



DEPARTMENT OF CARDIO-
THORACIC AND VASCULAR
SCIENCES AND PUBLIC HEALTH

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

L'assetto immunologico come fattore di rischio di complicanze infettive

Emanuele Cozzi, M.D., Ph.D.
University of Padua
Transplant Immunology Unit - Padua University Hospital

Disclosures

Sono consulente di Novartis, Astellas, Biotest,
Xenothera and Hansa

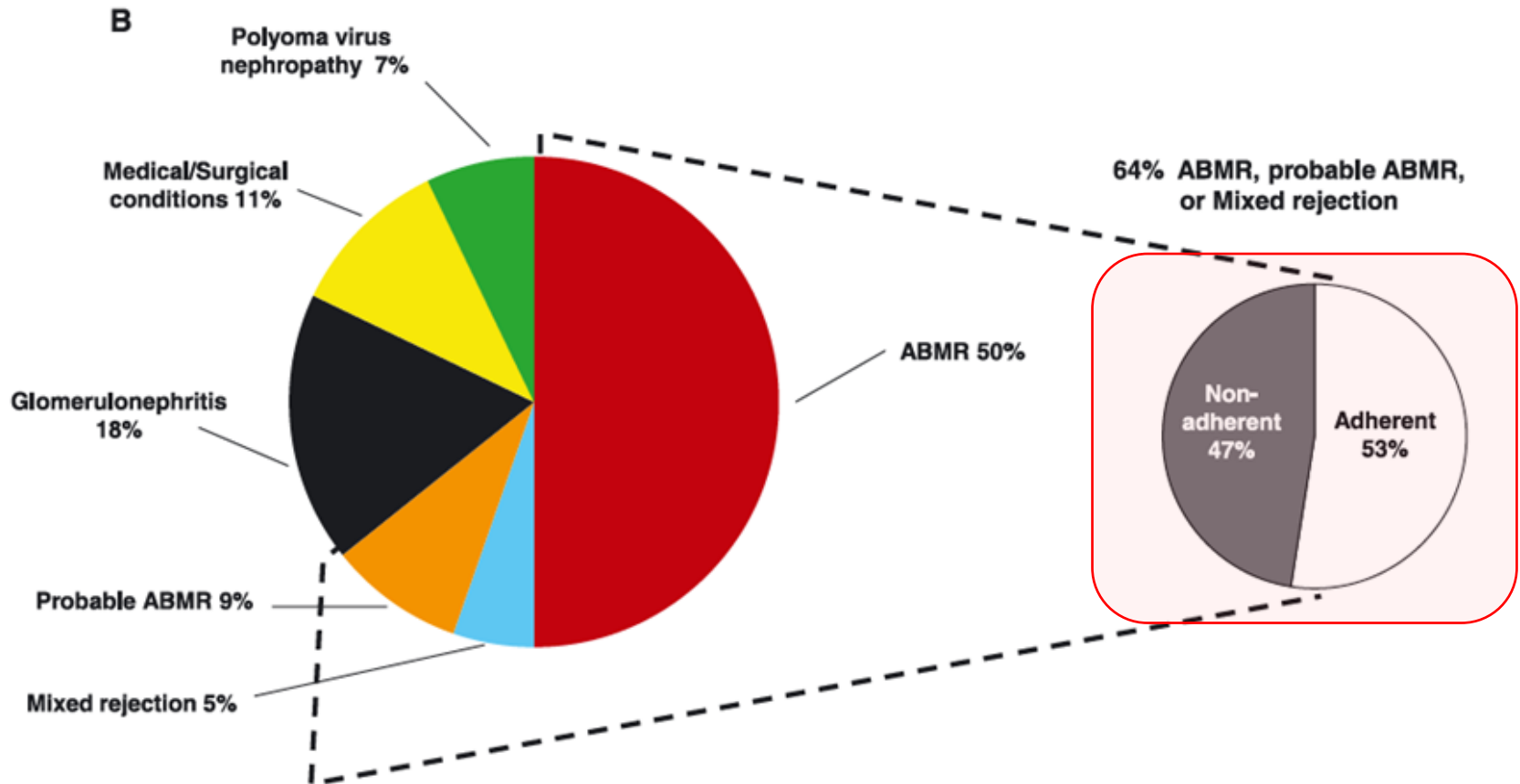
Premessa I:

Una osservazione importante

Il 50% dei malati perde il rene trapiantato entro
15 anni dal trapianto

Premessa N.2:

Istologia del rene al ritorno in dialisi



Il rigetto anticorpo-mediato è:

- la prima causa di ritorno in dialisi dopo trapianto di rene (60% casi)
- la prima causa di ritrapianto

Come e quando compaiono gli anticorpi
responsabili del rigetto-anticorpo mediato?

Gli anticorpi responsabili del rigetto anticorpo-mediato: periodo di comparsa

- Già presenti al momento del trapianto
(anticorpi pre-esistenti)
- Produzione inizia dopo il trapianto
(anticorpi *de novo*)

Qual è la specificità degli anticorpi responsabili del rigetto-anticorpo mediato?

Anticorpi importanti nel trapianto: non solo gli anticorpi anti-HLA

- [Anticorpi anti-ABO]
- Anticorpi anti-HLA (**DSA**)
- Anticorpi anti non-HLA
(anti MICA/B, anti-AT₁R, anti-ET_AR....)

Il paziente con anticorpi anti-HLA viene detto «sensibilizzato»

Quanto è frequente la sensibilizzazione HLA nei malati in attesa di un trapianto di rene in Italia?

Molti pazienti in lista di attesa per un trapianto di rene sono sensibilizzati 31/12/2022

- Pazienti in lista attiva: 4.467
- Immunizzati (con anticorpi anti-HLA): 2.197 (49%)
- Iperimmunizzati (cPRA \geq 90%): 870 (19%)
- Iperimmunized con attesa \geq 8aa: 338 (8%)

Pazienti severamente iperimmunizzati nella lista di attesa trapianto di rene al 31/12/2022

247 patients have a PRA = 100% [4.3% WL]

HLA-sensitized patients on the Italian renal transplant waiting list period 2018-2022

Situazione
in Italia al
31/12/2018

31/12/2018 Classe PRA	Anzianità Dialitica							Pre-Ermive	Totale
	00-03	04-05	06-06	07-07	08-10	10->			
0	1414	442	121	83	115	186	262	2623	
00-40	374	135	41	34	43	112	46	785	
41-60	86	30	10	15	13	28	9	191	
61-79	99	34	18	6	11	39	9	216	
80-85	77	48	16	14	8	29	3	195	
86-90	47	30	10	5	10	33	7	142	
91-94	24	16	3	11	10	14	2	80	
95-100	157	100	55	56	28	120	8	524	
Totale compl	2278	835	274	224	238	561	346	4756	

13 %

Situazione
in Italia al
31/12/2022

CLASSE PRA MAX	Anni Dialisi						PreEmptive	TOTALI per classe PRA
	0-3	4-5	6	7	8-10	10+		
0	1329	388	98	55	27	50	250	2197
1-40	476	200	42	38	28	20	83	887
41-60	80	30	8	8	1	7	14	148
61-79	79	27	6	4	4	7	13	140
80-85	62	17	7	6	4	10	13	119
86-90	46	22	12	12	7	5	2	106
91-94	27	23	2	7	3	10	1	73
95-100	147	154	85	85	89	226	11	797
TOTALI per anni dialisi	2246	861	260	215	163	335	387	4467

19,2 %

Quindi ci sono tre problemi fondamentali

- Pochi organi
- Organi durano poco (il rigetto anticorpo-mediato è la prima causa di ritorno in dialisi)
- I malati sensibilizzati sono in aumento

Quali sono i fattori di rischio di una sensibilizzazione HLA?

Sensibilizzazione HLA: fattori di rischio

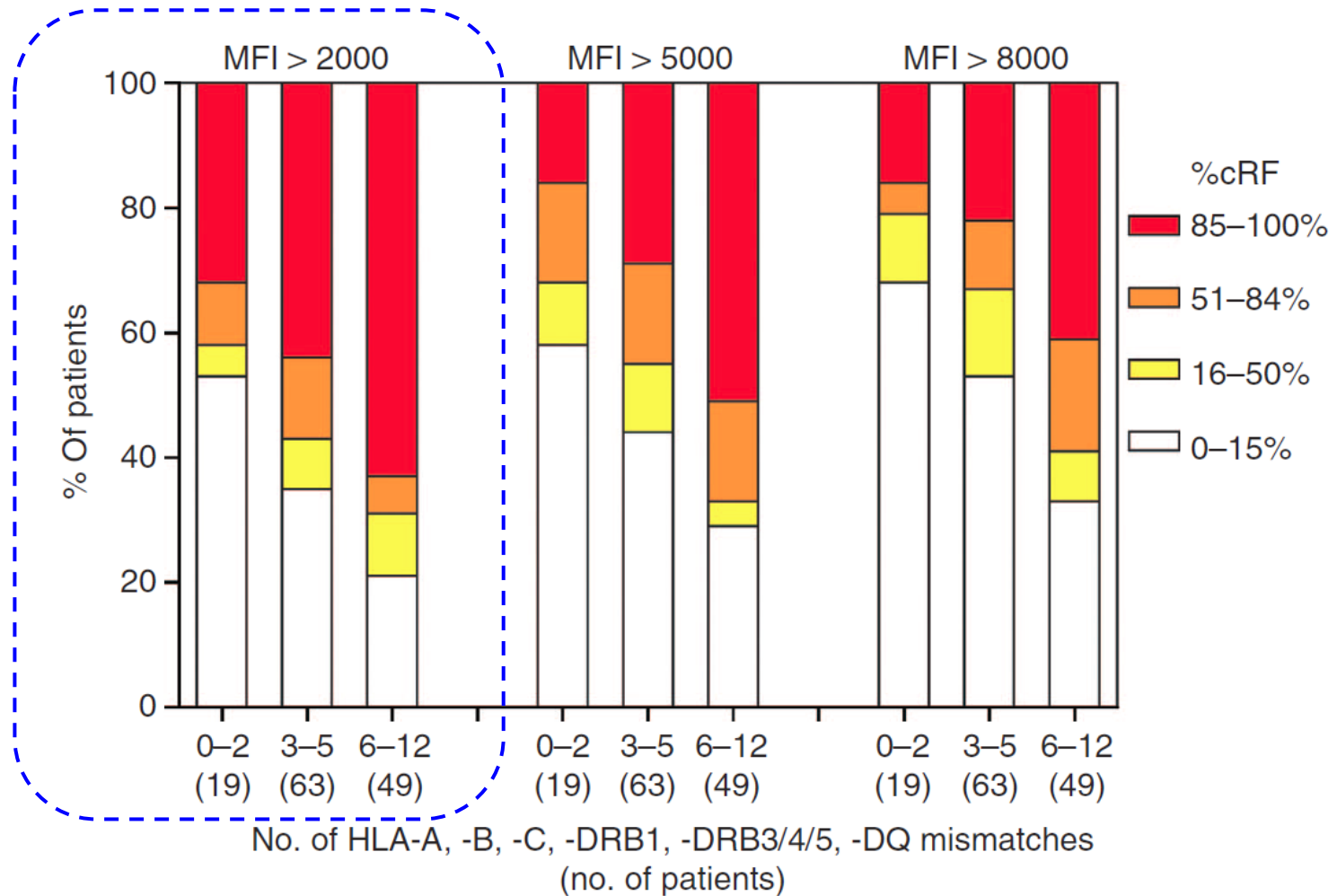
- Precedenti gravidanze
- Precedenti trasfusioni
- Precedenti trapianti
- Homograft

Sensibilizzazione HLA e gravidanze

	Ratio cut-off	MFI>1000	Child-specific Ab
First live birth	70%	33%	21%
Second live birth	84%	62%	37%
≥ Third live birth	92%	75%	46%

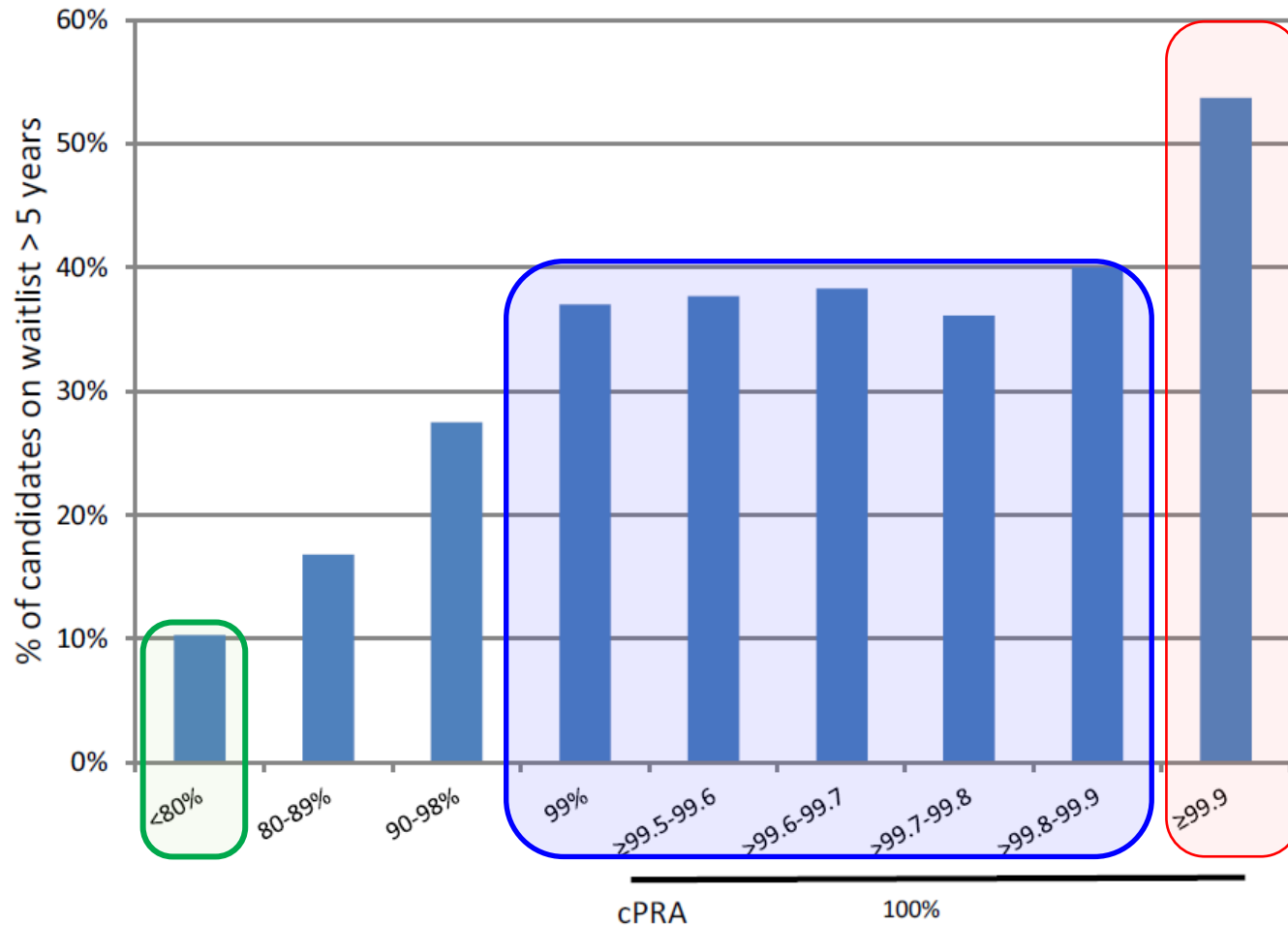
- Hierarchy of sensitization (B>A>DRB1>C)
- A/B homozygosity is associated with a higher rate and broadness of sensitization

Sensibilizzazione HLA e trapianti precedenti



Qual è l'impatto della presensibilizzazione HLA
sul tempo di attesa?

Tempo di attesa dei malati in lista di attesa attiva



Qual è l'impatto della presensibilizzazione HLA
sull'esito del trapianto?

Stratifying the humoral risk of solid organ transplant candidates

HUMORAL RISK



RISK CATEGORIES & MANAGEMENT

1. Day-zero DSA with positive CDC

=> Tx impossible. Require desensitization before Tx

2. Day-zero DSA with positive flow and negative CDC

=> Tx possible but very high risk for acute AMR and accelerated chronic AMR. Require adaptation of follow up and maintenance IS

3. Day-zero DSA with negative flow

=> Tx possible with risk for acute AMR, and acceptable medium-term graft survival. Require adaptation of follow up and maintenance IS

4. Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA

=> Tx possible with risk for AMR increased.

4.a. Probable cellular memory if :

- historical DSA
- pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag

4.b. Possible cellular memory if :

- transfusion(s) with no information on blood donors

5 no DSA and no cellular memory

=> Tx possible lower risk for AMR but de novo DSA still possible

NB: patient with day-zero non DSA HLA antibodies are "good humoral responders" with possible increased risk for subsequent de novo DSA generation

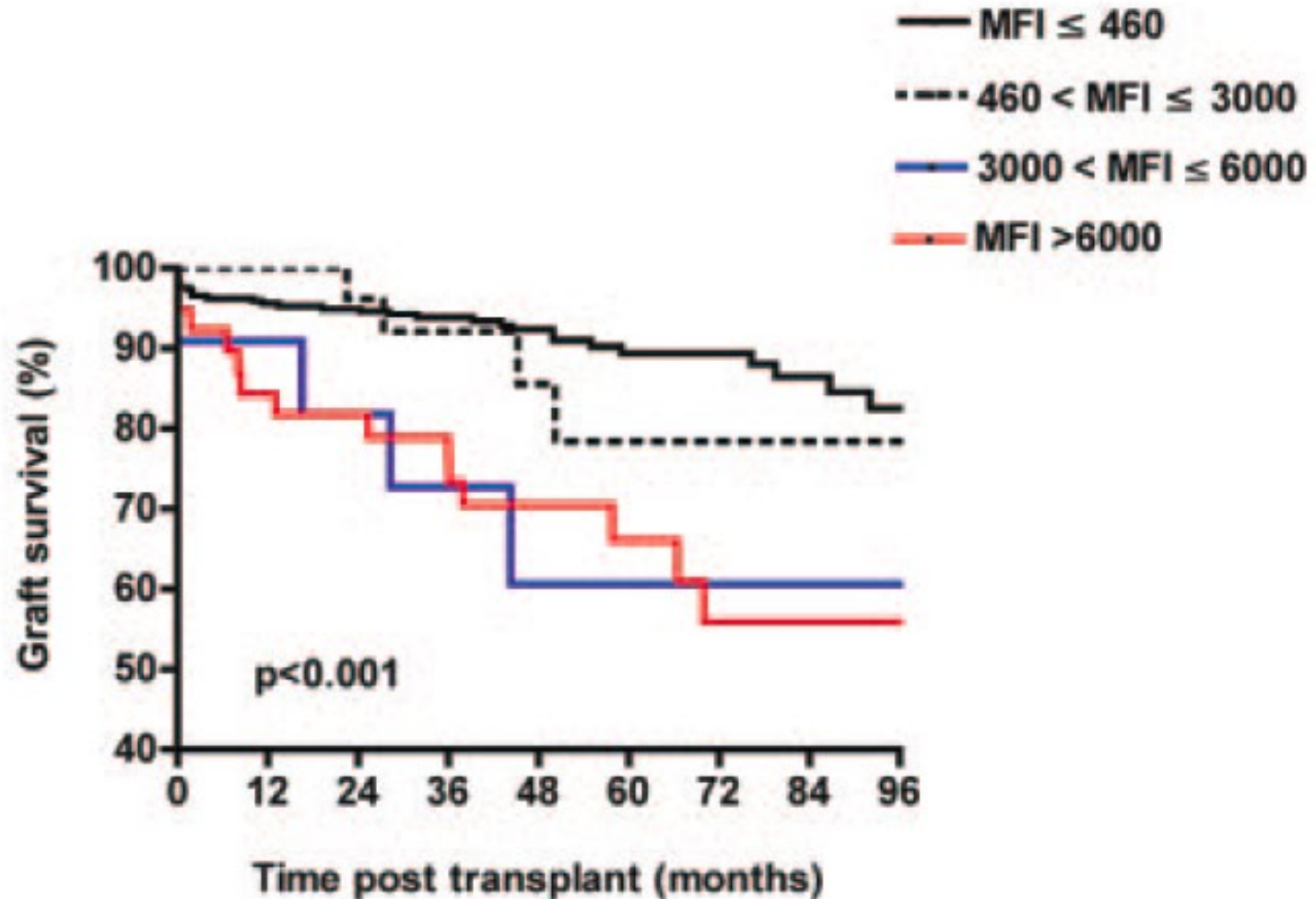
HUMORAL MEMORY

SEROLOGICAL
MEMORY

CELLULAR
MEMORY

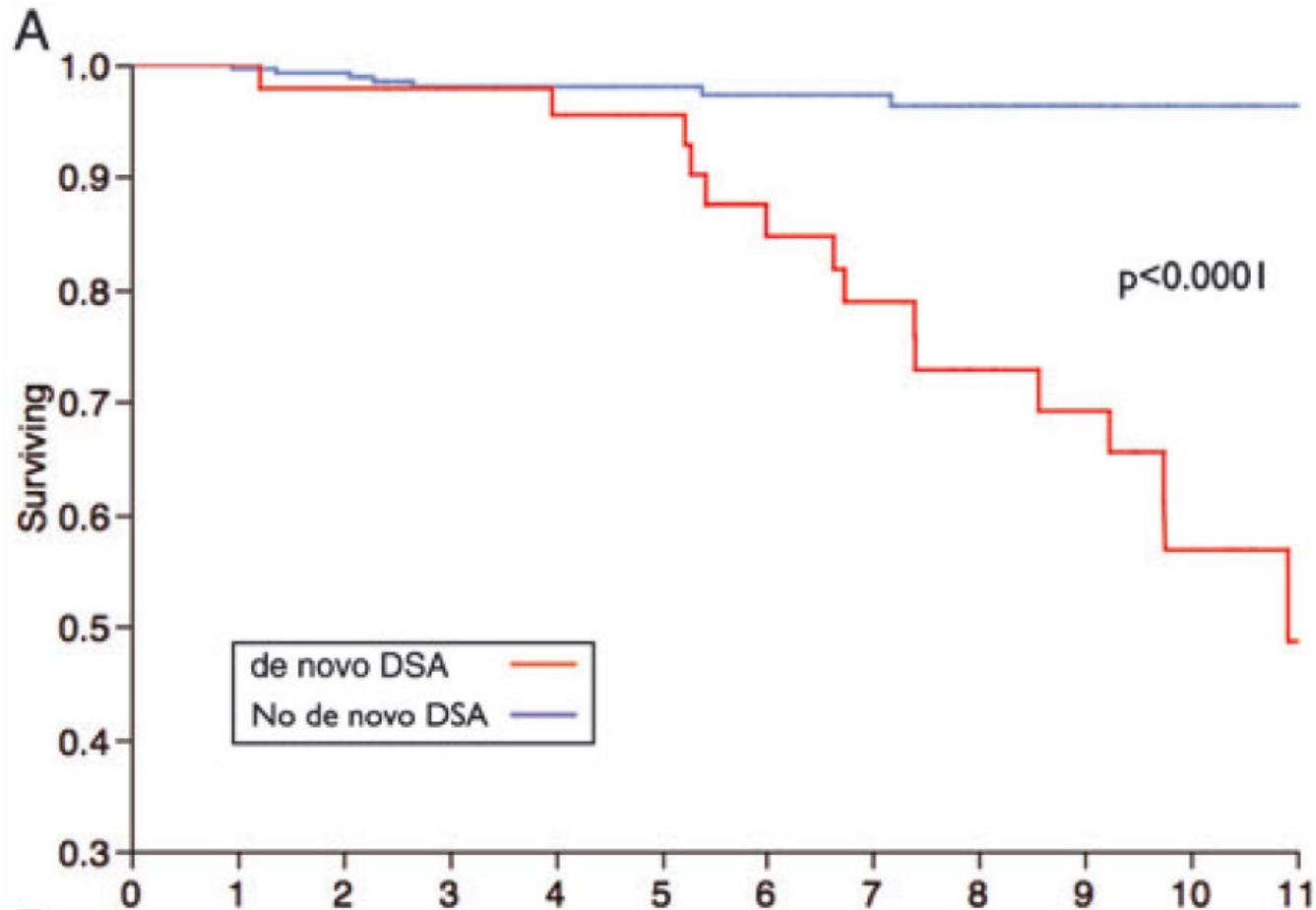
NAIVE

Graft survival in patients with pre-existing DSA



Qual è l'impatto della sensibilizzazione HLA
de novo sull'esito del trapianto?

Graft survival in patients with de novo DSA



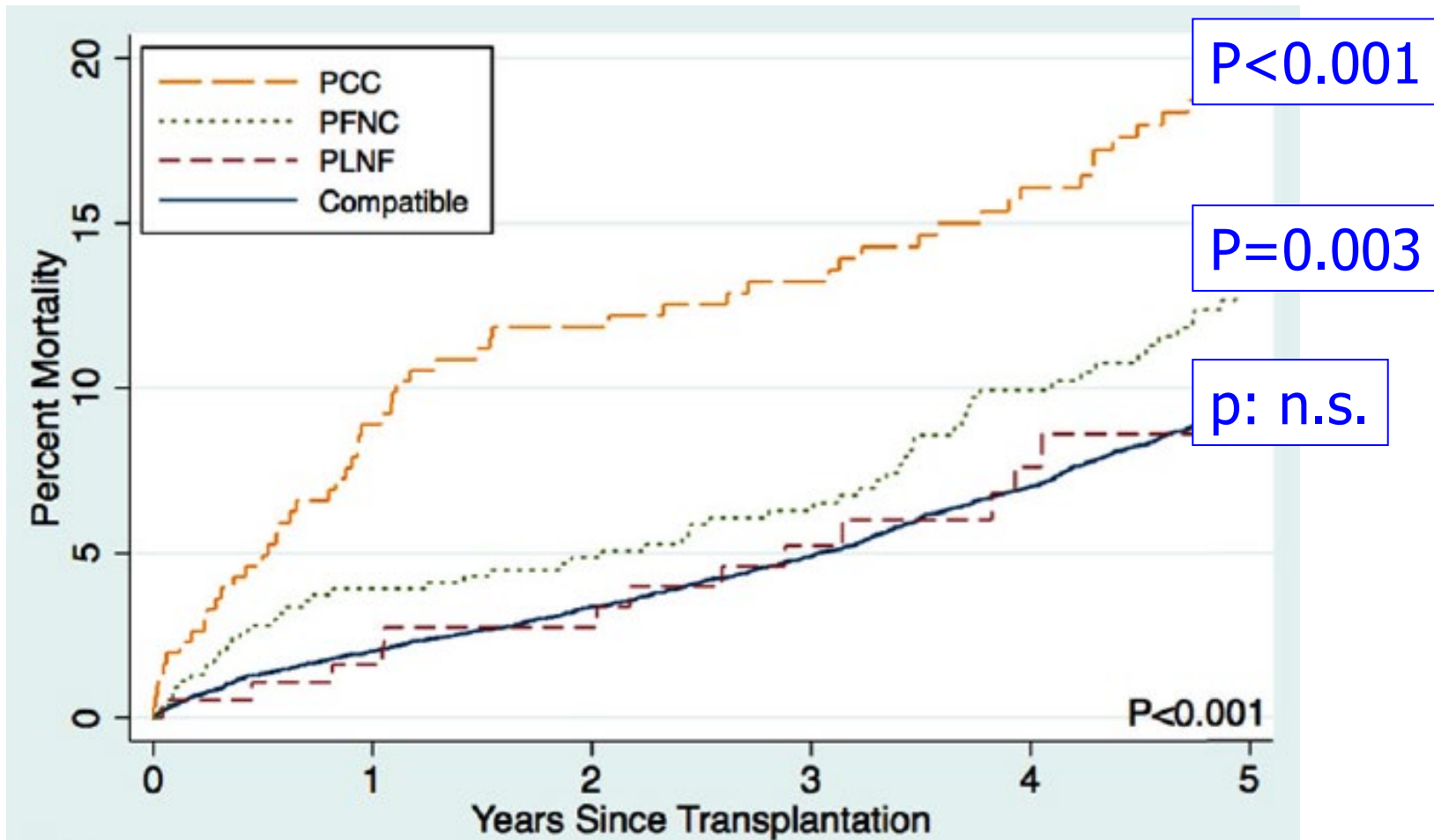
Come possiamo portare al trapianto il paziente con anticorpi-HLA con PRA elevato?

- Kidney pair donation (cross over)
- Programma Nazionale Iperimmuni
- Desensibilizzazione

Opzioni preferibili

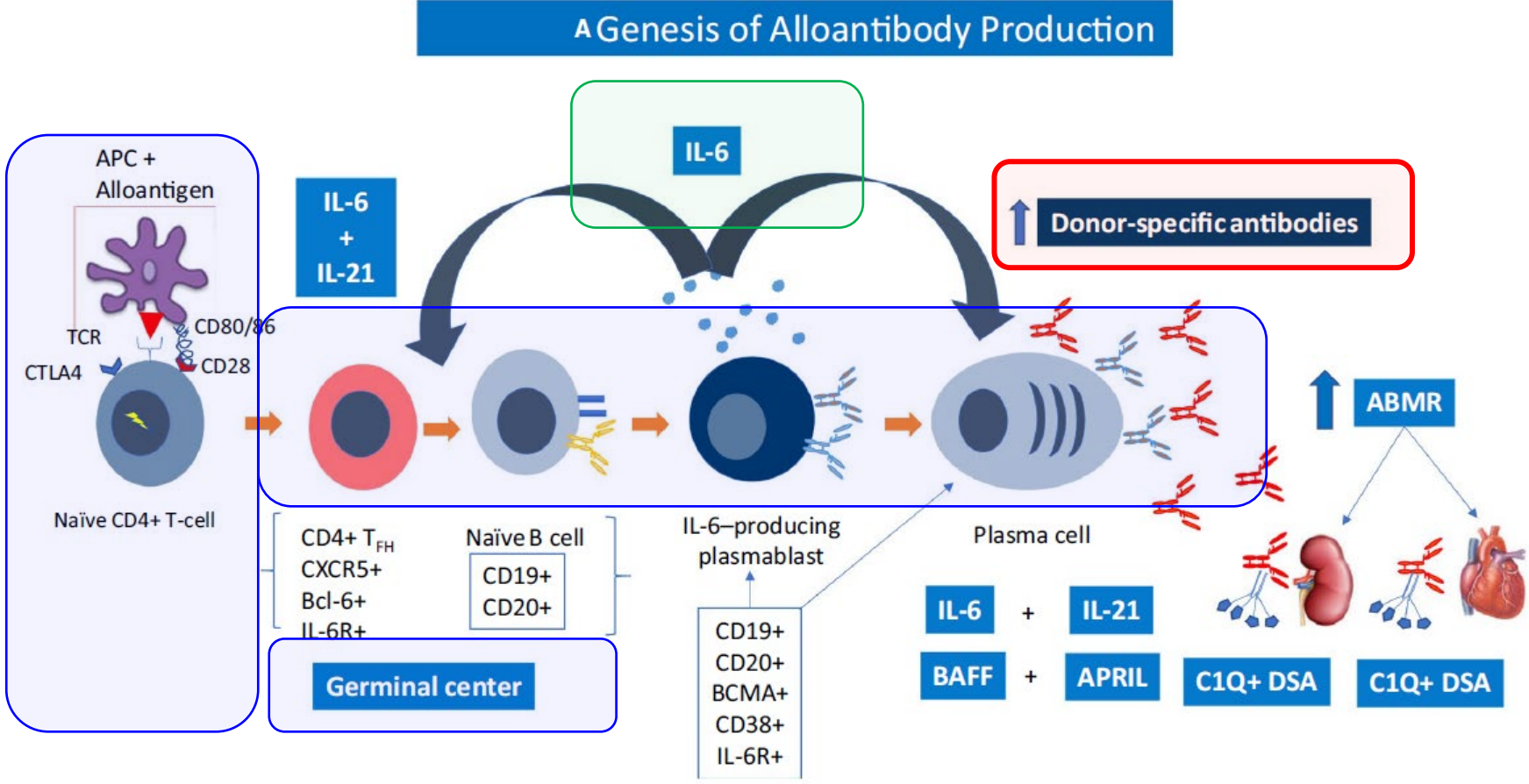
In molti pazienti fortemente sensibilizzati KPD e PNI non sono sufficienti e la **desensibilizzazione è l'unica via percorribile**

Però, rispetto alla terapia standard, la desensibilizzazione è associata a **mortalità aumentata**



La produzione degli anticorpi donatore-specifici (DSA)

La produzione degli anticorpi donatore-specifici



[Jordan et al, AJT 2020]

Possibili aree di intervento per prevenire il danno mediato dagli anticorpi donatore-specifici (DSA)

Possibili aree di intervento per prevenire il danno mediato dai DSA

- Prevenire la produzione dei DSA

- Ottimizzare il matching donatore ricevente
- Rimuovere i linfociti B
- Impedire l'attivazione e la maturazione dei linfociti B
- Rimuovere le cellule che producono grandi quantità di DSA (plasmacellule)
- Compliance alla terapia immunosoppressiva

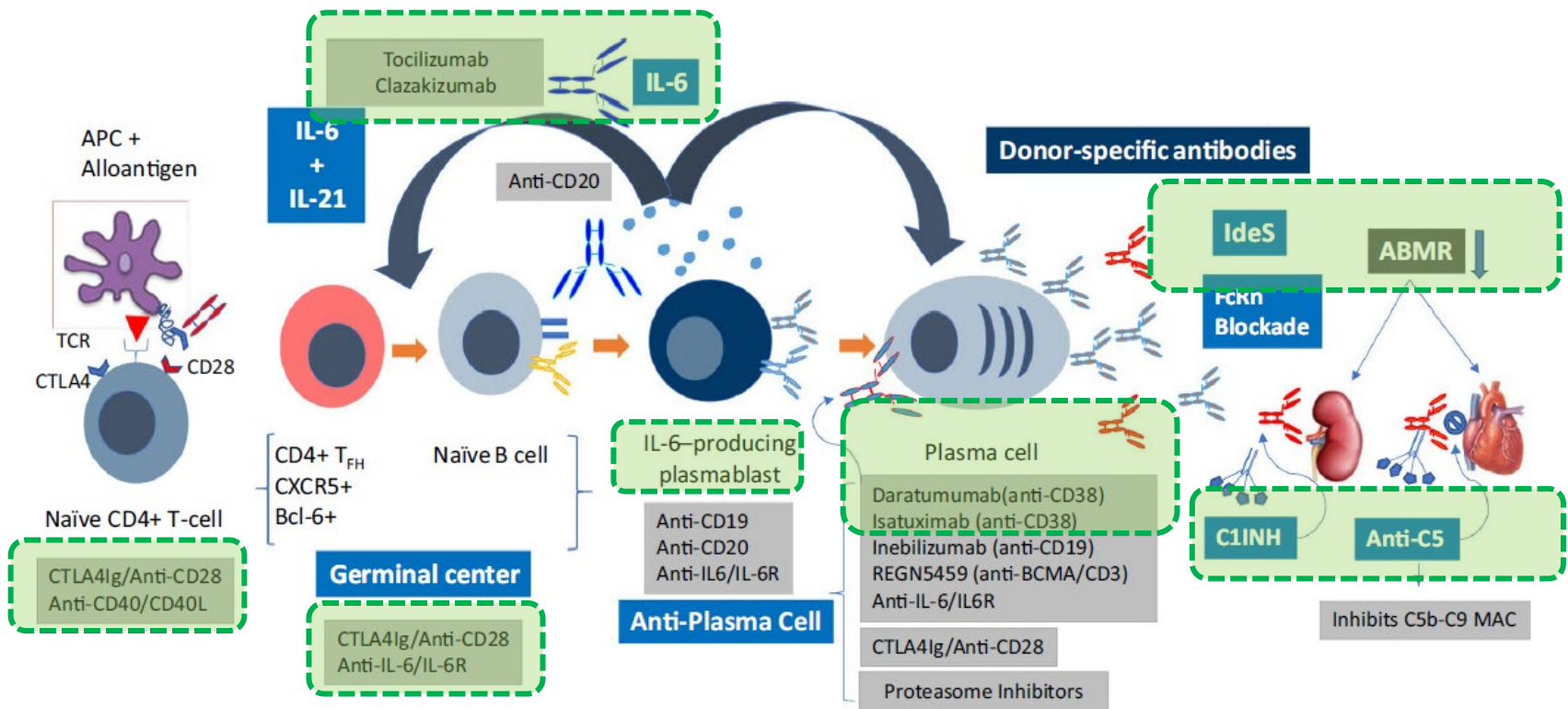
- Rimozione dei DSA

- Rimuovere gli anticorpi

- Prevenire la funzione effettrice dei DSA (ad es. attivazione del complemento)

Le possibili aree di intervento contro gli anticorpi

B Emerging Therapeutic Approaches to Reducing Alloantibody Injury to Allografts



Conclusioni

- Il 49% soggetti in lista attiva per trapianto di rene è sensibilizzato (presenta anticorpi anti-HLA)
 - Il 19% è iperimmunizzato con cPRA > 90%.
 - il 4.3% è iperimmunizzato con cPRA = 100%.
- Il numero dei pazienti sensibilizzati in attesa di trapianto è in aumento
- Per i malati sensibilizzati l'accesso al trapianto è reso possibile attraverso i programmi di cross over/DEC-K, PNI e desensibilizzazione.
- Il trapianto nel paziente sensibilizzato si associa a rischio infettivo aumentato.
- Fondamentale valutare bene il rapporto rischio/beneficio del trattamento immunosoppressivo proposto
- Una sinergia tra nefrologi, chirurghi, patologi, immunologi, infettivologi è indispensabile per permettere il trapianto nel malato sensibilizzato, scegliendo il percorso terapeutico più adatto alle sue condizione cliniche ed immunologiche.