



Τα CD16++CD14+ μονοκύτταρα και τα CD8+ λεμφοκύτταρα σχετίζονται με διαχρονικές μεταβολές του eGFR και της πρωτεϊνουρίας σε μια κοορτή ληπτών νεφρικού μοσχεύματος.

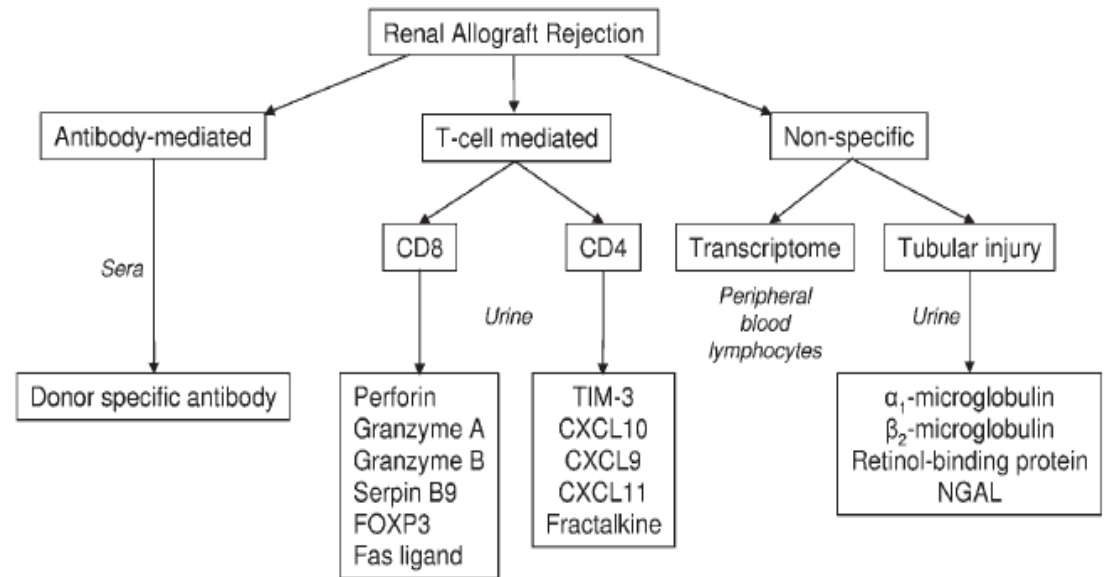
Ανίλα Ντούνη^{1,2}, Αθανάσιος Κίτσος^{1,2}, Βασίλειος Κούτλας^{1,2}, Ειρήνη Τζαλαβρά², Παρασκευή Τσαβουρέλου¹, Μαρία Τριανταφυλλίδου¹, Βασίλειος Τάτσης², Γεώργιος Μαρκόπουλος³, Γεράσιμος Μπαξεβάνος⁴, Χαράλαμπος Παππάς^{1,2}, Μιχαήλ Μήτσης², Ευαγγελία Ντουνούση^{1,2}.

¹Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Τμήμα Νεφρολογίας, Ελλάδα

²Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Τμήμα Χειρουργικής και μονάδα νεφρικών μεταμοσχεύσεων, Ελλάδα

³Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Τμήμα Αιματολογίας – Μονάδα Μοριακής Βιολογίας, Ελλάδα

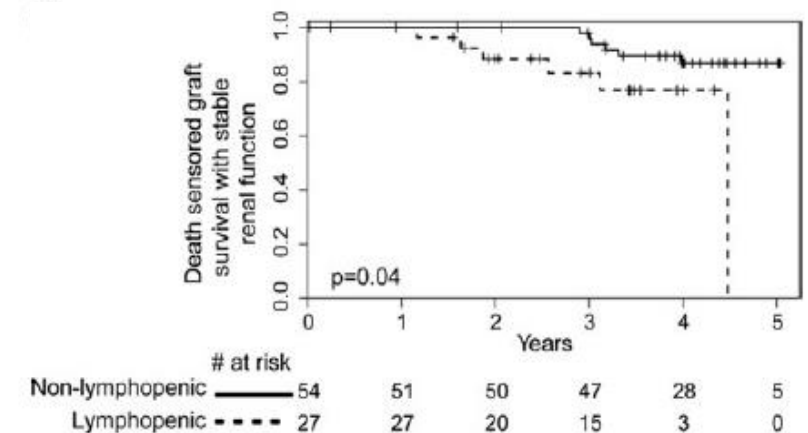
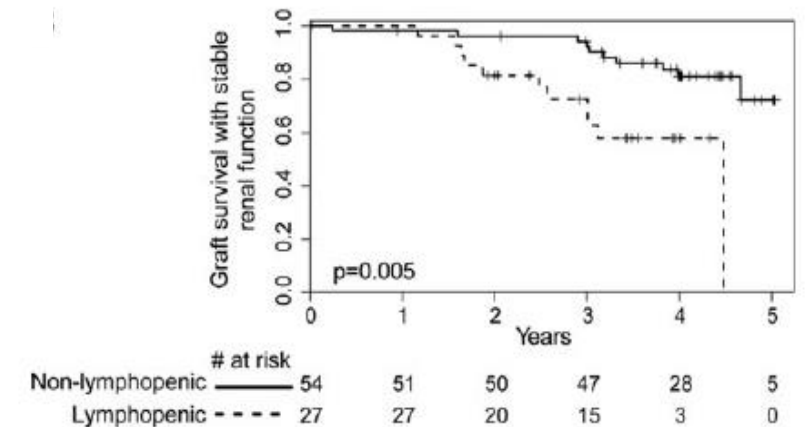
- Current strategies for posttransplant monitoring of kidney transplants have mainly been focused on prediction of acute rejection in kidney transplants.
- Novel strategies for monitoring the immune status of the kidney transplant in relation to long term graft function may lead to early therapeutic intervention and improved kidney transplant outcomes.






Long-term CD4 lymphopenia is associated with accelerated decline of kidney allograft function

Yosu Luque¹, Matthieu Jamme¹, Marion Rabant^{2,3}, Susan DeWolf⁴, Laure-Hélène Noël³, Eric Thervet^{2,5}, Lucienne Chatenoud^{2,6,7}, Renaud Snanoudj^{1,2,7,8}, Dany Anglicheau^{1,2,7,8}, Christophe Legendre^{1,2,7,8}, Sophie Candon^{2,6,7,†} and Julien Zuber^{1,2,4,7,8,†}

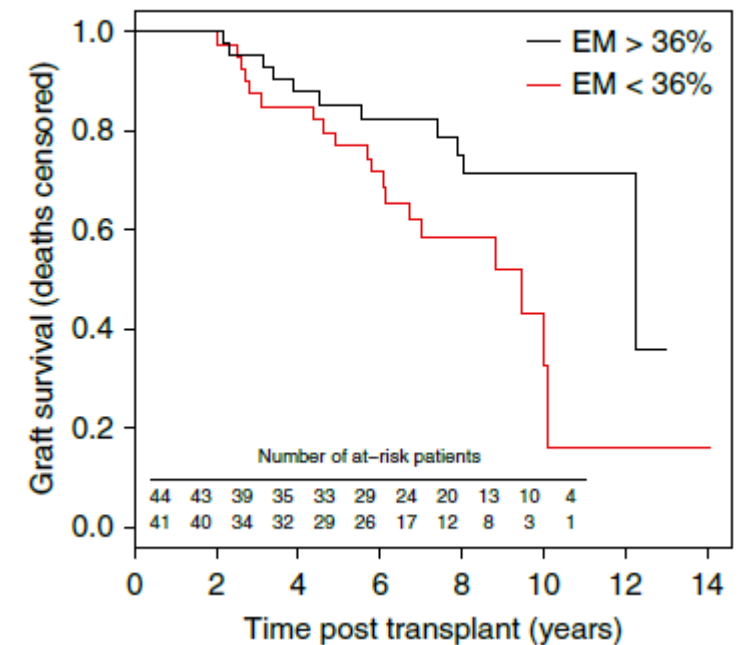
Long-term lymphopenia was significantly and independently associated with an accelerated decline in renal allograft function even after censoring for death, despite a similar rate of biopsy-proven acute rejection and comparable immunosuppression.



Terminally Differentiated Effector Memory CD8⁺ T Cells Identify Kidney Transplant Recipients at High Risk of Graft Failure

Lola Jacquemont,^{1,2} Gaëlle Tilly,^{1,2} Michelle Yap,^{1,2} Tra-My Doan-Ngoc,^{1,2}
Richard Danger ,^{1,2} Pierrick Guérif,² Florent Delbos,³ Bernard Martinet,^{1,2} Magali Giral,^{1,2}
Yohann Foucher ,⁴ Sophie Brouard,^{1,2} and Nicolas Degauque  ^{1,2}

- At 1 year post-transplant, the composition of memory CD8⁺ T cell subsets in blood improved prediction of 8-year kidney transplant failure compared with a clinical-variables score alone
- Increased frequency of circulating TEMRA CD8⁺ T cells and lower frequency of effector memory CD8⁺ T cells at 1 year post-transplant associated with increased risk of graft failure during follow-up.



-
- Σκοπός της μελέτης ήταν η προοπτική
ανάλυση υποτύπων ανοσοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ληπτών
νεφρικού μοσχεύματος (ΛΝΜ) και πιθανές κλινικές συσχετίσεις.

Υλικό & Μέθοδος

- 48 ΛΝΜ συμπεριλήφθησαν αρχικά στην προοπτική μελέτη παρατήρησης.
- Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το ιστορικό ή η εκδήλωση κατά το διάστημα παρακολούθησης οξείας απόρριψης του μοσχεύματος, καρδιαγγειακής νόσου, κακοήθειας και χρόνιων λοιμώξεων.
- Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 24 μήνες.

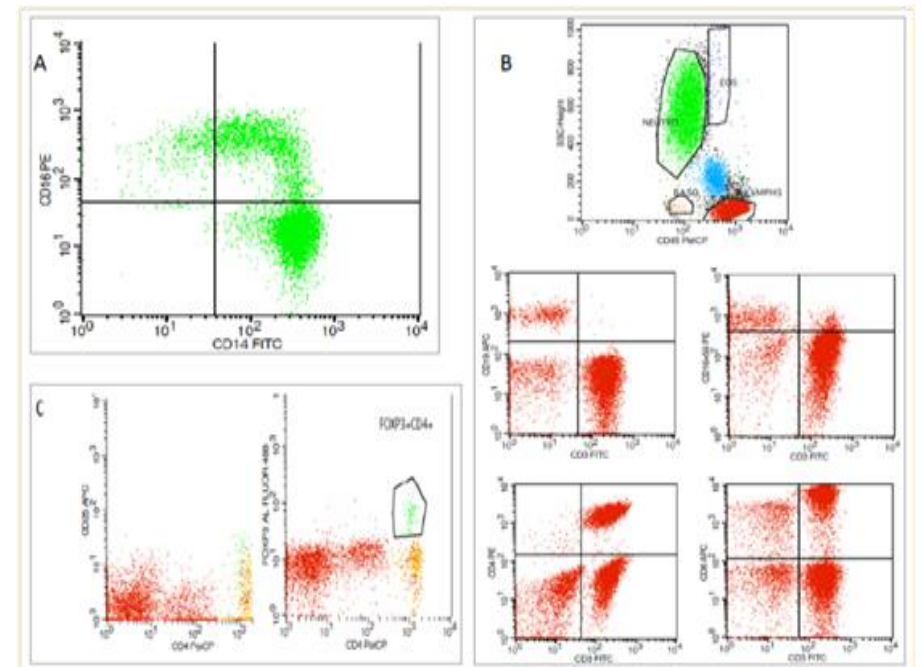
Υλικό & Μέθοδος

Κατά την ένταξη στη μελέτη (T0) και μετά από 24 μήνες (T1):

- εκτιμήθηκαν και καταγράφηκαν οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι

Μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής στο T0 και στο T1:

- οι υποτύποι CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺⁺CD16⁺ και CD14⁺CD16⁺⁺ των μονοκυττάρων
- φυσικοί φονείς (NK, CD3⁺CD16⁺56⁺)
- οι υπότυποι των λεμφοκυττάρων: CD3⁻CD19⁺ B-λεμφοκύτταρα, CD3⁺CD4⁺ T-κύτταρα, CD3⁺CD8⁺ T-κύτταρα και T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺)
- Δέλτα (Δ) των ανοσοκυττάρων και των εργαστηριακών παραμέτρων ορίστηκαν οι αντίστοιχες διαφορές μεταξύ T1 and T0.



Αποτελέσματα

- 35 ΛΝΜ συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση.
- Η μέση ηλικία ήταν 53 ± 9.28 έτη.
- 71% των ΛΝΜ ήταν άνδρες.
- Ο μέσος χρόνος στη μεταμόσχευση ήταν 96 ± 66 μήνες.
- 63% των ΛΝΜ ήταν υπό Tacrolimus και 37% υπό Cyclosporine.

Main laboratory parameters in To and T1

	To	T1	p-value
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58 ±17	53 ±18	<i>0.004</i>
UPCR (g protein/g creatinine)	0.16 (0.09-0.56)	0.16 (0.10-0.70)	0.489
Hemoglobin (g/dl)	13.5±1.8	13.2±2.0	0.182
Uric Acid (mg/dl)	6.8±1.5	7.1±1.8	0.425
ESR (mm/hour)	20±14	22±19	0.381
CRP (mg/L)	4.0 (3-7)	5 (2.5-7.5)	0.919
Albumin (g/dl)	4.2±0.38	4.8±0.55	0.330
Cyclosporine Co (ng/ml)	114±32	129±30	0.259
Tacrolimus C0 (ng/ml)	6.8±2.3	7.0±2.2	0.744

Immune cell subpopulations at T0 and T1

Immune cells	T0	T1	p-value
Monocytes (N)	653 ±244	538 ±197	<i>0.001</i>
Monocytes (%)	7.6 ±2.9	6.6 ±2.2	<i>0.006</i>
CD14++CD16- (N)	534 ±225	452 ±185	<i>0.044</i>
CD14++CD16- (%)	85.5 ±8.5	83.5 ±11	0.419
CD14++CD16+ (N)	25 (16-45)	25 (20-42)	0.871
CD14++CD16+ (%)	4.6 (2.8-7.3)	5.4 (4.0-8.4)	0.403
CD14+CD16++ (N)	18 (13-28)	17 (10-25)	0.518
CD14+CD16++ (%)	3.2 (1.9-5.4)	3.3 (2.3-4.8)	0.781
Lymphocytes (N)	2083 ±817	1897±819	0.06
Lymphocytes (%)	24.3 ±8.4	23.2 ±7.9	0.428
T-lymphocytes (N)	1718 ±716	1578 ± 713	0.132
T-lymphocytes (%)	81 ±8.2	81.3 ±7.7	0.774
B-lymphocytes (N)	88 (33-140)	69 (24-151)	0.800
B-lymphocytes (%)	4.3 (1.9-6.7)	4.2 (1.9-5.8)	0.967
NK cells (N)	274 ±176	234 ±130	0.068
NK cells (%)	13.8 ±8.0	13.6 ±7.7	0.879
CD4+ T-Cells (N)	965 ±455	917 ±468	0.366
CD4+ T-cells (%)	46.7 ±9.4	46.6 ±11	0.967
CD8+ T-cells (N)	713 ±356	642 ±332	0.060
CD8+ T-cells (%)	34.0 ±9.3	34.1 ±10.8	0.948
Tregs (N)	22± 14	20 ±16	0.626
T Regs (%)	0.93 (0.63-1.71)	0.88 (0.62-1.48)	0.913

Univariate Correlates of $\Delta eGFR$ and $\Delta UPCR$

$\Delta eGFR$	$\Delta UPCR$
<ul style="list-style-type: none">➤ Monocytes % (T0) <i>rho</i>=0.359, <i>p</i>=0.037	<ul style="list-style-type: none">➤ B-lymphocytes % (T0) <i>rho</i> =0.385, <i>p</i> = 0.027
<ul style="list-style-type: none">➤ CD14++CD16+ No (T0) <i>rho</i>=0.502, <i>p</i>=0.003	<ul style="list-style-type: none">➤ CD4+ T-cells% (T0) <i>rho</i>=0.352, <i>p</i>=0.044
<ul style="list-style-type: none">➤ CD14++CD16+ % (T0) <i>rho</i>=0.438, <i>p</i>=0.008	<ul style="list-style-type: none">➤ T-lymphocytes % (T0) <i>rho</i>=-0.402, <i>p</i>=0.02
<ul style="list-style-type: none">➤ serum Albumin (T0) <i>rho</i>=0.395, <i>p</i>=0.021	<ul style="list-style-type: none">➤ CD8+ T cells % (T0) <i>rho</i>=-0.603, <i>p</i><0.001
<ul style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">➤ Δuric acid <i>rho</i>= 0.567, <i>p</i>=0.000	<ul style="list-style-type: none"><ul style="list-style-type: none">➤ ΔHemoglobin <i>rho</i>=-0.385, <i>p</i>=0.027

Στη βηματική γραμμική παλινδρόμηση:

- Τα CD14++CD16+ μονοκύτταρα ($\beta=0.338$, $p=0.04$) και Δ ουρικό οξύ ($\beta=0.477$, $p=0.006$) παρέμειναν μεταβλητές ανεξάρτητα συσχετιζόμενες με το ΔeGFR.
- Μόνο το ποσοστό των CD8+ T λεμφοκυτταρών στο T0 ανέδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση με το ΔUPCR ($\beta=-0.379$, $p=0.03$).

Περιορισμοί της μελέτης

- Μελέτη παρατήρησης
- Μικρό μέγεθος κοορτής
- Μικρή διάρκεια παρακολούθησης
- Δεν αναλύθηκαν ειδικές υποομάδες των υποπληθυσμών των λεμφοκυττάρων

Συμπεράσματα

- Τα ενδιάμεσα μονοκύτταρα σχετίζονται με διαχρονικές μεταβολές του eGFR ενώ τα CD8+ T λεμφοκύτταρα παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τις διαχρονικές μεταβολές της πρωτεϊνουρίας στους ΛNM.
- Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση ώστε να διευκρινιστούν πιθανοί εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.
- Μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερες κοορτές και διάρκεια παρακολούθησης είναι αναγκαίες ώστε να διευκρινιστεί η πιθανή χρησιμότητα των ανοσολογικών υποπληθυσμών ως πιθανοί προγνωστικοί δείκτες στους ΛNM.