

Οι μεταβολές των ρυθμιστικών T και B λεμφοκυττάρων σε μακροχρόνια μεταμόσχευση νεφρού

Ε. Μέμμος¹, Ε. Κασιμάτης², Α. Φούζα³, Γ. Λιούλιος², Α. Ξωχέλη⁴, Λ.
Βαγιώτας³, Β. Νικολαΐδου⁴, Ν. Αντωνιάδης³, Α. Φυλάκτου⁴, Μ. Στάγκου²

¹Νεφρολογικό Τμήμα Γ.Ν. «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

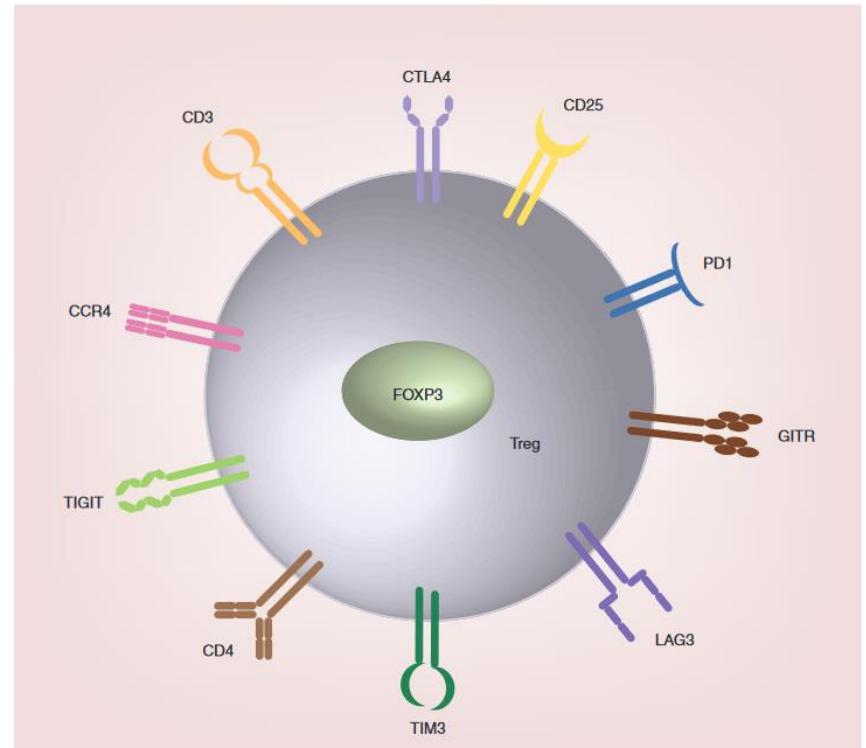
²Α' Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

³Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

⁴Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, Ανοσολογικό τμήμα, Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο

Ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα (Tregs)

- 5–10% των κυκλοφορούντων CD4 Τ λεμφοκυττάρων
- Χαρακτηρίζονται από την έκφραση του CD25 και από τον μεταγραφικό παράγοντα FOXP3
- Σημαντικοί διαμεσολαβητές της ανοσιακής ανοχής σε αυτοαντιγόνα
- Καταστέλλουν την ανοσιακή απάντηση αναστέλλοντας την ενεργοποίηση, επάγοντας την απόπτωση και διαταράσσοντας μεταβολικές οδούς των Τ λεμφοκυττάρων



T. Vaikunthanathan et al. Clin Experimental Immunol, 2017

P. Kumar et al. Immunotherapy, 2019

Ρυθμιστικά B λεμφοκύτταρα (Bregs)

- Δεν ορίζονται από έναν αποκλειστικό δείκτη
- Αποτελούν έναν ετερογενή κυτταρικό πληθυσμό που διαθέτει ρυθμιστικό φαινότυπο και αφορά διαφορετικά στάδια ανάπτυξης των B κυττάρων
- Χαρακτηρίζονται από την έκφρασή IL-10
- Ο μεταβατικός (transitional) φαινότυπος CD19+CD24++CD38++ είναι ο πιο άφθονος στην περιφέρεια
- Υπάρχουν και άλλοι υποπληθυσμοί όπως τα Bregs μνήμης (memory) με φαινότυπο CD19+CD27+CD24++

Ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα στη μεταμόσχευση

- Σε ζωικά μοντέλα τα Tregs έχει φανεί ότι προωθούν την ανοχή στη μεταμόσχευση
- Μελέτες σε Tx νεφρού και πνεύμονα έχουν δείξει πως η σταθερή λειτουργία μοσχεύματος σχετίζεται με αυξημένα Tregs
- Σε μελέτες σε Tx νεφρού το υψηλό ποσοστό Bregs έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ανοχής στο μόσχευμα

Σκοπός

Η αξιολόγηση της επίδρασης της μακροχρόνιας μεταμόσχευσης νεφρού στους ανοσορυθμιστικούς υποπληθυσμούς των ρυθμιστικών T και ρυθμιστικών B λεμφοκυττάρων

Ασθενείς

- **N=60 ενήλικες**
- **Ομάδα Α:** *ΚΤχ πριν από τουλάχιστον 17 χρόνια*
(**long-term**, μακροχρόνια μεταμόσχευση)

και

- **Ομάδα Β:** *ΚΤχ πριν από 1 χρόνο*
(**πρόσφατη** μεταμόσχευση)

- **Κριτήρια αποκλεισμού:**

Ενεργός κακοήθεια

Οξεία λοίμωξη

Άλλη χρόνια φλεγμονώδης νόσος

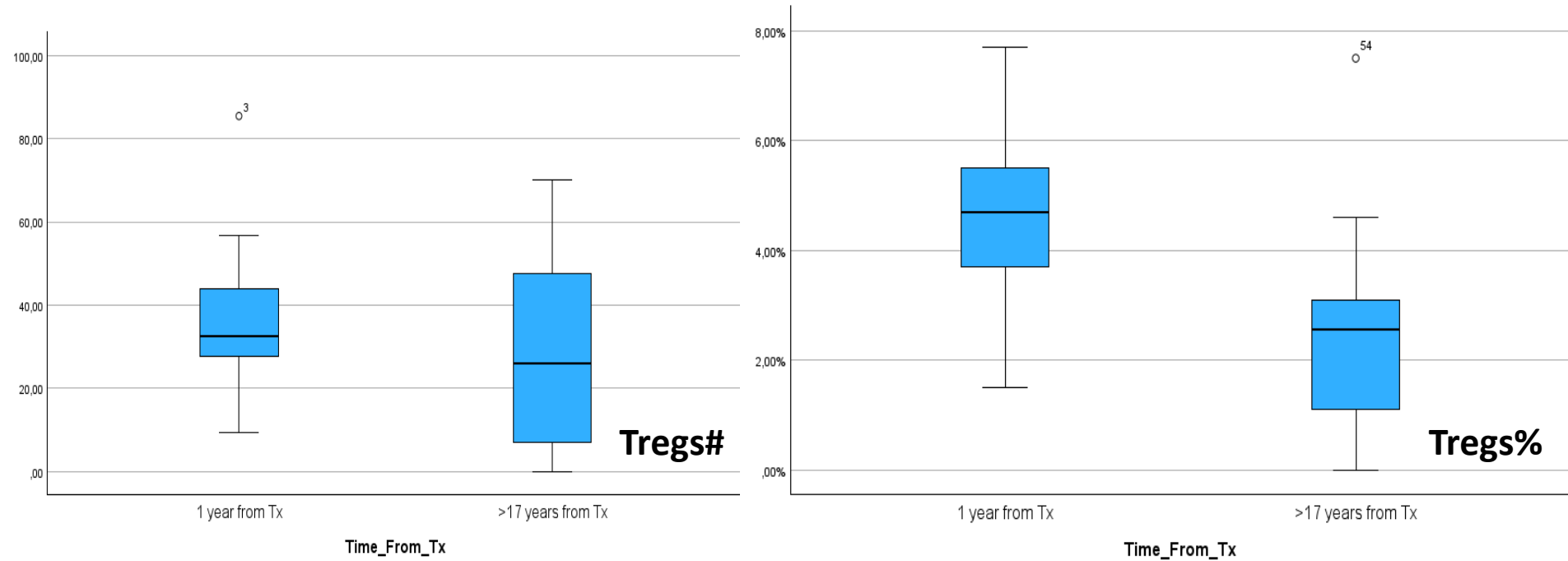
Πρόσφατο επεισόδιο απόρριψης

Μέθοδοι

- Περιφερικό δείγμα αίματος
- Κυτταρομετρία ροής
- **Αξιολογήθηκαν οι υποπληθυσμοί:**
 1. *CD4+CD25+FOXP3 (Tregs)*
 2. *CD19+CD24++CD38++ (Transitional Bregs)*
 3. *CD19+CD27+CD24++ (Memory Bregs)*
 4. *Naïve, switched memory, nonswitched memory και double negative B λεμφοκυττάρων*
- Κύρια στατιστική δοκιμασία: Mann-Whitney test

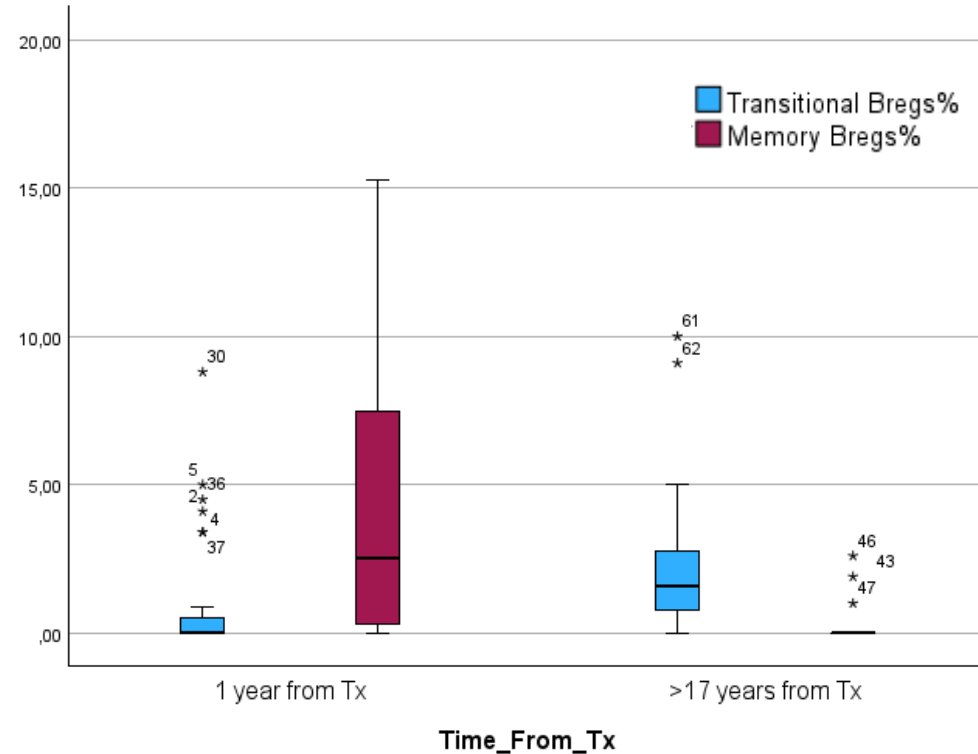
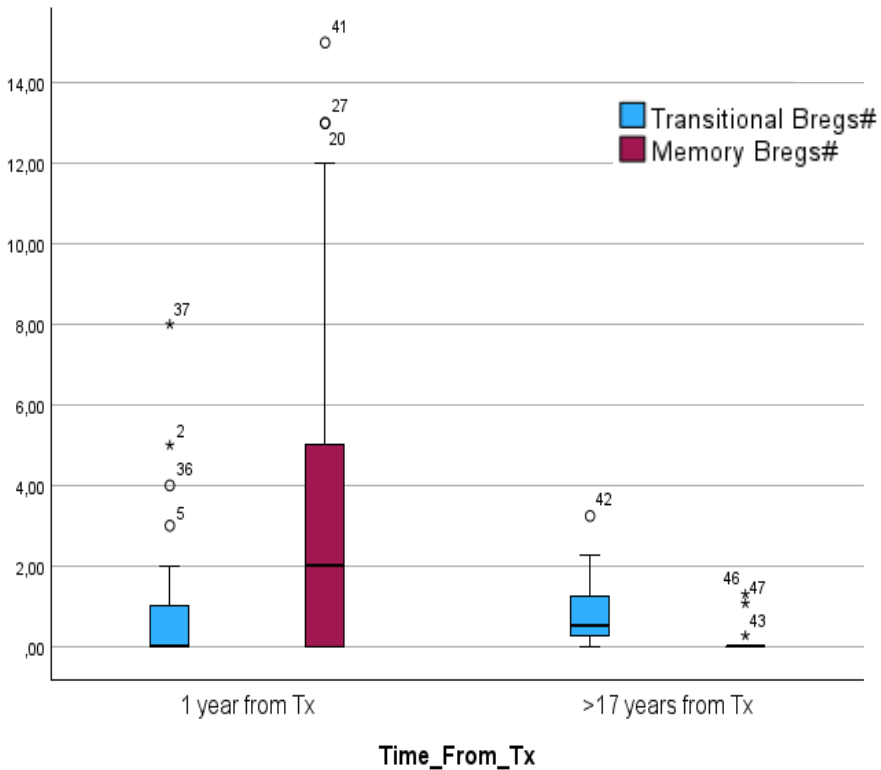
	Long-term KTx (n=20)	Πρόσφατη KTx (n=40)	p
Ηλικία	57±10,9	47±15	0,065
Άρρενες	11 (55%)	23 (57,5%)	0,816
Ζώντας δότης	12 (60%)	19 (47,5%)	0,178
Επαναμεταμόσχευση	4 (20%)	4 (10%)	0,691
Προενταξιακή Tx	1 (5%)	2 (5%)	0,897
Μήνες σε εξωνεφρική κάθαρση	32,8±26	85±49,8	<0,001
eGFR (CKD-EPI)	63,5±19,2	63,6±17,1	0,132
Επαγωγή με Basiliximab	12 (60%)	29 (72,5%)	0,123
Επεισόδια απόρριψης	1 (5%)	1 (2,5%)	0,780
CMV λοίμωξη	3 (15%)	1 (2,5%)	0,095

Αποτελέσματα

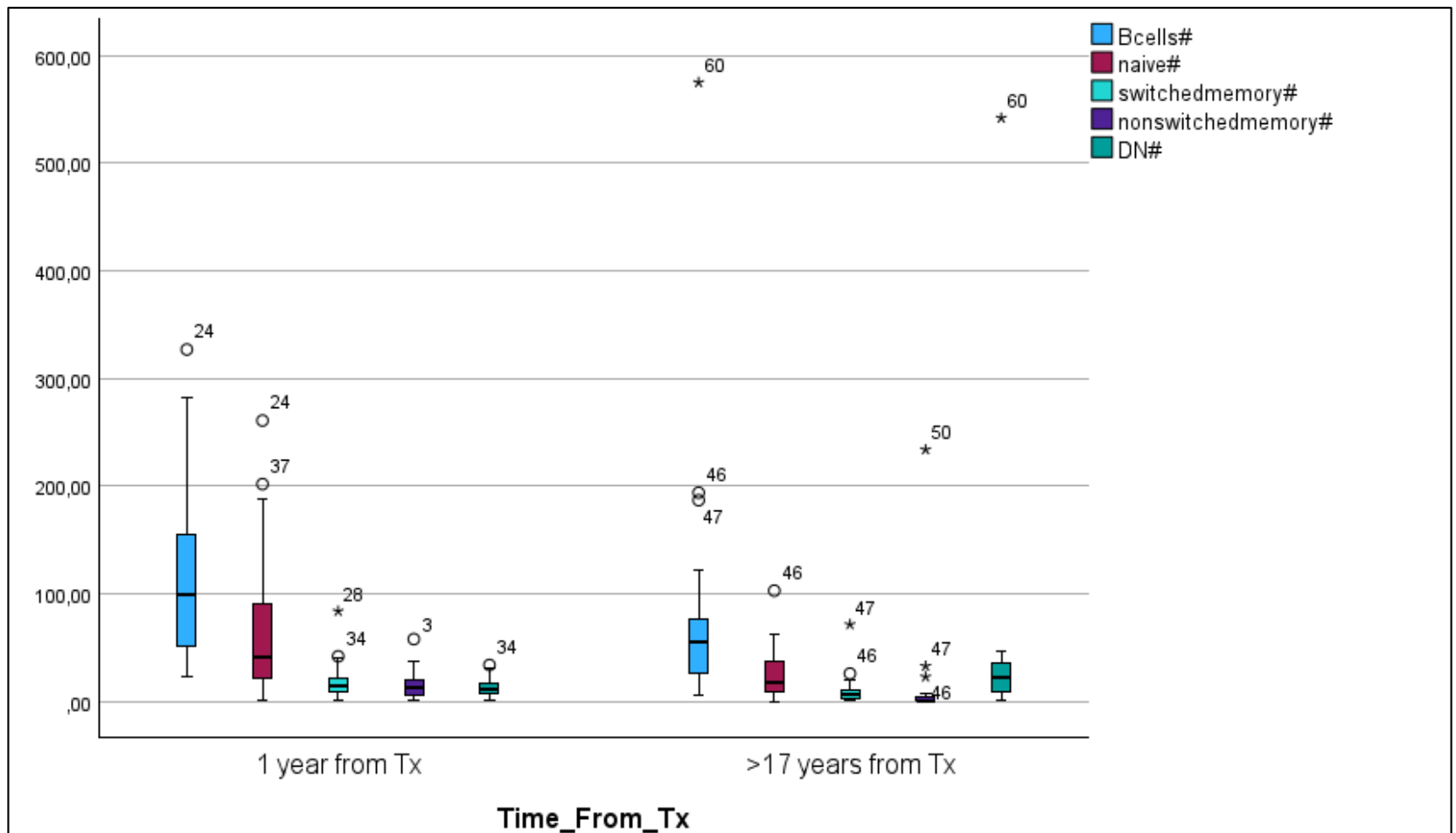


	Tregs (#/μL)	Tregs (%)
Πρόσφατη ΚΤx	32,6 (9,2-85,4)	4,7 (1,5-7,7)
Long-term ΚΤx	26 (0,0-70,0)	2,55 (0,0-7,5)
p	0,304	<0,001

Αποτελέσματα



	Transitional Bregs (#/μL)	Memory Bregs (#/μL)	Transitional Bregs (%)	Memory Bregs (%)
Πρόσφατη ΚΤx	0,0 (0,0-8,0)	2,0 (0,0-15,0)	0,0 (0,0-8,8)	2,55 (0,0-15,3)
Long-term ΚΤx	0,53 (0,0-3,2)	0,0 (0,0-1,3)	1,6 (0,0-10,0)	0,0 (0,0-2,6)
p	0,001	0,001	<0,001	<0,001



	Bcells (#/μL)	Naïve (#/μL)	Switched memory (#/μL)	Non-switched memory (#/μL)	Double negative (#/μL)
Πρόσφατη ΚΤx	99 (23-327)	41 (2-261)	14 (2-84)	13 (2-58)	11 (1-34)
Long-term ΚΤx	55 (6-575)	18 (0-103)	7 (1-72)	1 (0-234)	22 (1-542)
p	0,034	0,005	0,005	<0,001	0,028

- Σε long-term μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με μεταμόσχευση ενός έτους διαπιστώθηκε:
 1. Τάση ελάττωσης των Tregs
 2. Ελάττωση των memory Bregs
 3. Αύξηση των transitional Bregs
 4. Ελάττωση των ολικών, naïve, switched και non switched memory και αύξηση των DN B κυττάρων
- Πιθανώς ο κύριος πληθυσμός ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων που συμβάλουν στην **ανοχή στο μόσχευμα μακροπρόθεσμα** να είναι τα **transitional Bregs**
- Οι long-term λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν διαφορετικό προφίλ υποπληθυσμών των B λεμφοκυττάρων, πιθανώς στα πλαίσια **ανοσογήρανσης**