

lek. Michał Gniewkiewicz

**Ocena przydatności monitorowania przeciwciał przeciwko
antygenom zgodności tkankowej dawcy u pacjentów
po transplantacji nerki w stratyfikacji ryzyka immunologicznego
utrąty przeszczepu**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2023r.

Streszczenie w języku polskim

Monitorowanie odpowiedzi immunologicznej jest obecnie jednym z ważniejszych aspektów opieki nad pacjentem po przeszczepieniu nerki. Swoiste dla dawcy przeciwciała (DSA), skierowane przeciwko ludzkim antygenom leukocytarnym (HLA) są udowodnionym czynnikiem ryzyka rozwoju procesu odrzucania humoralnego oraz utraty przeszczepu. Przeciwciała mogą uszkadzać przeszczep w różnych mechanizmach, takich jak aktywacja układu dopełniacza, bezpośrednie oddziaływanie na komórki śródbłonka czy też cytotoksyczność zależna od przeciwciał. Na patogenność anti-HLA DSA mają wpływ ich dodatkowe właściwości: klasa HLA, specyficzność, średnia intensywność fluoroscencji (MFI), zdolność wiązania dopełniacza C1q, subklasa IgG. Zidentyfikowano trzy wzorce kliniczne ewolucji anti-HLA DSA po przeszczepieniu: zanikłe preformowane DSA, przetrwałe preformowane DSA i *de novo* DSA.

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl dwóch publikacji będących wynikiem projektu badawczego dotyczącego oceny przydatności monitorowania anti-HLA DSA u pacjentów po przeszczepieniu nerki, który został zrealizowany w ramach programu „Diamantowy Grant”. Przeprowadzone badania miały na celu: 1) ocenę wpływu krążących anti-HLA DSA z uwzględnieniem ich właściwości (klasa HLA, specyficzność, średnia intensywność fluoroscencji (MFI), zdolność wiązania dopełniacza C1q, subklasa IgG) na odległe wyniki przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego; 2) określenie znaczenia ewolucji anti-HLA DSA (zanikłe preformowane, przetrwałe preformowane, *de novo*) dla odległych wyników przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego oraz identyfikacja czynników mających wpływ na tę ewolucję.

Do badania zostało włączonych 108 pacjentów, u których wykonano zabieg przeszczepienia nerki od dawcy zmarłego. Od wszystkich pacjentów pobrano surowice w trakcie hospitalizacji celem biopsji przeszczepu w okresie 3 do 24 miesięcy po zabiegu przeszczepienia nerki. W surowicach analizowano obecność przeciwciał przeciwko anti-HLA DSA oraz w przypadku ich wykrycia, określono ich charakterystykę. W badaniu przyjęto złożony punkt końcowy: utrzymujący się spadek szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej powyżej 30% w odniesieniu do wartości w czasie wykonania biopsji lub niewydolność nerki przeszczepionej. Mediana czasu obserwacji pacjentów od momentu biopsji wynosiła 39 miesięcy.

U 19 pacjentów (17,6%) wykryto anty-HLA DSA. Ośmioro pacjentów miało immunodominujące anty-HLA DSA (przeciwciała z największą wartością MFI) w klasie I (42,1%), natomiast 11 pacjentów w klasie II (57,9%). U 10 pacjentów (52,6%) immunodominujące anty-HLA DSA miało zdolność wiązania dopełniacza C1q. Najpowszechniej występowała subklasa IgG1 (73,7%), następnie IgG3 (36,8%), IgG4 (21,1%) i IgG2 (10,5%). W analizie wieloczynnikowej predyktorem punktu końcowego było wykrycie anty-HLA DSA podczas biopsji (HR=5,133; 95% CI 2,150 – 12,253; p=0,0002) oraz zdolność anty-HLA DSA do wiązania dopełniacza C1q (HR=14,639; 95% CI 5,320 – 40,283; p=<0,0001).

Ponadto stwierdzono, że u 9 pacjentów (8,3%) po przeszczepieniu zaniknęły preformowane przeciwciała. Dziewięciu pacjentów (8,3%) miało przetrwałe preformowane anty-HLA DSA, natomiast u 10 pacjentów (9,3%) występowały anty-HLA DSA *de novo*. Obecność przetrwałych preformowanych DSA była predyktorem złożonego punktu końcowego badania (HR = 5,96; 95% CI 2,041–17,431; p = 0,0011), podobnie jak występowanie anty-HLA DSA *de novo* (HR = 4,48; 95% CI 1,483–13,520; p = 0,0079). Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka u pacjentów, u których zaniknęły preformowane DSA (HR = 1,10; 95% CI 0,139–8,676; p = 0,9305). Zaniknięcie preformowanych anty-HLA DSA było związane z użyciem globuliny antytymocytarnej jako indukcji immunosupresji. Przetrwanie preformowanych anty-HLA DSA było związane z wcześniejszą transplantacją i starszym wiekiem dawcy. Ponadto stwierdzono, że wcześniejszy przeszczep był czynnikiem ryzyka rozwoju anty-HLA DSA *de novo*.

Podsumowując, u pacjentów po przeszczepieniu nerki od dawcy zmarłego wykrycie przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy oraz ich zdolność wiązania dopełniacza C1q są predyktorami gorszej czynności narządu przeszczepionego oraz utraty przeszczepu. Obecnie analiza zdolności wiązania C1q jest badaniem kosztownym, ale nieinwazyjnym, dostępnym i może być brana pod uwagę w praktyce klinicznej w opiece nad pacjentem po przeszczepieniu nerki. Stwierdzenie u biorcy nerki przeszczepionej anty-HLA DSA, a w szczególności tych wiążących C1q powinno skutkować zwiększeniem czujności lekarza transplantologa, dokładną analizą leczenia immunosupresyjnego czy też zorganizowaniem częstszych kontroli pacjenta.

Pacjenci z zanikłymi preformowanymi anty-HLA DSA po przeszczepieniu nerki mają podobne wyniki odległe jak pacjenci bez nich. Stwierdzenie przetrwałych preformowanych anty-HLA DSA oraz pojawienie się anty-HLA DSA *de novo* po przeszczepieniu nerki są predyktorami gorszej czynności i niewydolności nerki przeszczepionej. Na ewolucję

anty-HLA DSA po przeszczepieniu nerki ma wpływ leczenia indukcyjnego za pomocą globuliny antytymocytarnej, poprzednie przeszczepienie czy też wiek dawcy. Kandydatów do przeszczepienia nerki, a zwłaszcza do retransplantacji należy poddać starannej ocenie ryzyka immunologicznego. Powyższe badania mogą być szczególnie przydatne w świetle rozwoju nowych protokołów odczulania przed przeszczepieniem.

Immunologia transplantacyjna rozwija się bardzo dynamicznie, ale istnieje wiele wątpliwości wymagających kolejnych badań.