

PERFIL DIFERENCIAL DE DISTINTAS SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS T REGULADORAS ACTIVADAS Y *microRNAs* EN PACIENTES TOLERANTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO

Dr. Alberto Baroja-Mazo

Unidad de Hepatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Clínica Universitaria de Navarra

*Digestive Surgery and Organ Solid Transplantation, Murcia's Biohealth
Research Institute-Virgen de la Arrixaca, EL PALMAR- MURCIA, Spain.*



Grupo de Investigación Traslacional en Tolerancia Operacional en Trasplante de Hígado

Tolerancia operacional en Tx = Ausencia de respuesta inmune contra el injerto en ausencia de inmunosupresión farmacológica.

Beneficios = Prevención de los efectos secundarios de la IS
Ahorro para el SNS

Hígado = Órgano immuno-privilegiado
30-40 % de éxito en la retirada de la IS en pacientes con Tx hepático
Virtualmente libre de riesgo

Principales actores implicados= FOXP3+ Treg

Qué sabemos sobre las Tregs?

- No son una población única:
 - a) nTregs (naturales) - Timo
 - b) iTregs (inducibles) – Periferia
 - naïve??
 - efectoras/memoria???
 - activadas??

Otros actores implicados =
DCs
NKs
Células B
miRNAs???

Objetivos

Analizar la implicación de diferentes subpoblaciones de Treg en sangre periférica y de miRNAs en la tolerancia al trasplante hepático

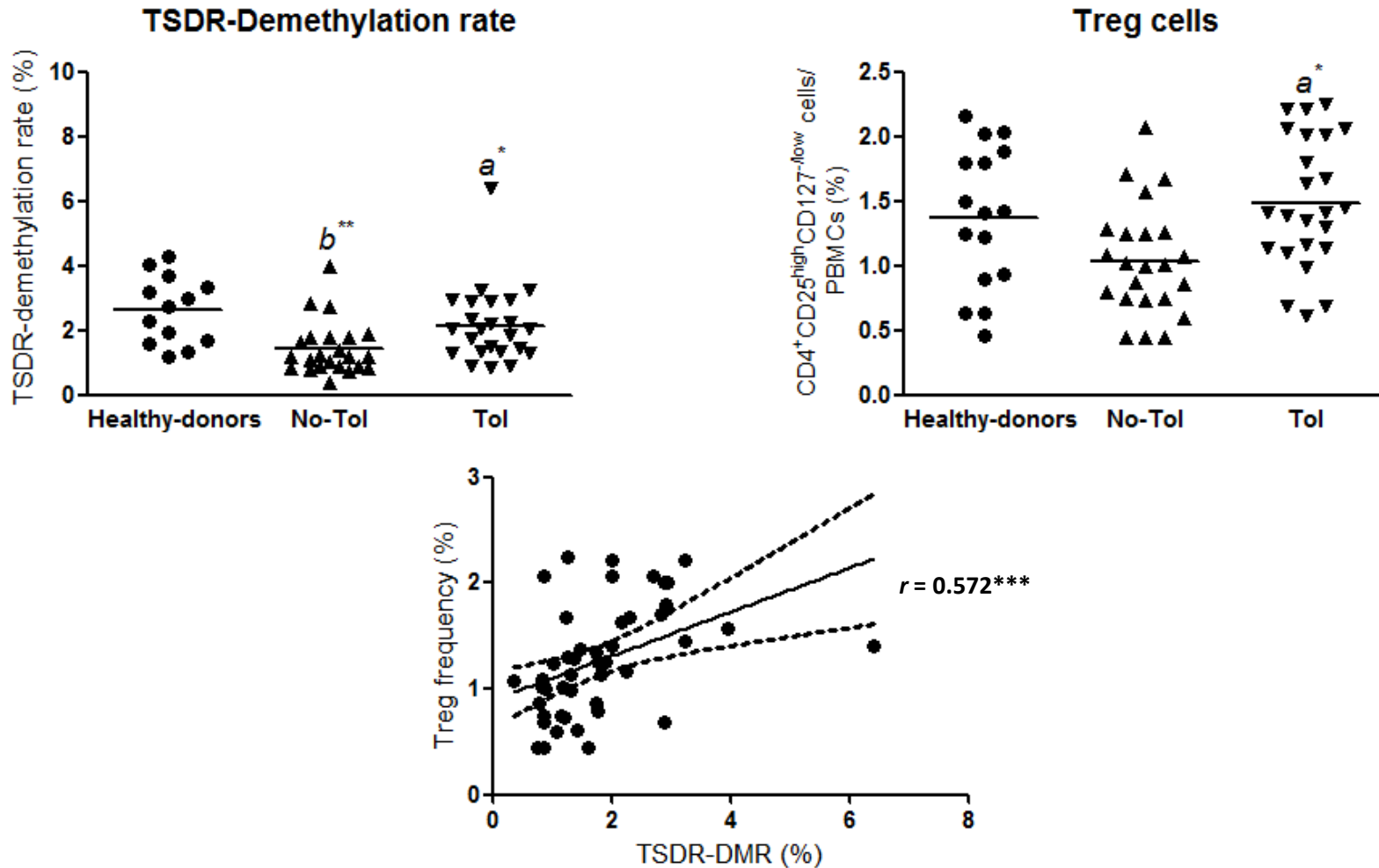
Pacientes

Variables	Healthy	Non-Tol	Tol
Number of patients (n)	16	23	24
Age [Mean \pm SE; median (range)]	[48.75 \pm 1.995; 46 (40-62)]	[63.87 \pm 1.815; 66 (45-76)] ^{b***}	[69.08 \pm 1.777; 70 (52-83)] ^{b***}
Age at transplantation [Mean \pm SE; median (range)]		[54.22 \pm 2.234; 57 (32-66)]	[53.58 \pm 1.672; 54 (40-65)]
Years from transplant to weaning start [Mean \pm SE; median (range)]		[6.13 \pm 0.594; 5 (4-14)]	[10.79 \pm 0.878; 12 (4-18)] ^{a***}
Years from weaning to sample [Mean \pm SE; median (range)]		[3.96 \pm 0.861; 3 (1-15)]	[4.54 \pm 0.493; 5 (1-12)]
Gender (n; %)			
Male	(11; 70)	(19; 83)	(22; 92)
Female	(5; 30)	(4; 17)	(2; 8)

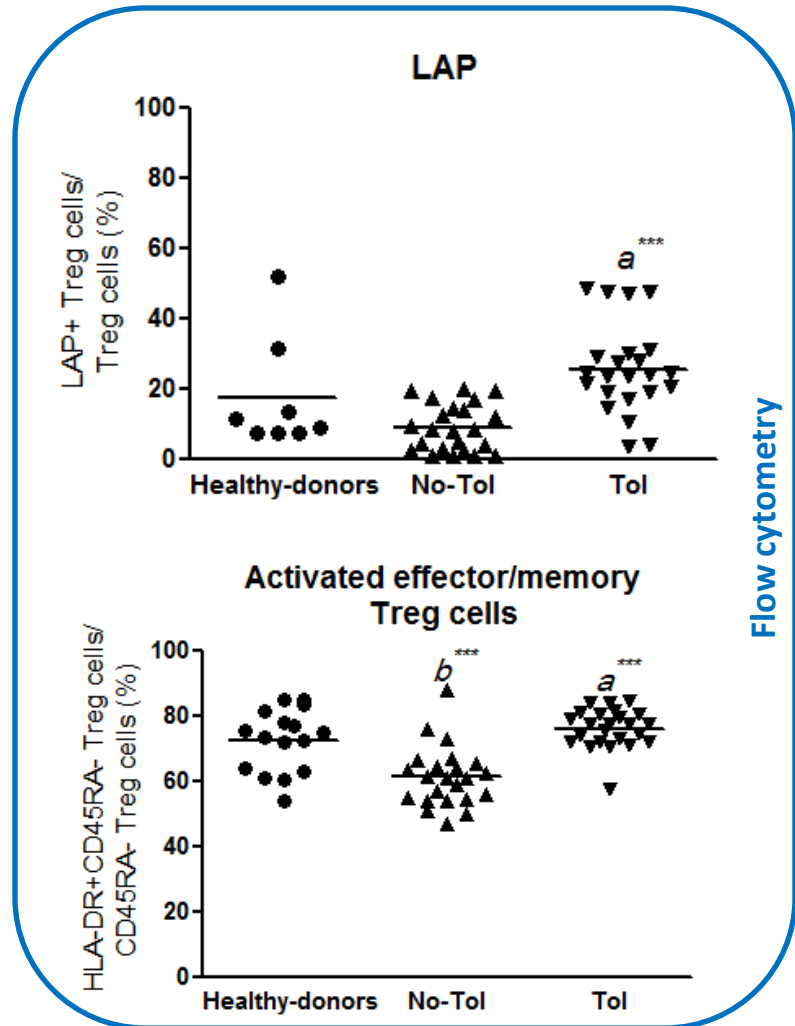
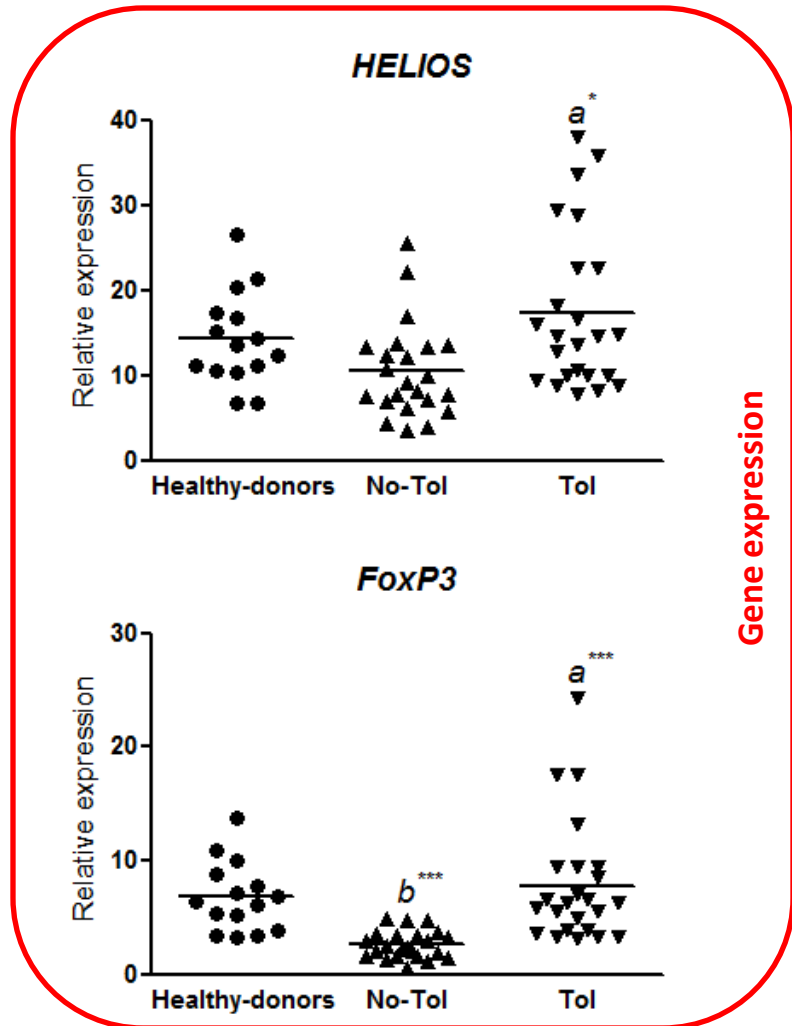
Métodos

El estudio se llevó a cabo a través de una aproximación celular (citometría de flujo), genética (qPCR) y epigenética (demetilación de la region TSDR del gen *FOXP3*).

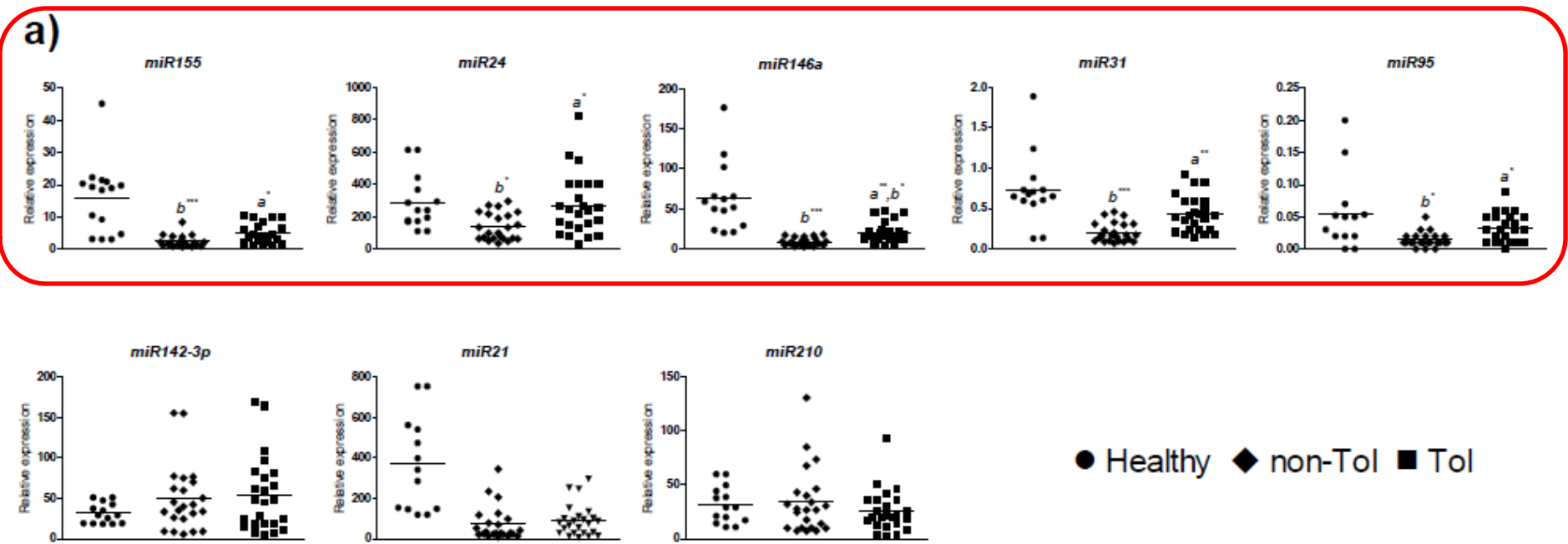
Pacientes Tolerantes presentan mayor porcentaje de demetilación de la region TSDR del gen *FOXP3* y una mayor frecuencia de Tregs que los pacientes no tolerantes



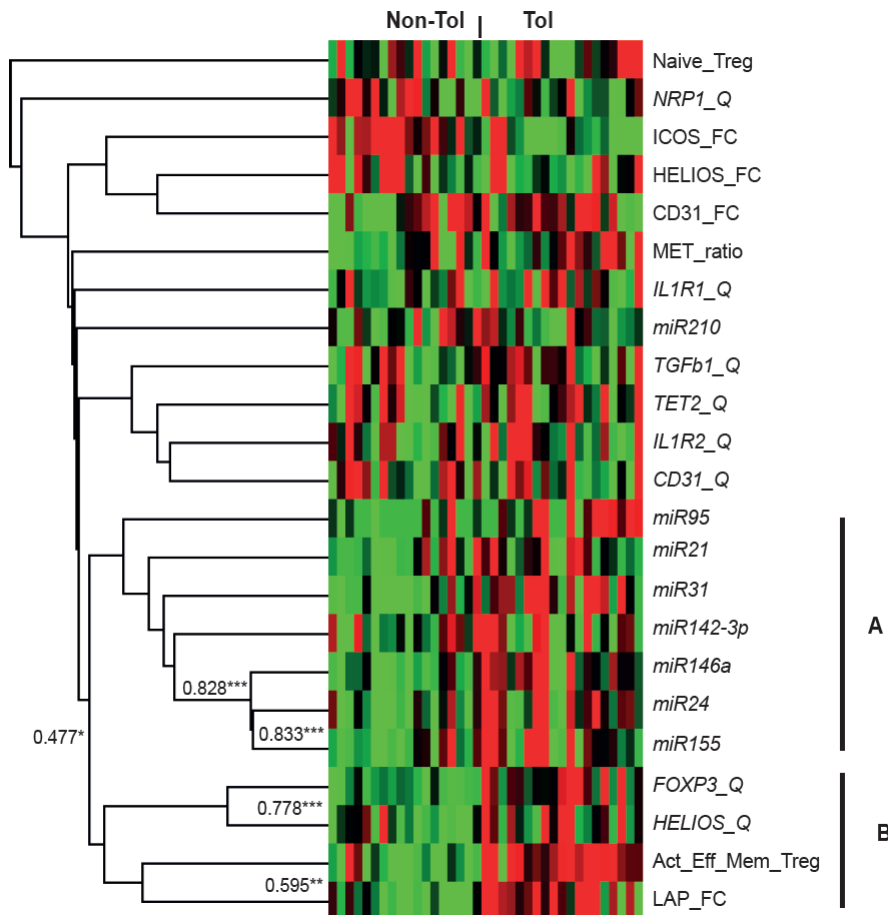
Diferencias en los marcadores de subpoblaciones de Tregs entre pacientes tolerantes y no tolerantes



Diferente expresión de miRNA entre pacientes tolerantes y no tolerantes



Representación Heat Map de las variables analizadas en el estudio



	<i>miR155</i>	<i>miR24</i>	<i>miR146a</i>	<i>miR31</i>	<i>miR95</i>
CD45RA⁻HLADR⁺ Treg	0.381 [*]	0.483 ^{**}	0.558 ^{**}	0.496 ^{**}	0.472 ^{**}
LAP⁺ Treg	0.340 [*]	0.517 ^{**}	0.581 ^{**}	0.521 ^{**}	0.337 [*]
Helios_Q	ns	0.288 [*]	0.366 [*]	0.424 ^{**}	ns
FoxP3_Q	ns	0.389 ^{**}	0.492 ^{**}	0.523 ^{**}	ns

Conclusiones

- Las células Tregs efectoras/memoria activadas y el estado de demetilación de la region TSDR del gen *FOXP3* pueden jugar un papel en el complejo Sistema de la regulación de la tolerancia en el trasplante hepático.
- Varios miRNAs podrían estar implicados en la preservación de la tolerancia mediada por Tregs.

Liver Transplantation



ORIGINAL ARTICLE

REVILLA-NUIN ET AL.

Differential Profile of Activated Regulatory T Cell Subsets and MicroRNAs in Tolerant Liver Transplant Recipients

Beatriz Revilla-Nuin,¹ África de Bejar,² Laura Martínez-Alarcón,¹ José Ignacio Herrero,³
Carlos Manuel Martínez-Cáceres,¹ Pablo Ramírez,^{1,4} Alberto Baroja-Mazo,^{1*} and
José Antonio Pons^{1,4*}

2 proyectos Carlos III coordinados Dr. Pons (Murcia) PI17/00489 y Dr. Herrero (Pamplona) PI17/00699.

Multicéntrico

11 hospitales

Ensayo clínico retirada de la IS en Tx hepático

MUCHAS GRACIAS!!!



Dr. José A Pons – Unidad
Hepatología Hospital Clínico U.
Virgen de la Arrixaca



Dr. José I Herrero – Unidad
Hepatología Clínica Universidad
de Navarra

Grupo IMIB-Arrixaca

Dra. Beatriz Revilla
Dr. Carlos M Martínez
Dra. Laura Martínez



Evolution of variables during the immunosuppression withdrawal follo-up

