

INMUNOBIOGRAMA, UN NUEVO INMUNOENSAYO DE DIAGNOSTICO IN VITRO PARA FACILITAR EL AJUSTE INDIVIDUALIZADO DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN TRASPLANTE RENAL: ESTUDIO TRANSBIO.

Julio Pascual¹, Carlos Jiménez², Daniel Seron³, Jose María Portolés⁴, Amado Andrés⁵, Teresa Díez⁶, Alvaro Ortega⁶ e Isabel Portero⁶ en representación del TRANSBIO Study group

¹ Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, ² Departamento de Nefrología. Hospital Univ La Paz, Madrid, ³ Departamento de Nefrología. Hospital Univ Vall d'Hebron, Barcelona, ⁴ Departamento de Nefrología. Hospital Univ Puerta de Hierro-Mahadononda, Madrid, ⁵ Departamento de Nefrología. Hospital 12 de Octubre, Madrid, ⁶ BIOHOPE Scientific Solutions for Human Health SL, Tres Cantos, Madrid

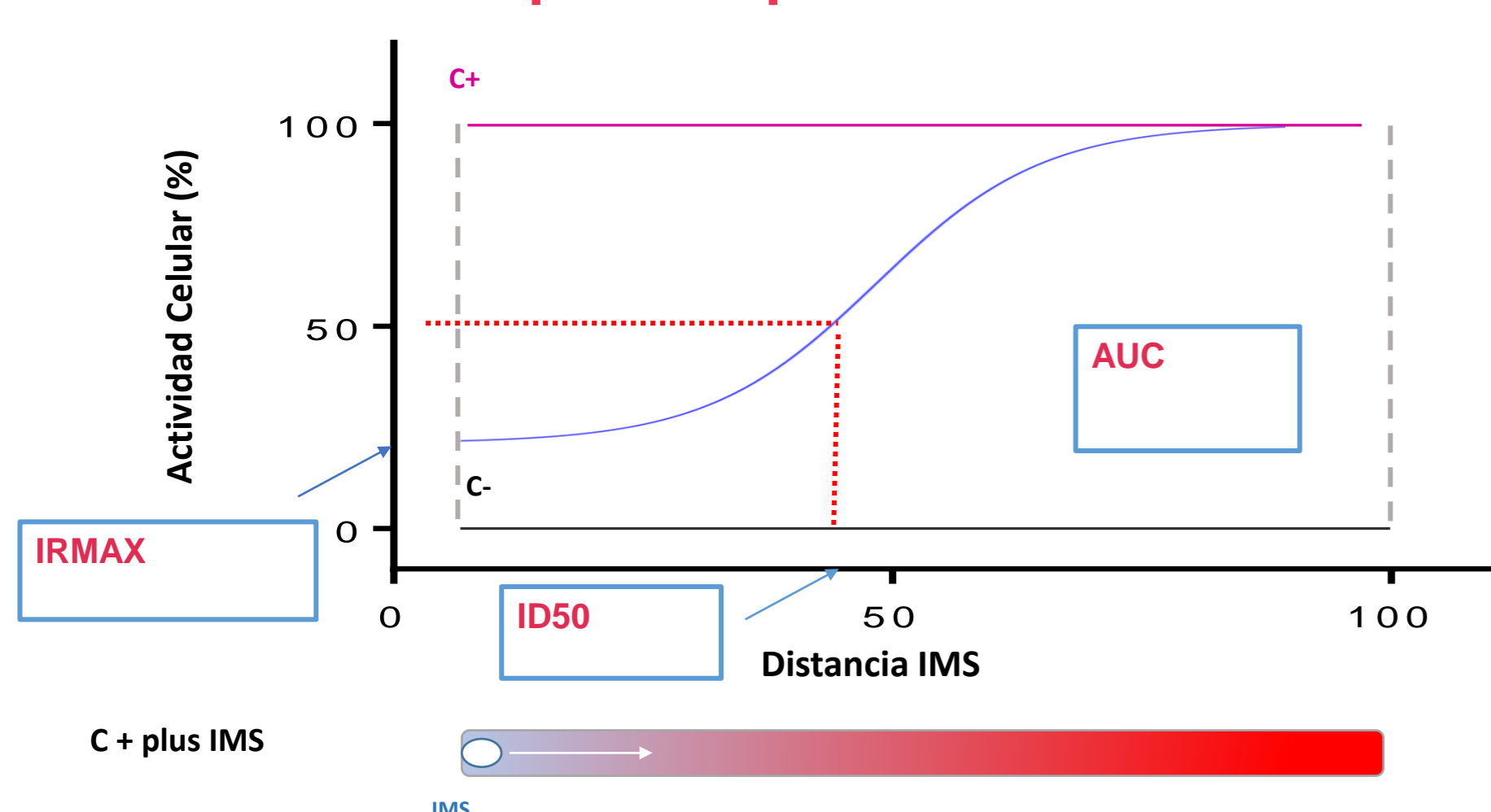
INTRODUCCIÓN

El Inmunobiograma (IMBG) es un bioensayo novel de diagnóstico-in-vitro que proporciona información sobre la respuesta farmacodinámica de las células del sistema inmune de sangre periférica (PBMCs) previamente activadas al ser expuestas a un panel de inmunosupresores (IMS). Ha sido desarrollado por Biohope SL. El estudio TRANSBIO es un estudio clínico observacional, internacional y multicéntrico realizado en 9 centros de Europa y USA para evaluar la asociación de los resultados del IMBG con la evolución clínica en pacientes con un Trasplante Renal (TR) y la consistencia intra-sujeto y en el tiempo del IMBG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Inmunobiograma (IMBG): se realiza con una muestra de sangre del paciente. Se aíslan las PBMCs, se incluyen en un medio de cultivo y se activan de forma específica los Linfocitos T con Dynabeads CD3/CD28. Los Linfocitos T activados se incluyen en una matriz semisólida 3D de hidrogel y se disponen de forma homogénea en los canales longitudinales de una placa. En el extremo de cada canal se coloca un disco precargado con un IMS desde el que se difunde generando un gradiente de concentración a lo largo del canal que inhibe la activación/proliferación de las células inmunes. Se añade un indicador de medida de la viabilidad/proliferación celular y los resultados se miden por fluorimetría. Los datos obtenidos se analizan mediante un software generando una curva de dosis-respuesta para cada IMS testado, que es descrita mediante parámetros básicos de las curvas:

Curva Dosis-Respuesta por IMS



Parámetros de la curva por IMS

- **AUC** (Area Bajo la Curva)= Inmunosupresión global
- **ID50** =Dosis a la que se alcanza el 50% de la inhibición de las células inmunes
- **IRMAX** (Máxima Respuesta Inhibitoria)= Inmunosupresión a la dosis máxima del IMS

Scores

- En base al **AUC e IRMAX de cada IMS** se clasifica al paciente como Sensible, Resistente, Parcialmente Sensible o Normal. Dos scores sintetizan el perfil de respuesta inmune de cada paciente:
- A todos los IMS testados: **Global Score**
 - A los IMS que toma el paciente: **Prescribed Score**

Estudio TRANSBIO: estudio observacional realizado en pacientes con un TR en fase de mantenimiento (más de 1 año desde el TR).

- **Objetivo 1:** Analizar la asociación del IMBG con el pronóstico clínico de los pacientes. Para ello se compararon los IMBG de pacientes con **Mala Evolución Clínica (MEC)** (con un deterioro de la función renal y Biopsia o dnDSA positivos los 12-18 meses previos) frente a pacientes con **Buena Evolución Clínica (BEC)** (función renal estable, sin episodios previos ni datos actuales de rechazo y medicación IMS estable) (n=103)
- **Objetivo 2:** La consistencia del IMBG fue evaluada en otra muestra de pacientes estables con triplicados del IMBG basales y al mes de seguimiento (n=61).

RESULTADOS

- Las características basales de los pacientes con una Buena (BEC) o Mala Evolución Clínica (MEC) en términos de rechazo se describen en la Tabla 1.
- Análisis de regresión logística: **AUC e IRMAX en pacientes tratados con Micofenolato (MPA) e ID50 en los tratados con Tacrolimus (TAC)** se asociaron de forma significativa con el pronóstico clínico (**MEC vs BEC**) (p<0,05). Dicha significación se mantuvo tras ajustar por tratamiento con esteroides (p<0,05)
- La distribución de dichos parámetros en percentiles muestra que **a medida que empeora la sensibilidad del paciente al inmunosupresor en el IMBG, el riesgo de rechazo asociado a la medicación se incrementa gradualmente** (Ejemplo para MPA: Figura 1)
- Se observó una diferencia significativa en la puntuación de los **Scores del IMBG** según el pronóstico clínico (p<0.05 y p=0.001 en Mann-Whitney-U-Test para el Global y el Prescribed Score). En la regresión logística el **Prescribed Score** se asoció de forma significativa con mal pronóstico (OR 1.28, 95%CI 1.04-1.58, p<0.05): cada incremento de un nivel de resistencia en el score implica un aumento del 28% en la probabilidad de mala evolución clínica del paciente.
- El IMBG mostró **consistencia intra-sujeto y en el tiempo** dentro de los márgenes preestablecidos: AOC (variación intra-sujeto<20% & CV<10%; variación en el tiempo <30%); para ID50 fueron levemente superiores (variación intra-sujeto<30% & CV<20%; variación en el tiempo<50%).

Tabla 1. Descripción de la población a estudio

SUBGRUPOS	BEC (N=53)	MEC (N=50)	p
Edad receptor, media (DS)	52.02 (11.09)	47.54 (12.03)	p > 0.05
Género receptor (% varones)	29 (54.7 %)	30 (60 %)	p > 0.05
Edad receptor en el último TR, media (DS)	43.53 (12.06)	41.10 (13.84)	p > 0.05
Tiempo desde el último TR en años, media (DS)	8.42 (6.34)	6.40 (5.62)	p > 0.05
Retrasplante (%)	4 (7.3%)	12 (24%)	p < 0.05
Historia de episodios previos de rechazo agudo (%)	0%	28 (56%)	NA
Nº medio de incompatibilidades HLA pretrasplante, media (DS)	3.59 (1.51)	4.10 (1.39)	p > 0.05
De novo DSA posttrasplante (%)	0%	30 (60%)	NA
Biopsia por indicación (%)	40 (78%)	40 (80%)	NA
Biopsia anormal (%)	39 (98%)	39 (98%)	NA
Hallazgos Biopsia			NA
ABMR		29 (72.5 %)	
Cambios Borderline		4 (10%)	
TCMR		7 (17.5%)	
FI-AT		24 (60%)	
Edad donante, media (DS)	44.3 (13.9)	43.9 (15.87)	p > 0.05
Tipo (% donantes vivos)	10 (18.9%)	7 (14%)	p > 0.05
Creatinina plasmática, media (DS)	1,23 (0.28)	2,09 (0.88)	NA
Proteinuria (%)	12 (22.6 %)	29 (58 %)	NA
eGFR (ml/min/1.73 m ²), media (DS)	61.7 (16.4)	38.25 (15.4)	NA
Tratamiento con MPA (% pacientes)	45 (85%)	40 (80%)	p > 0.05
Tratamiento con TAC (% pacientes)	44 (83%)	41 (82%)	p > 0.05
Tratamiento con CSA (% pacientes)	5 (9%)	9 (18%)	p > 0.05
Tratamiento con EVER (% pacientes)	4 (7%)	6 (12%)	p > 0.05
Tratamiento con SIR (% pacientes)	2 (4%)	2 (4%)	p > 0.05
Tratamiento con STE (% pacientes)	43 (81%)	48 (96%)	p < 0.05
Tratamiento con AZA (% pacientes)	2 (4%)	1 (2%)	p > 0.05
Tratamiento con 2 IMS (%)	14 (26.4 %)	3 (6 %)	p < 0.01
Tratamiento con 3 IMS (%)	39 (73.6 %)	47 (94 %)	p < 0.01

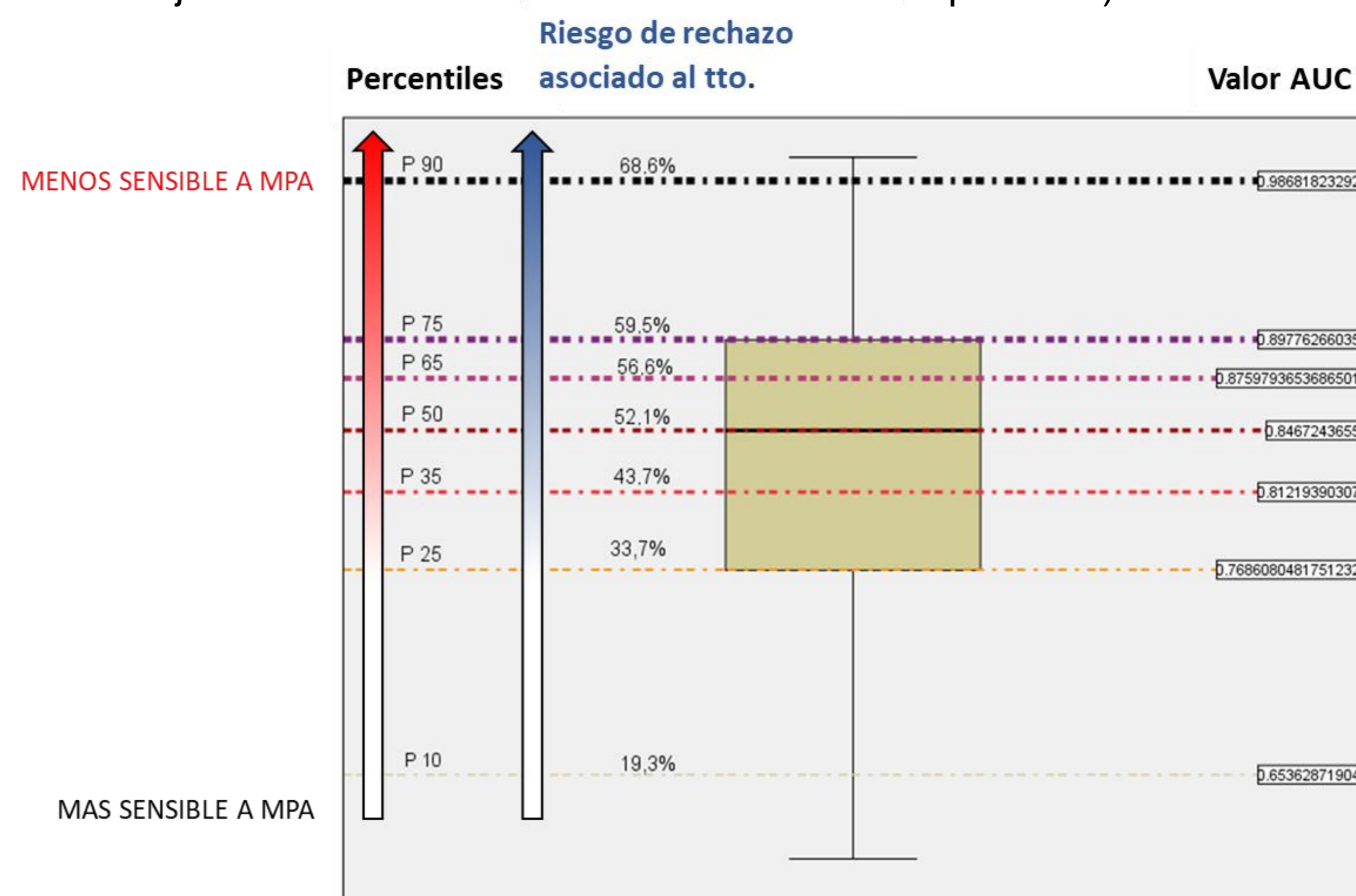


Figura 1. Percentiles de AUC y Riesgo de Rechazo asociado al tratamiento con MPA

CONCLUSIONES

El IMBG permite medir in-vitro la respuesta farmacodinámica de las células del sistema inmune de sangre periférica a la acción de cada inmunosupresor. El estudio TRANSBIO muestra la consistencia del IMBG y su asociación con el pronóstico clínico del paciente. El IMBG puede facilitar al clínico la personalización del tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplante renal.