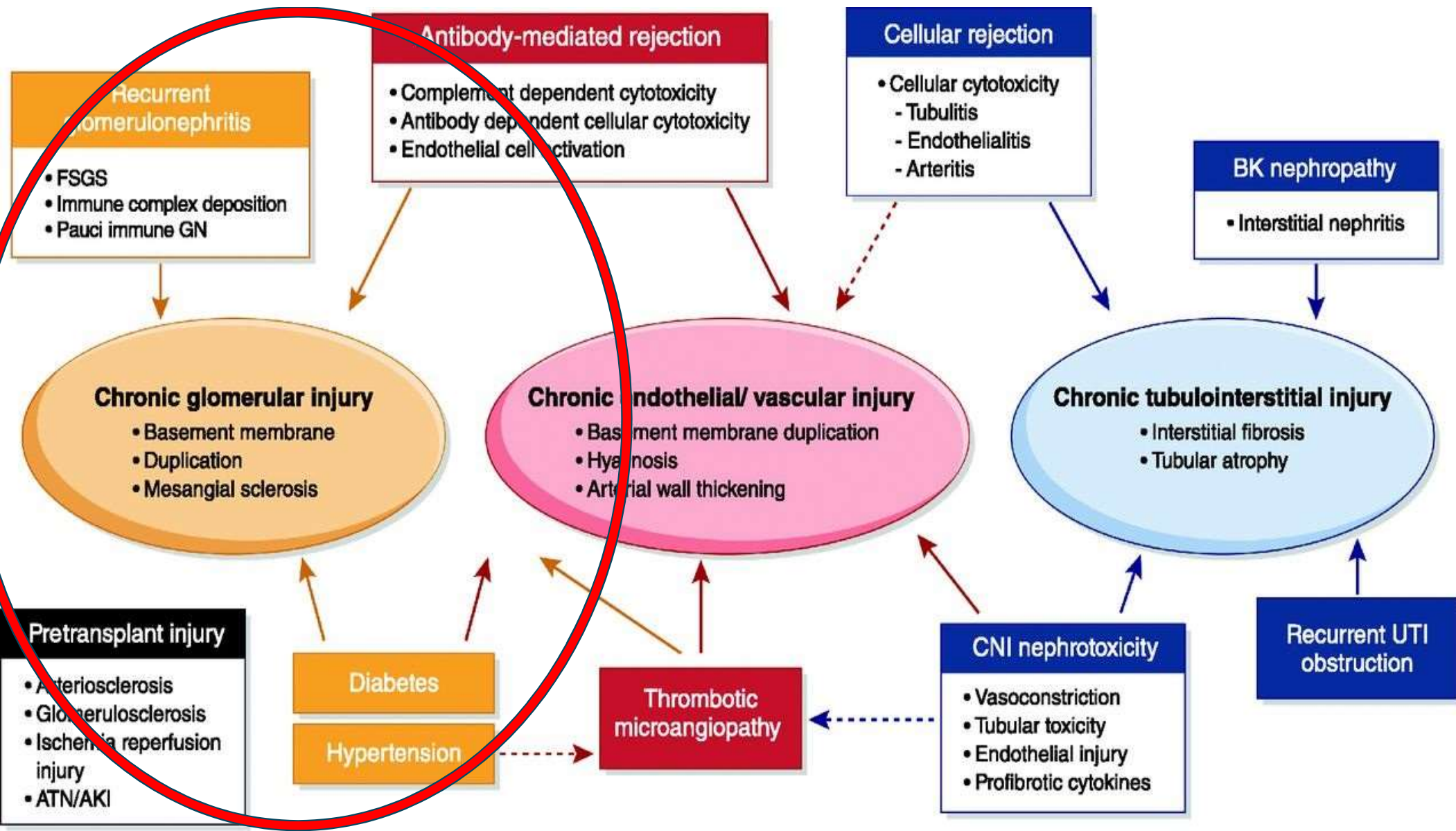
BK polyomavirus ნეფროპათია

Clinical manifestations of BKPyV infection in kidney transplant recipients



BK ვირუსი ახასიათებს გამონატული ტროპიზმი უროეპითელიუმის მიმართ, განიცდის რეპლიკაციას იმუნოსუპრესიულ გარემოში, რაც იწვევს გამონატულ ანთებით პასუხს, მილაკის ეპითელური ჯრელების დაზიანებას და, საბოლოო ჯამში IF/TA .





ტრანსპლანტ გლომერულოპათია და
ქრონიკულ-აქტიური ABMR

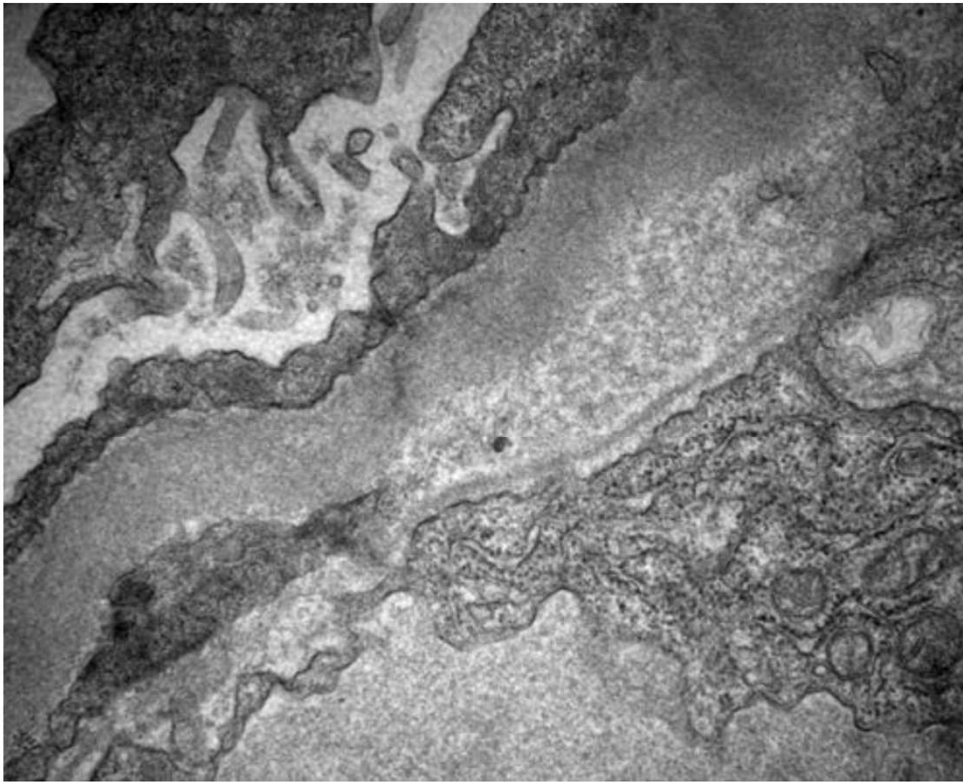
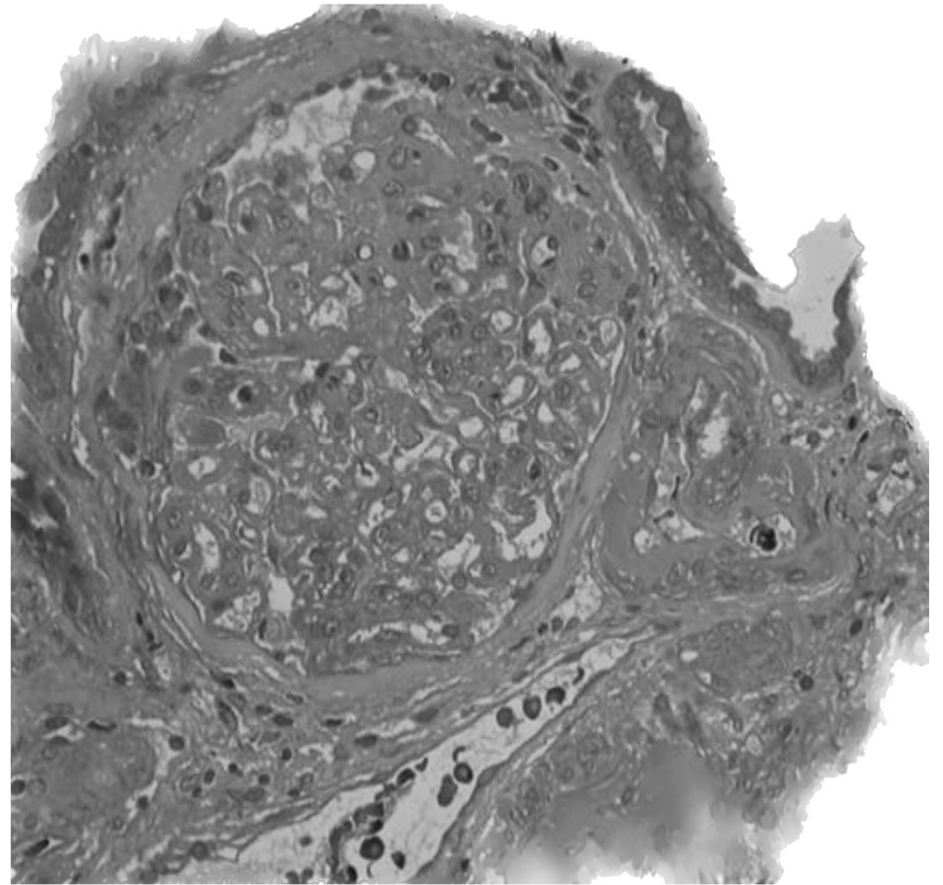


Fig. 27.18 Subendothelial fibrillary material in transplant glomerulopathy by electron microscopic examination.



ანტისხეულებით განპირობებული მოცილება Antibody-mediated rejection (ABMR)

- ABMR არის ძირითადი მიზეზი თირკმლის ტრანსპლანტატის უკმარისობის, ბოლო 2 ათწლეულია
- ABMR არის CKaD-ის განვითარების მთავარი რისკ-ფაქტორი
- ABMR კლინიკურ გამოვლინება ზრდის ტრანსპლანტატის და პაციენტის გადარჩენის ცუდი გამოსავლის რისკს
- ABMR განვითარების რისკ ფაქტორებია HLA შეუთავსებლობა
- ABMR პათოგენზი აიხსნება დონორსპეციფური ანტისხეულების არსებობით ან de novo წარმოქმნით

გლობერულონეფრიტის (GN) რეციდივი

GN	Recurrence	Risk Factors	Graft loss	Treatment
FSGS	30 %	<ul style="list-style-type: none"> - Aggressive primary disease - Recurrence in former graft - Non-genetic (except NPH2 mutation) 	30%	Plasmapheresis Rituximab
MN	30-75%	<ul style="list-style-type: none"> - Anti-PLA2R + at diagnostic - Elevated Anti-PLA2R titer at transplant or after - HLA-D and PLA2R specific mutations 	50% of recurrence when graft loss occurs	Rituximab or Cyclophosphamide
IgA Nephropathy	30% Late recurrence	<ul style="list-style-type: none"> - Not well-defined - Steroid withdrawal 	10%	Avoid steroid withdrawal
MPGN	Polyclonal Ig	30%	10%	Rituximab
	Monoclonal Ig	70%	50%	
C3GN	70%	<ul style="list-style-type: none"> - alterations in the regulation of the alternative pathway of the complement cascade 		Eculizumab (?)
DDD	80–90%		25%	

FSGS, Focal segmental glomerulosclerosis; MN, Membranous nephropathy; MPGN, Membranoproliferative glomerulonephritis; C3GN, C3 glomerulonephritis; DDD, Dense deposit disease. The symbol (?) pretend to express that evidence is scarce.

Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation in Adults



Post-Transplant
Glomerular Disease
Project (TANGO)



Observational
Multicenter
International



2005 to 2015



Kidney transplant
recipients
n = 11,742

Risk Factors for recurrence



Old age

Hazard Ratio

1.37

per decade
(1.09-1.56)



White race

2.14

(1.08-4.22)



BMI

0.89

per Kg/m²
(0.83-0.95)



Native kidney
nephrectomy

2.76

(1.16-6.57)

Recurrence of FSGS



32%
(*n* = 57)



39%
(22 of 57)

Recurrent FSGS

Graft loss

Median IQR: 5 years

Response to treatment of recurrent FSGS



81%
(*n* = 61)

Plasmapheresis ±
Rituximab were the
most frequent
treatments

21%
(*n* = 13)

Complete
Remission

36%
(*n* = 22)

Partial
Remission

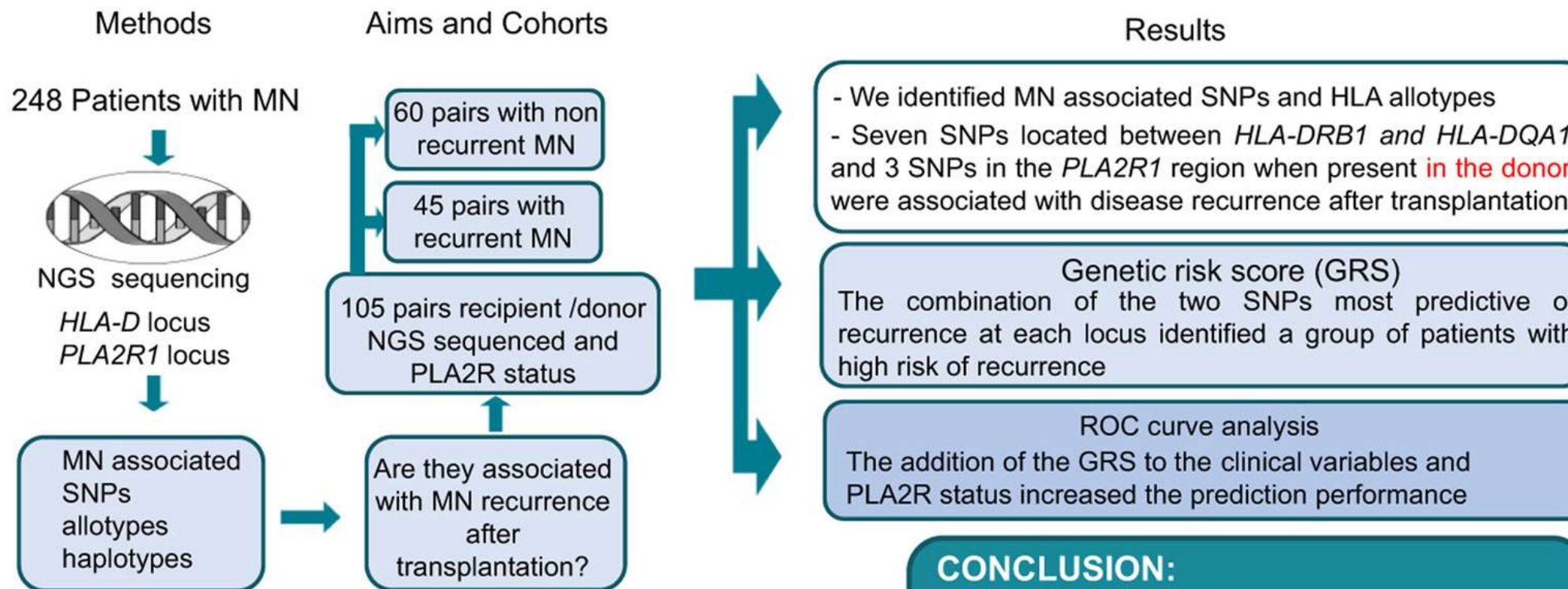
43%
(*n* = 26)

No
Response

Conclusions: Idiopathic FSGS recurs post-transplant in one-third of cases, increases by five-fold the risk of graft loss. Response to treatment significantly improves outcomes but is achieved in only half of the cases.

Audrey Uffing, Maria José Pérez-Sáez, Marilda Mazzali, et al. **Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis after Kidney Transplantation in Adults.** CJASN doi: 10.2215/CJN.08970719. Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FACP, FASN

HLA-D and PLA2R1 risk alleles associate with recurrent primary membranous nephropathy in kidney transplant recipients.



CONCLUSION:

Recurrent MN is driven by donor variants in *HLA-D* and *PLA2R1* loci, irrespective of PLA2R status

What do we know about IgA recurrence in adult kidney transplant recipients?

Retrospective Cohort Study

TANGO Post-Transplant Glomerular Disease (TANGO) Project



Multicenter, international
16 Centers in Europe,
North America, South America



IgA nephropathy diagnosis
by biopsy in native kidney
n = 504



January 2005 to
December 2015

Associations with IgA Recurrence

DSA prior to transplant and recurrence



HR 2.74
(95% CI 1.22-6.14)

De novo DSA and recurrence



HR 6.65
(95% CI 3.33-13.27)

Graft Survival after IgA Recurrence



1 year **94%**

5 years **83%**

8 years **68%**

Time To IgA Recurrence

Cumulative Incidence of Recurrence



19%
(95% CI 12 - 26)



23%
(95% CI 14 - 34)

Median Time to Recurrence



3.4 years
(IQR 1.4-5.7 yr)

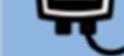
Treatment of IgA Recurrence



ACEi or ARBs **75%**



Pulse steroids **24%**



Increase MMF or add steroids **10%**



Cyclophosphamide **4%**

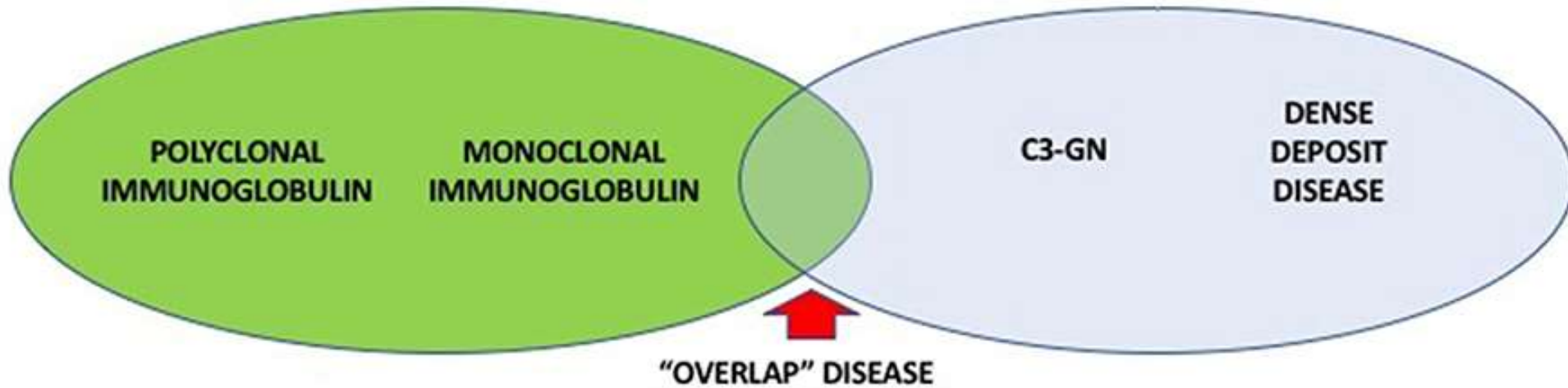
No treatment **11%**

Conclusions In this multicenter international cohort of kidney transplant recipients, cumulative incidence of recurrent IgA was 19% at 10 years, and 23% at 15 years after kidney transplantation.

Audrey Uffing, Maria José Pérez-Saéz, Thomas Jouve, et al. **Recurrence of IgA after Kidney Transplantation in Adults**. CJASN doi: 10.2215/CJN.00910121.
Visual Abstract by Sinead Stoneman, MB BCh BAO, MRCPI

IMMUNE-MEDIATED MPGN

C3 GLOMERULOPATHY



RECURRENCE

++ (late)

+++ (early)

+++ (early)

+++ (early)

PATHOGENESIS

Classical or lectin complement system

Alternative complement system

HISTOLOGY

Glomerular immunoglobulin deposition (\pm C4d)

Glomerular C3 + electron dense deposits

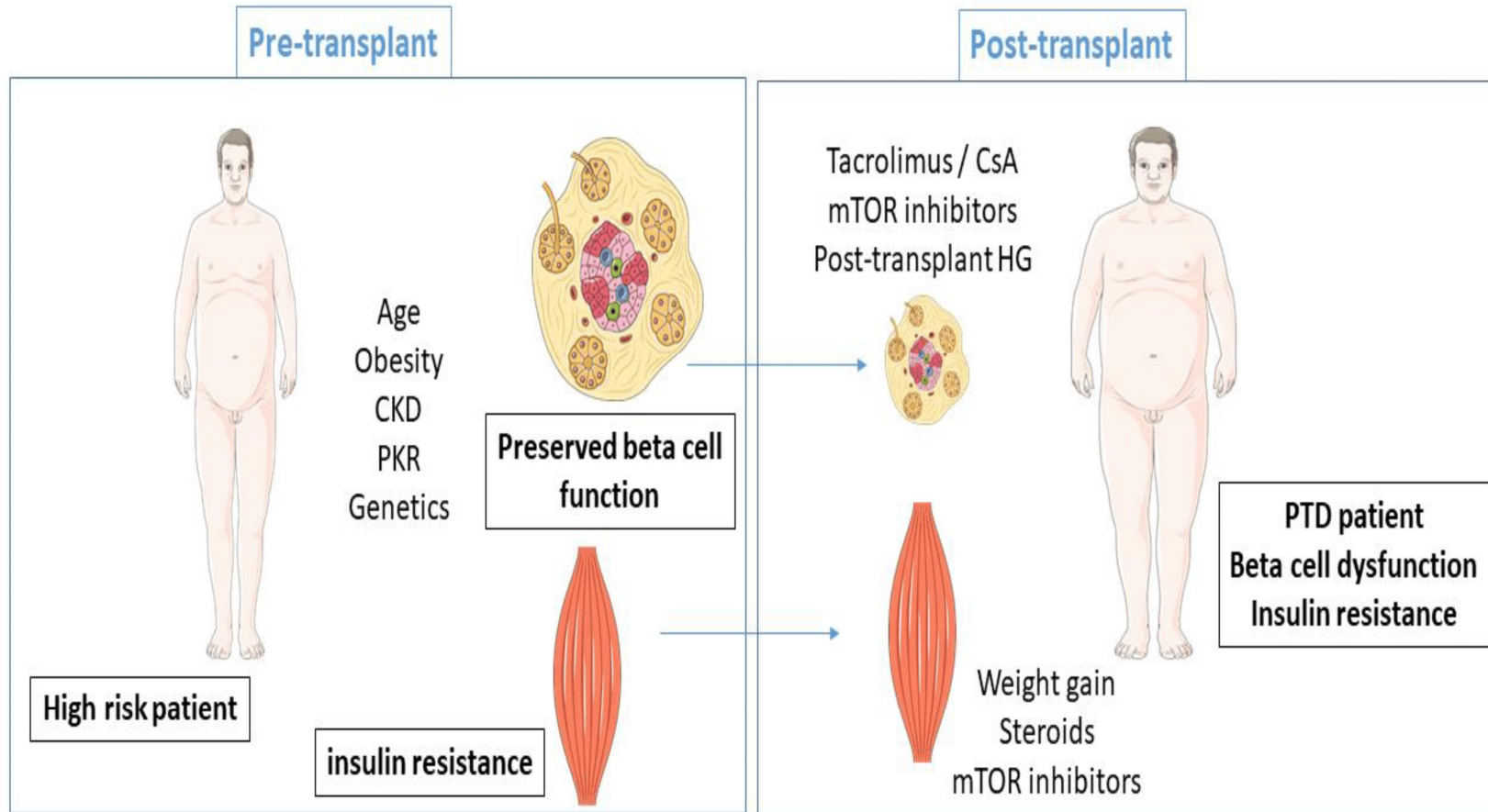
SCREENING

C3/4 level + plasma cell dyscrasia
(monoclonal proteins)

C3/4 nephritic factor and genetic mutations
of complement regulatory proteins

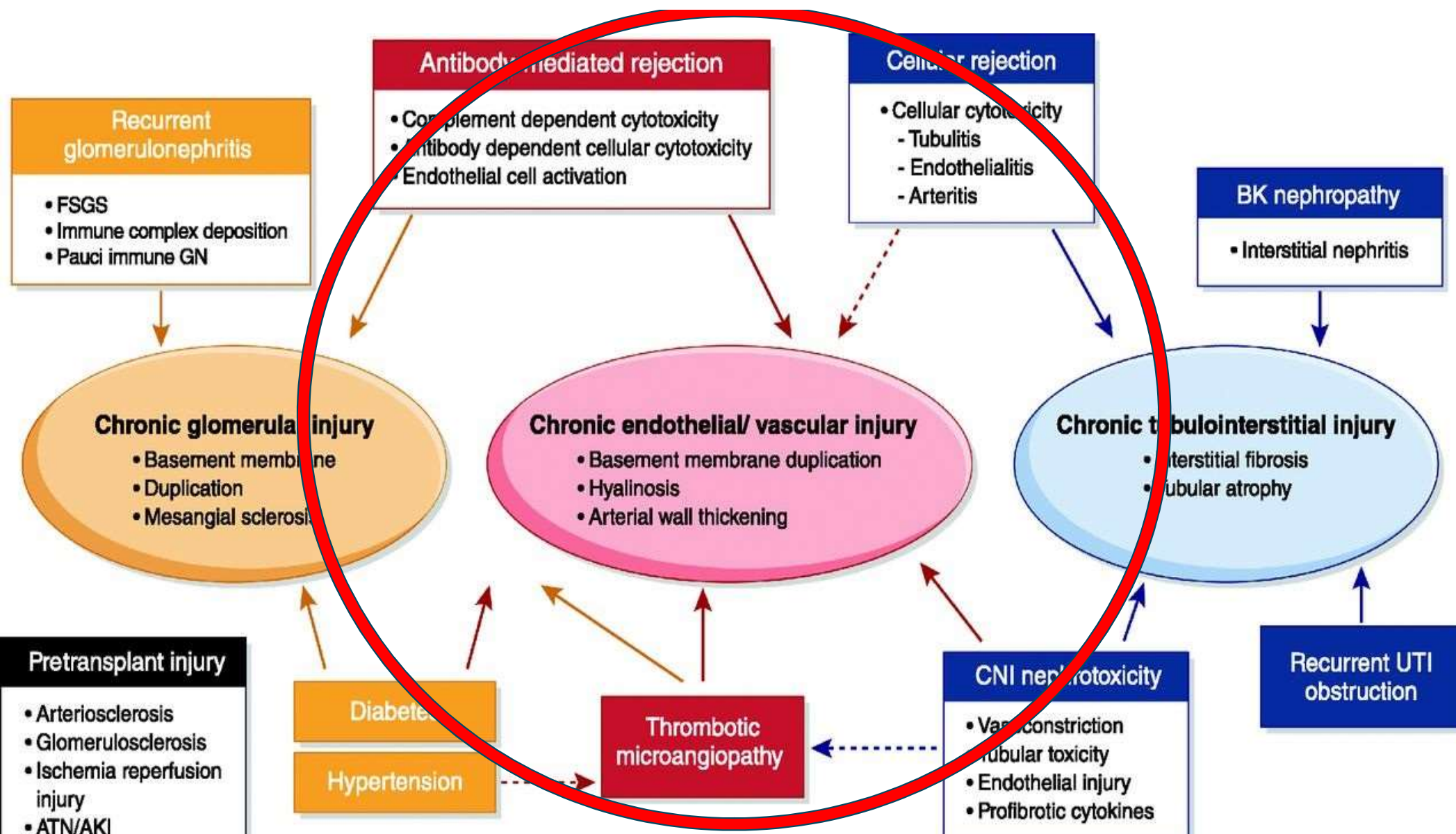
INVESTIGATIONS: Kidney biopsy (LM,IF [Ig subtypes],EM, proteomic), serum/urine QEP, SFLC, complements, antibodies/genetic mutations, bone marrow aspirate/ trephine, hepatitis serology

ტრანსპლანტაციის შემდგომი დიაბეტური ნეფროპათის (PTDN) ახასიათებს პირველად დიაბეტურ ნეფროპათიის მსგავსი პათოფიზიოლოგიურ და ჰისტოლოგიურ მახასიათებლები



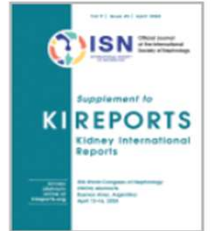
HARMS		Current therapeutic strategy	Future strategies
ABMR		Plasma exchange + Ivlg	Bortezomib (NCT01399593, NCT01567085) C1 esterase inhibitor Tocilizumab Molecular matching organ allocation
CNI toxicity		CNI minimization strategies	Personalized CNI dosing
GN Recurrence	FSGS	Plasma exchange + Rituximab	Rituximab
	MN	Cyclophosphamide / Rituximab	Rituximab
	IgA Nephropathy	Reduce proteinuria BP control	
	MPGN	Eculizumab/Rituximab	Eculizumab/Rituximab
Diabetic nephropathy recurrence		Insulin	iSGLT2
	Reduce proteinuria		
Infection	CMV	Therapeutic personalized strategy Viremia monitoring Donor/Rcipient serology screening	
	BK virus	Stepwise drug adjust imTOR + tacrolimus	BK virus IVIG Cidofovir, Leflunomide, others
IRI		Minimize cold ischemia time Perfusion machine	C1 esterase inhibitor CNI delayed introduction Others

Some therapeutic efforts are made to minimize its impact and new strategies are currently under development to address each one of these issues.





Kidney International Reports
Volume 9, Issue 4, Supplement, April 2024, Pages S475-S476



WCN24-1775 Clinicopathological Results of Percutaneous Transplant Kidney Biopsy as a Marker of Graft Survival in Georgia

Nora Sarishvili ^{*1}, Miranda Tsilosani ², Imra Tchokhonelidze ³

Variable	N=126
Age (years)	
Mean (SD)	37.2 [14.0]
Median (IQR)	35 [28 – 47]
Male, n (%)	45 (35.7%)
Living donor, n(%)	116 (91%)
Group of diagnosis, n (% of all biopsies)	
Normal biopsy findings	8 (6.3%)
Infections and tubulointerstitial nephritis (TIN)	5 (3.9%)
Acute tubular injuries (ATN and acute CNI – toxicity)	17 (13%)
Chronic changes including IFTA	67 (53%)
Vascular disease	1 (0.8%)
Glomerular disease	32 (25%)
Minor abnormalities	1 (0.8%)
Borderline changes	22 (17.4%)
Rejections	
Acute TCMR	29 (22.7%)
Chronic TCMR	1 (0.79%)
Chronic_active TCMR	7 (5.56%)
Active ABMR	10 (7.94%)
Chronic ABMR	4 (3.17%)
Chronic_active ABMR	4 (3.17%)
Combined active ABMR and acute TCMR	0
Combined chronic ABMR and chronic TCMR	1 (0.79%)
Time between kidney transplantation (KT) and KB, median (IQR) months	30 [7 – 66]
KT-KB time, categorical (%), months	
<1 month	14 (11.0%)
1-6 months	11 (8.7%)
6-12 months	17 (13.4%)
12-60 months	51 (40.2%)
60 – 120 months	23 (18.1%)
>120 months	11 (8.7%)
Follow-up time after biopsy in months, median (IQR)	25 (5 -55)

თირკმელის ტრანსპლანტატის ფუნქციის მონიტორინგი.

ჰიპერტენზია
ჰიდრატაციული სტატუსი
ტრანსპლანტატის პალპაცია
შუილის აუსკულტაცია

კრეატინინს
მონიტორინგი
ჰიდრატაციული სტატუსის
კორექციის და ნეფ.
ტოქსი. მოხსნის შემდეგ

BK ვირუსის
შეფასება

neopterin , Serum-
soluble CD30 levels



ტრანსპლანტატის
ბიოფისია

სისლში CNI დონის
კონტროლი

ტრანსპლანტატის
ულტრაბგერითი
კვლევა

შარდის საერთო
ანალიზი

β 2-microglobulin
alanine aminopeptidase, γ -
glutamyl transpeptidase, and
alkaline phosphatase), α 1-
microglobulin, *N*-acetyl-d-
glucosaminidase (NAG), and
neutrophil gelatinase-associated
lipocalin (NGAL)

Evaluation of non-invasive biomarkers of kidney allograft rejection in a prospective multicenter unselected cohort study (EU-TRAIN)

kidney
INTERNATIONAL



STUDY AIM

To assess the added value of **blood gene expression profiling** and **non-HLA antibodies** to detect kidney allograft rejection beyond standard of care parameters.

ClinicalTrials.gov,
NCT03652402



STUDY DESIGN

Prospective multicenter unselected cohort of 412 adult kidney transplant patients from 9 European centers (funded by the European Commission, grant agreement no. 754995)



Inclusion at transplantation
Follow-up for 1 year



812 allograft biopsies performed between 2019 and 2021



Standard of care parameters & circulating anti-HLA DSA



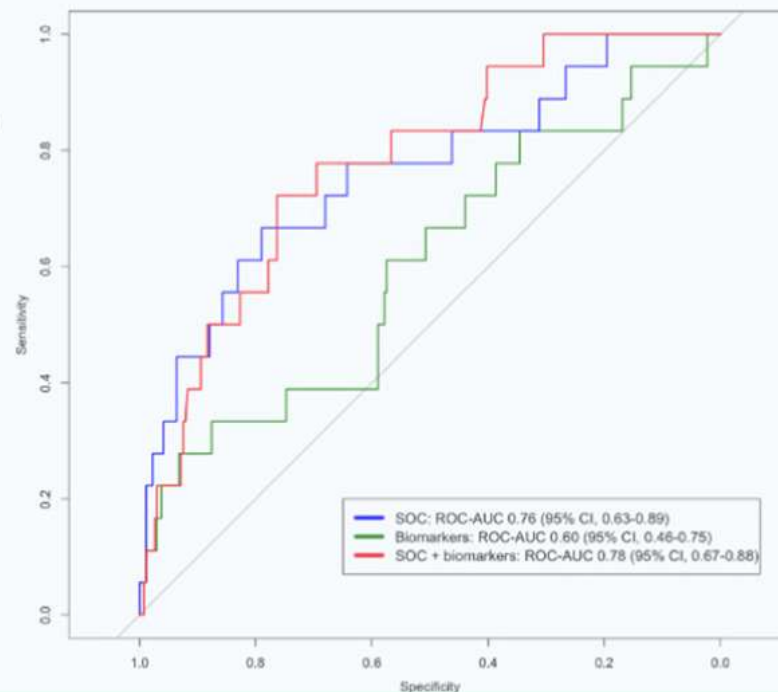
19 blood mRNA biomarkers & 4 non-HLA antibodies

Primary outcome = allograft rejection

- Antibody-mediated rejection
- T cell-mediated rejection
- Mixed rejection

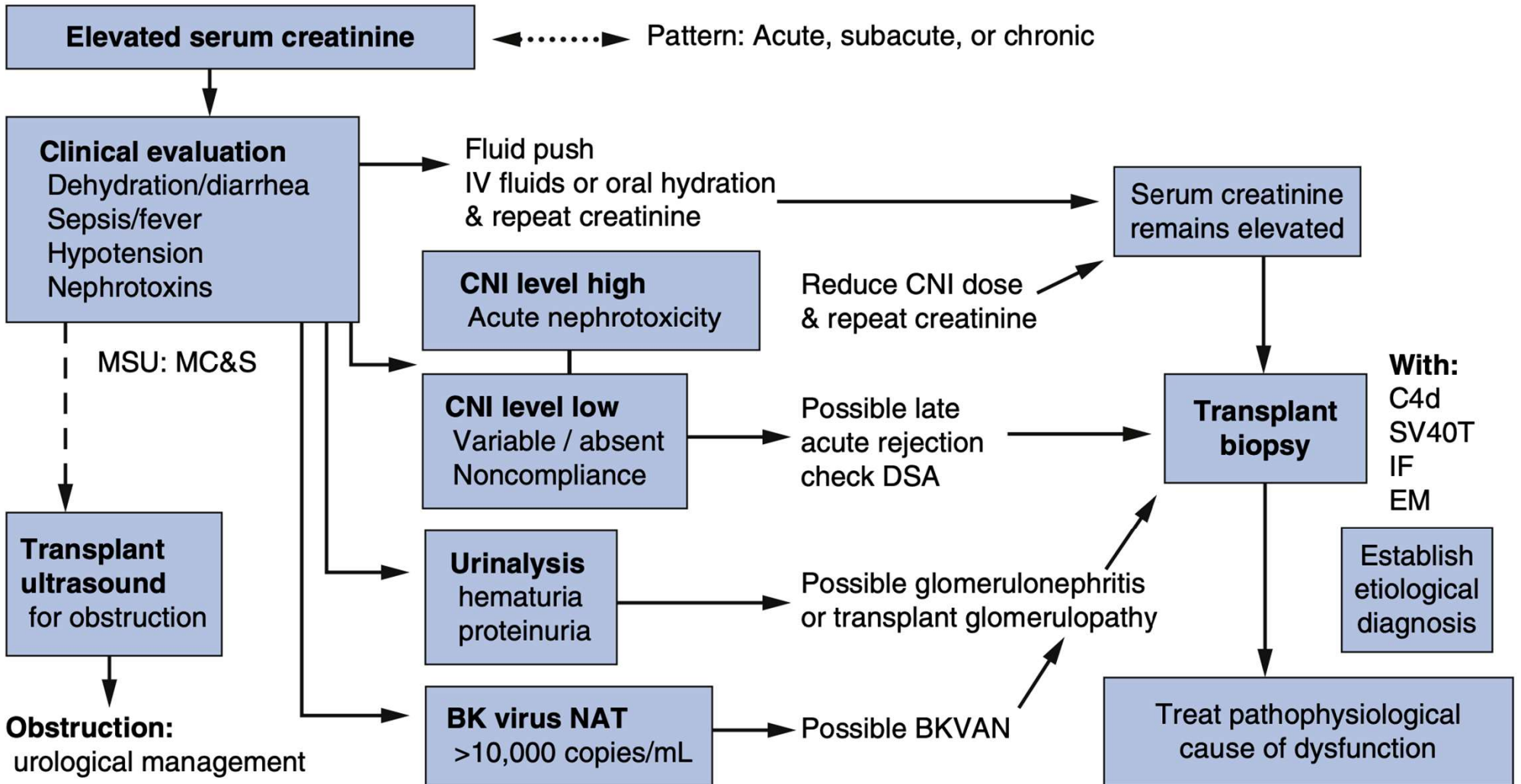
RESULTS

No added value of the 23 EU-TRAIN biomarkers (*AKR1C3, CD3E, CD4, CD40, CD8A, CD9, CTLA4, ENTPD1, FOXP3, GZMB, ID3, IL7R, MS4A1, MZB1, POU2AF1, POU2F1, TCL1A, TLR4, TRIB1 & AT1R, ETAR, C3aR, C5aR* antibodies) beyond standard of care parameters and circulating anti-HLA DSA.

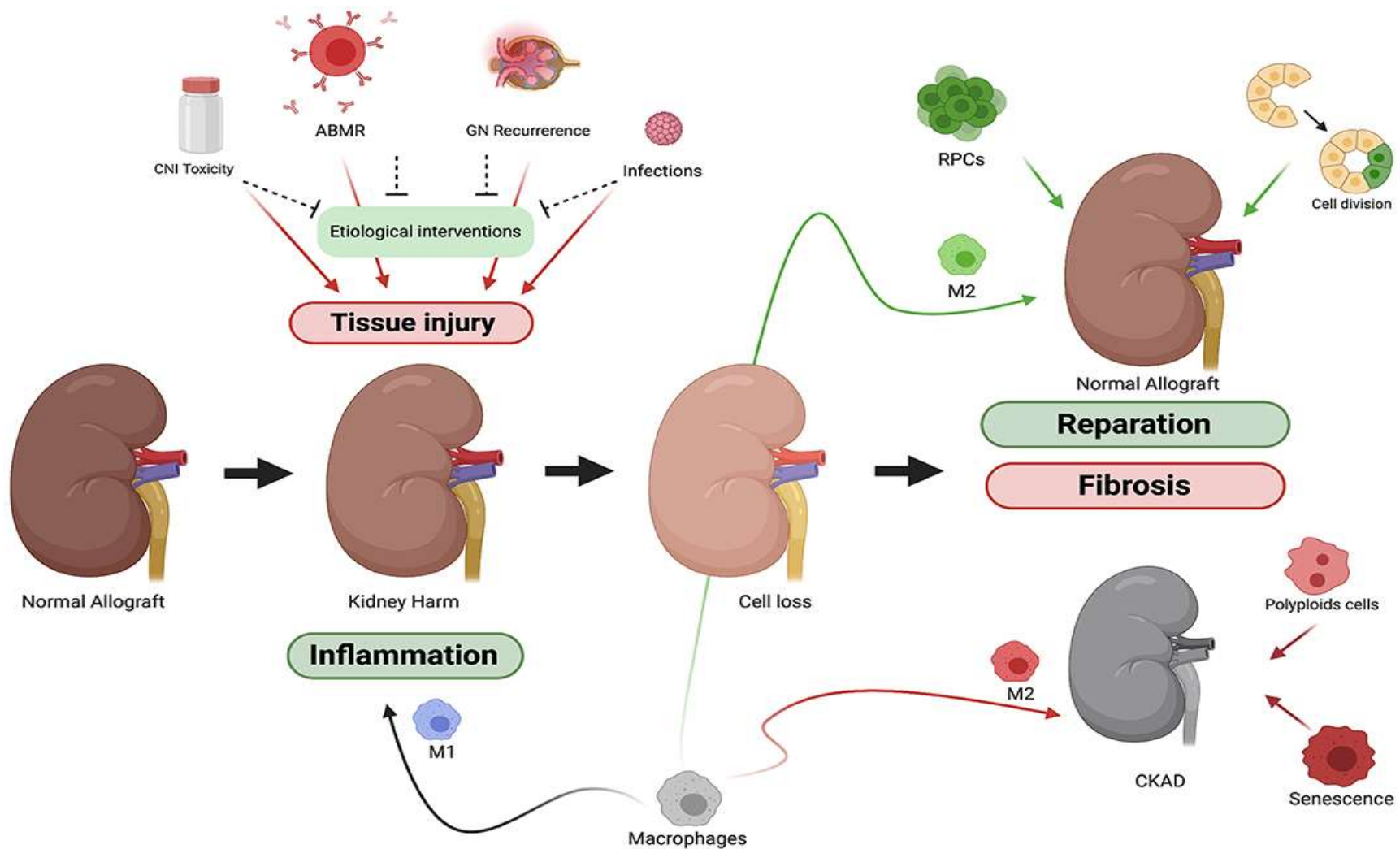


Goutaudier et al, 2024

CONCLUSION In this large, prospective, multicenter and unselected cohort of deeply phenotyped kidney transplant patients, the 23 EU-TRAIN blood mRNAs and non-HLA antibodies targeting endothelial antigens did not show clinical utility in detecting allograft rejection.



ალოტრანსპლანტატის ქრონიკული დისფუნქცია



თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების დროს მართვის და მკურნალობის ძირითადი პრინციპები და თავისებურებები

პრევენცია და სკრინინგი:

- იშემია-რეპერფუზიის დაზიანების შემცირება
- დონორ-რეციპიენტის ჰისტოშეუთავსებადობის \ე შემცირება
- მწვავე მოცილების ეფექტური მკურნალობა
- ადრეული ოპტიმალური იმუნოსუპრესია
- ადრეული სუბკლინიკური მოცილების კონტროლი (პირველი 3-6 თვე)
- CMV-ის ადრეული პროფილაქტიკა (ვალ)განციკლოვირით ან ვალაცისკლოვირით
- ადრეული BK სკრინინგი
- თირკმელების ფუნქციის რეგულარული მონიტორინგი (შრატის კრეატინინი) , შარდის საერთო ანალიზი და ულტრაბეგრითი კვლევა
- რეგულარული ამბულატორიული მონიტორინგი

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების დროს მართვის და მკურნალობის ძირითადი პრინციპები და თავისებურებები

პროგრესის ხელშემწყობი ფაქტორების კონტროლი

- ჰიპერტენზიის კონტროლი (კალციუმის არხის ბლოკატორები >>>ACEI ან ARB
- მარილის შეზღუდვა, მოწევის შეწყვეტა, ლიპიდური ცვლის კონტროლი, წონის კორექცია, ცხოვრების სტილის ცვლილებები (მეტაბოლური სინდრომის რისკის შემცირება)
- დიაბეტის და საშარდე გზების ინფექციების კონტროლი
- CNI დოზის შემცირება გრძელვადიანი პერსპექტივაში
- არასაკმარისი მუნოსუპრესიას აცილება

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების დროს მართვის და მკურნალობის ძირითადი პრინციპები და თავისებურებები

ტრანსპლანტატის მწვავე დისფუნქციის დიაგნოსტიკა და მართვა

- მწვავე ურგენტული სიტუაციების და მოვლენების მართვა (მაგ სიფსისი) და ოპტიმალური იმუნოსუპრესია
- თირკმლის ფუნქციის მწვავე/ქრონიკული გაუარესების სწრაფი და ზუსტი დიაგნოზი, ეტიოლოგიურ მიზეზებზე დაფუძნებული მკურნალობით

მთავარი გზავნილები:

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანება აერთიანებს, გლობალურად დაზიანების ყველა ფორმას, ეტიოლოგიური (იმუნური თუ არაიმუნური) ფაქტორის მიუხედავად

ეს არის ქრონიკული, პროგრესირებადი, მულტიფაქტორული დაავადება

ტრანსპლანტატის გადარჩენის და გამოსავლის გაუმჯობესების მიზნით რეკომენდირებულია ეტიოლოგიური ფაქტორის გამოვლენა

ეს მდგომარეობა მოითხოვს სპეციფიკურ და ჰოლისტიკურ მიდგომას ნეფროპროტექტორული სტრატეგიებით

გმადლობთ ყურადღებისთვის !

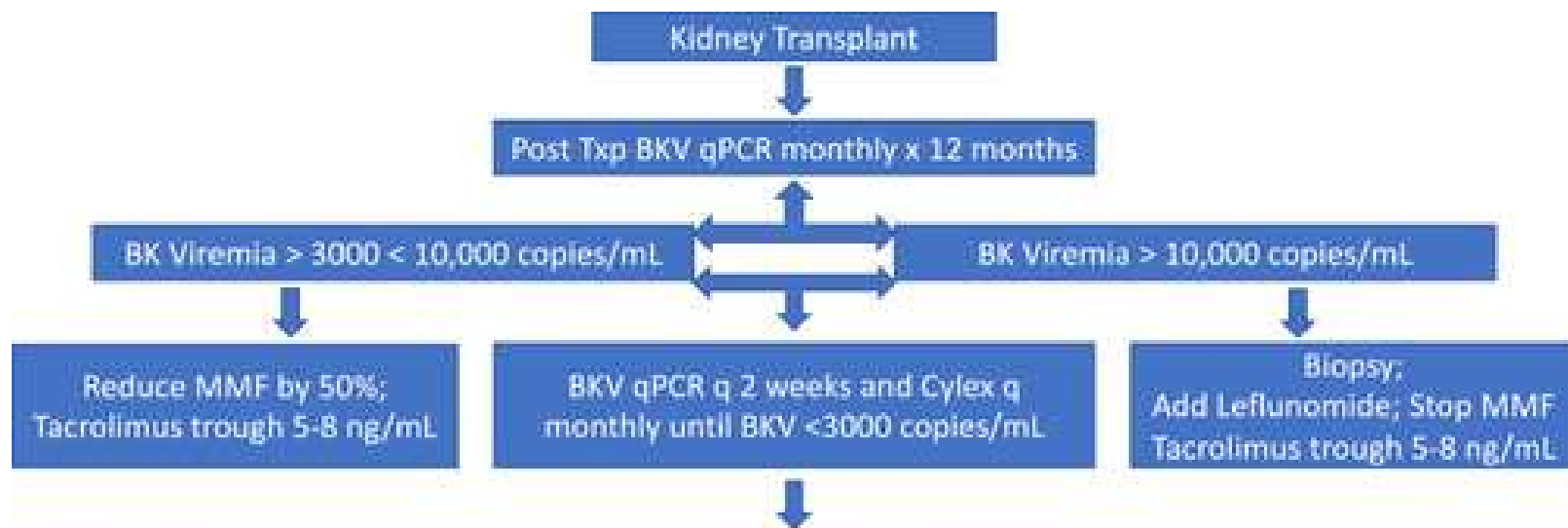


თირკმლის
ტრანსპლანტატის
ქრონიკული დაზიანების
იმუნოლოგიური და
არაიმუნოლოგიური
მიზეზები:
დიაგნოსტიკისა და
მართვის
თავისებურებები

(ნ.სარიშვილი)
15.12.2024



Reparation Mechanism	Potential therapeutic target	Current limitations
Machophages	Cell therapy	M1-M2 phenotype plasticity Cell obtention
Renal progenitor Cells	Podocyte loss biomarker To control crescent formation	Pre-clinical phase
Tubular regeneration	Senolytic strategies "AKI to CKD" minimization	Pre-clinical phase
Stem cells	MSC-based therapy	Legal/Administration restrictions Low-grade evidence



Cylex	BKV qPCR (copies/mL)		
	< 3,000	3000 – 10,000	> 10,000
< 225	Resume Baseline IS	Reduce MMF by 50%; Tacrolimus trough 5-8 ng/mL	Add Leflunomide; Stop MMF Tacrolimus trough 5-8 ng/mL
225 - 500	Resume Baseline IS	Reduce MMF by 50%; Tacrolimus trough 8-10 ng/mL	Leflunomide; Reduce MMF by 50%; Tacrolimus trough 5-8 ng/mL; Cidofovir if refractory
> 500	Resume Baseline IS	Leflunomide; Reduce MMF by 50%; Tacrolimus trough 8-10 ng/mL; Cidofovir if refractory	Leflunomide; Reduce MMF by 50%; Tacrolimus trough 8-10 ng/mL; Cidofovir if refractory

Traditional CV risk factors for KT recipients

Hypertension
Dyslipidemia
Pre and post transplant diabetes
Obesity
Smoking
Familial history of CVD

Non-Traditional CV risk factors for KT recipients

Immunosuppressive drugs
Rejection episodes
Arterial stiffness
Endothelial dysfunction
Arteriovenous dialysis access
Persistent inflammation

Kidney dysfunction and graft loss

Immunological factors

Antibody-mediated rejection
acute/chronic
T-cell mediated rejection acute/chronic
Microvascular inflammation without
antibodies

High rate of medical events (CV
events and infections leading to
decreased GFR)

Donor quality
Ischemia reperfusion injury
CNI toxicity
Viral nephropathies (PVAN, CMV)
Urologic/vascular complications
(thrombosis, leaks, hemorrhage) and
perioperative events
Recurrent disease

Non-traditional risk factors

CKD-MBD after transplantation
Immunosuppressive drug variability
Hypomagnesemia
Metabolic acidosis
Glomerular ischemia

ჰემოდიალიზი

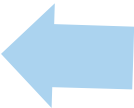


თირკმლის
ჩანაცვლებითი
თერაპია



პერიტენული
დიალიზი

თირკმლის
ტრანსპლანტაცია



კონსერვატიული
მკურნალობა

- Chronic Allograft Injury Langewisch, Eric¹; Mannon, Roslyn B.^{1,2}

თირკმლის ტრანსპლანტატის ქრონიკული დაზიანების
იმუნოლოგიური და არაიმუნოლოგიური მიზეზები: დიაგნოსტიკისა და
მართვის
თავისებურებები (ნ.სარიშვილი)