

MicroRNA 155-5p, 122-5p y 181a-5p PERMITEN DIFERENCIAR PACIENTES CON DISFUNCIÓN DEL INJERTO POR RECHAZO EN LOS PRIMEROS MESES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

**Pablo Ruiz¹, Olga Millán², Gonzalo Crespo¹,
Mercè Brunet², Miquel Navasa¹.**

1: Unidad de Trasplante Hepático

2: Laboratorio de Farmacología y Toxicología.

Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBERhd, Universitat de Barcelona.

Las pruebas rutinarias de función hepática (transaminasas, bilirrubina, etc...) tienen baja sensibilidad para distinguir el rechazo de otras causas de disfunción del injerto.

Diagnóstico → Biopsia hepática

Biomarcadores no invasivos para el diagnóstico del rechazo.

microRNA: regulan la expresión genética a nivel post-transcripcional.

* Detectables en plasma.

* Expresión variable en diversos procesos biológicos.

Relacionados con la inflamación/respuesta inmune: **155-5p, 181a-5p** →
sobreexpresados en linfocitos T activados.

Cubillos-Ruiz et al, Microna Diagn Ther. 2013

Li et al, Cell. 2007.

Relacionados con daño hepático: **122-5p** → principal miRNA derivado del
hígado.

Jopling et al, RNA Biology, 2012.

Jopling et al, Science, 2005.

Relacionados con rechazo en trasplante hepático: **148-3p**.

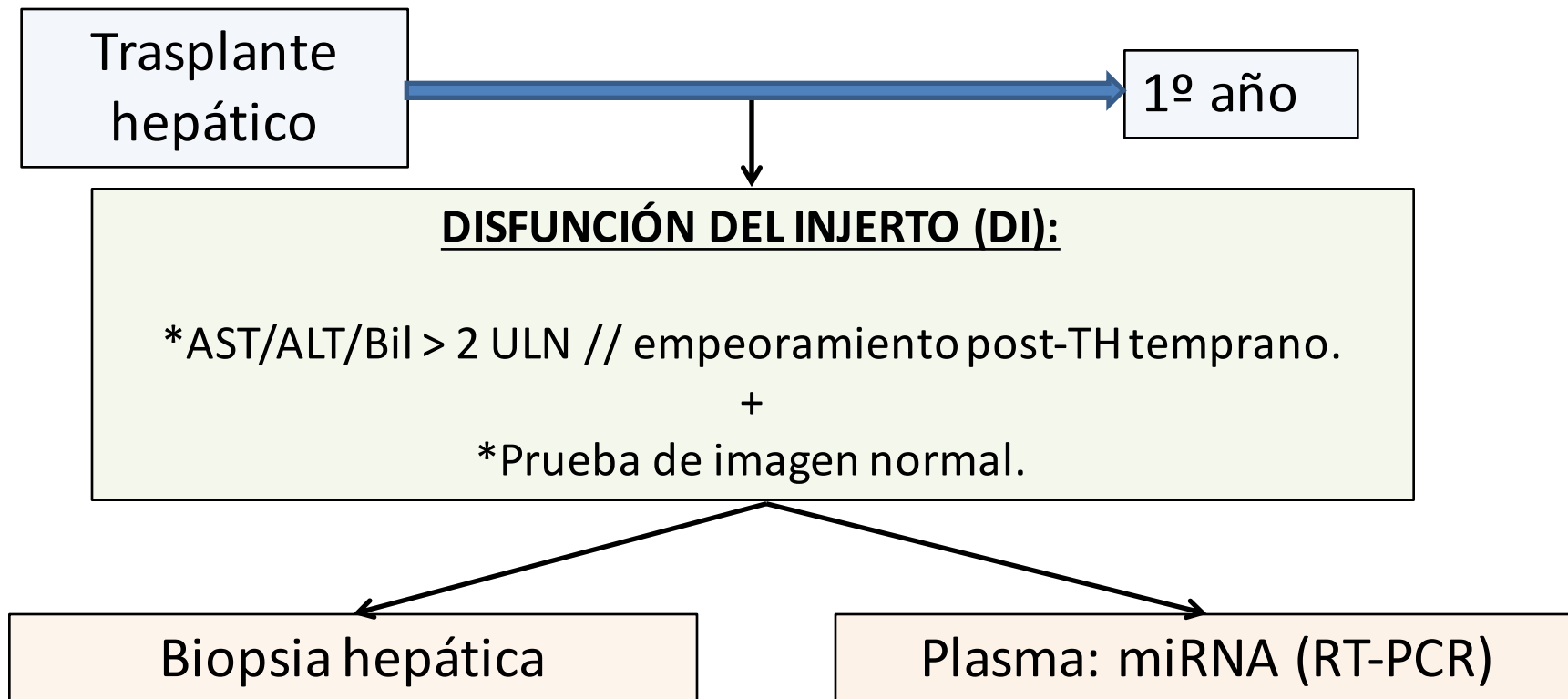
Farid et al. Liver Transpl. 2012.

OBJETIVO

Estudiar si la expresión de 4 miRNA en plasma (155-5p, 122-5p, 181a-5p y 148-3p) permite diferenciar aquellos pacientes con rechazo de otras causas de disfunción del injerto.

MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, en pacientes adultos trasplantados por cualquier indicación, excluyendo los trasplantes dobles (hígado + riñón).



MÉTODOS

- Biopsia: dos grupos {
 - *rechazo mediado por células T (Rechazo)
 - *otras causas de disfunción (No rechazo).
- Expresión de miRNA en plasma: pruebas no paramétricas.
- Diagnóstico: curvas ROC, Sensibilidad, Especificidad y valores predictivos.

MÉTODOS

Comparación con otros métodos relacionados con parámetros analíticos habituales:

*Parámetros de función hepática: Fosfatasa alcalina.

Abraham et al, Transplantation, 1995.

*Recuento total de eosinófilos.

Barnes et al, Am J Transpl, 2003.

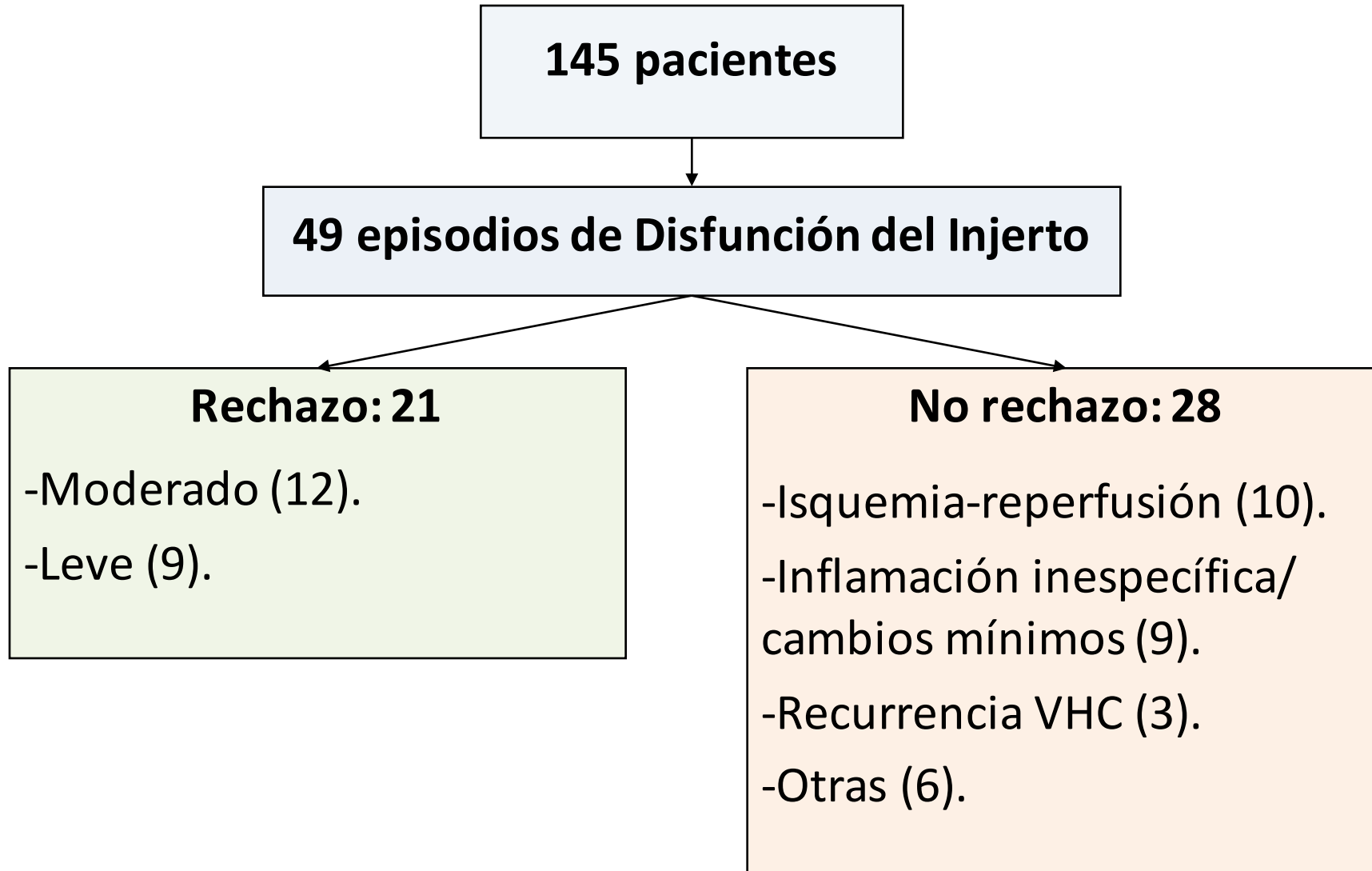
*Combinación de Bil >4mg/dl + delta Bil + eosinófilos >0.1*10⁹/l

Rodríguez-Perálvarez et al, Clin Transpl, 2017.

*Combinación del producto edad*MELD + delta eosinófilos + IS reducida (TAC<6ng/ml // CsA <150).

Rodríguez-Perálvarez et al, Transpl Int, 2012.

RESULTADOS

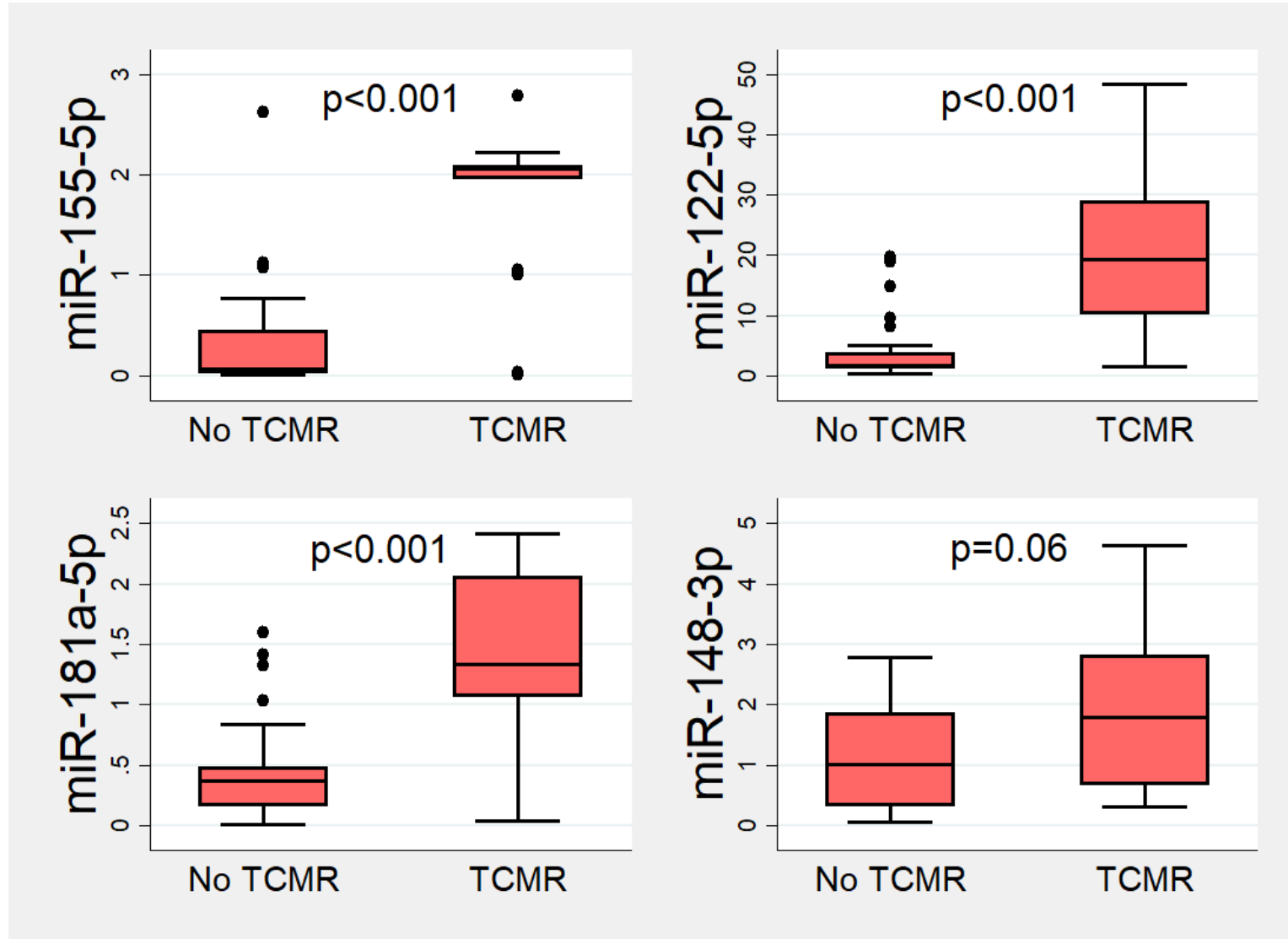


RESULTADOS

	Rechazo (n=21)	No rechazo (n=28)	Valor p
Edad (años)	53.5 (32-68)	55.6 (41-67)	0.39
Sexo (varones)	15 (71.4%)	22 (78.6%)	0.57
Enfermedad primaria			0.20
Alcohol	5 (23.8%)	4 (14.2%)	0.47
VHC	7 (33.3%)	13 (46.4%)	0.11
Autoinmunes y colestásicas	4 (19.1%)	7(25%)	0.36
Otras	5 (23.8%)	4(14.2%)	0.25
Tiempo desde el trasplante (días)	32.5 (5-352)	26 (5-303)	0.85
Parámetros de función hepática			
AST (IU/l)	117 (34-414)	119 (41-678)	0.77
ALT (IU/l)	282 (51-651)	278 (29-912)	0.96
FA (IU/l)	224 (64-1076)	255 (61-1124)	0.76
GGT (IU/l)	471 (34-2524)	359 (121-1484)	0.57
Bilirrubina (mg/dl)	1.6 (0.5-16.1)	3.5 (0.4-13.7)	0.15
Niveles de IS			
Tacrolimus (ng/ml)	6.5 (1.1-11.9)	6.6 (3.9-12.7)	0.96
Ciclosporina (ng/ml)	117 (103-157)	177 (101-278)	0.16

RESULTADOS

Expresión plasmática de miRNA: diferencias entre rechazo y otras causas:



RESULTADOS

Para la combinación de miRNA
155-5p + 122-5p:

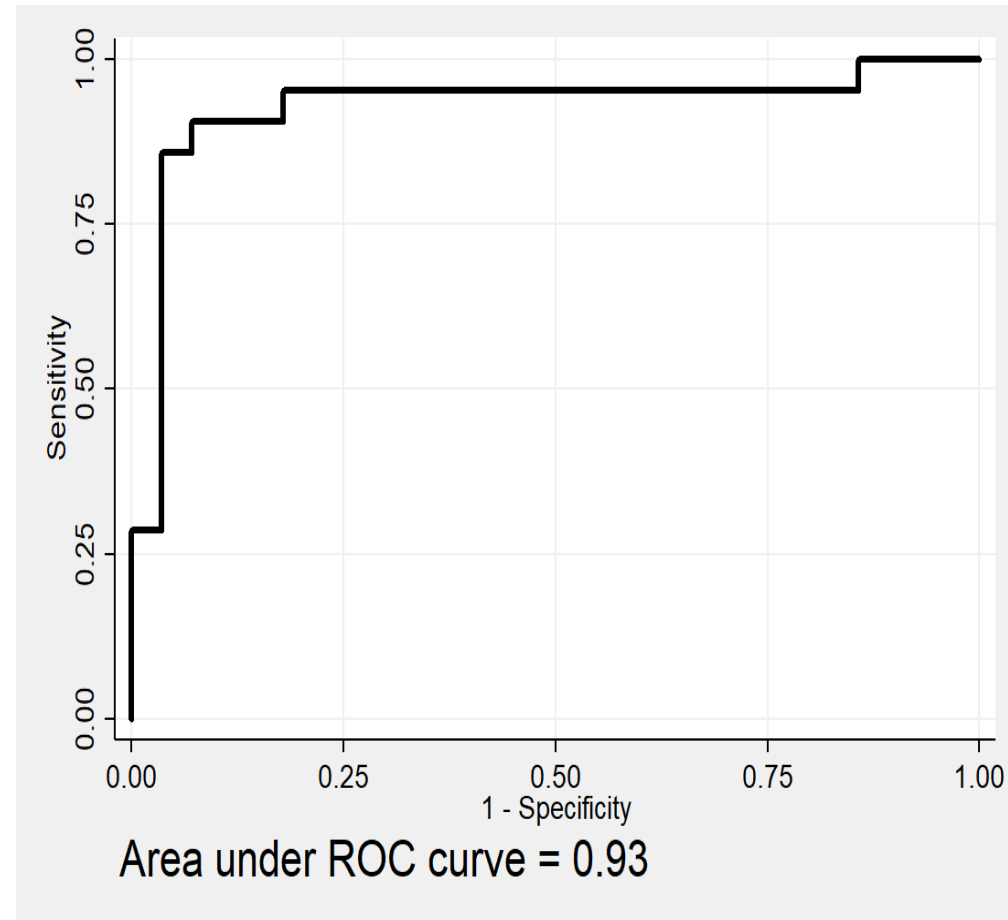
*Area curva ROC: 0.93

*Sensibilidad: 90.5%

*Especificidad: 92.9%

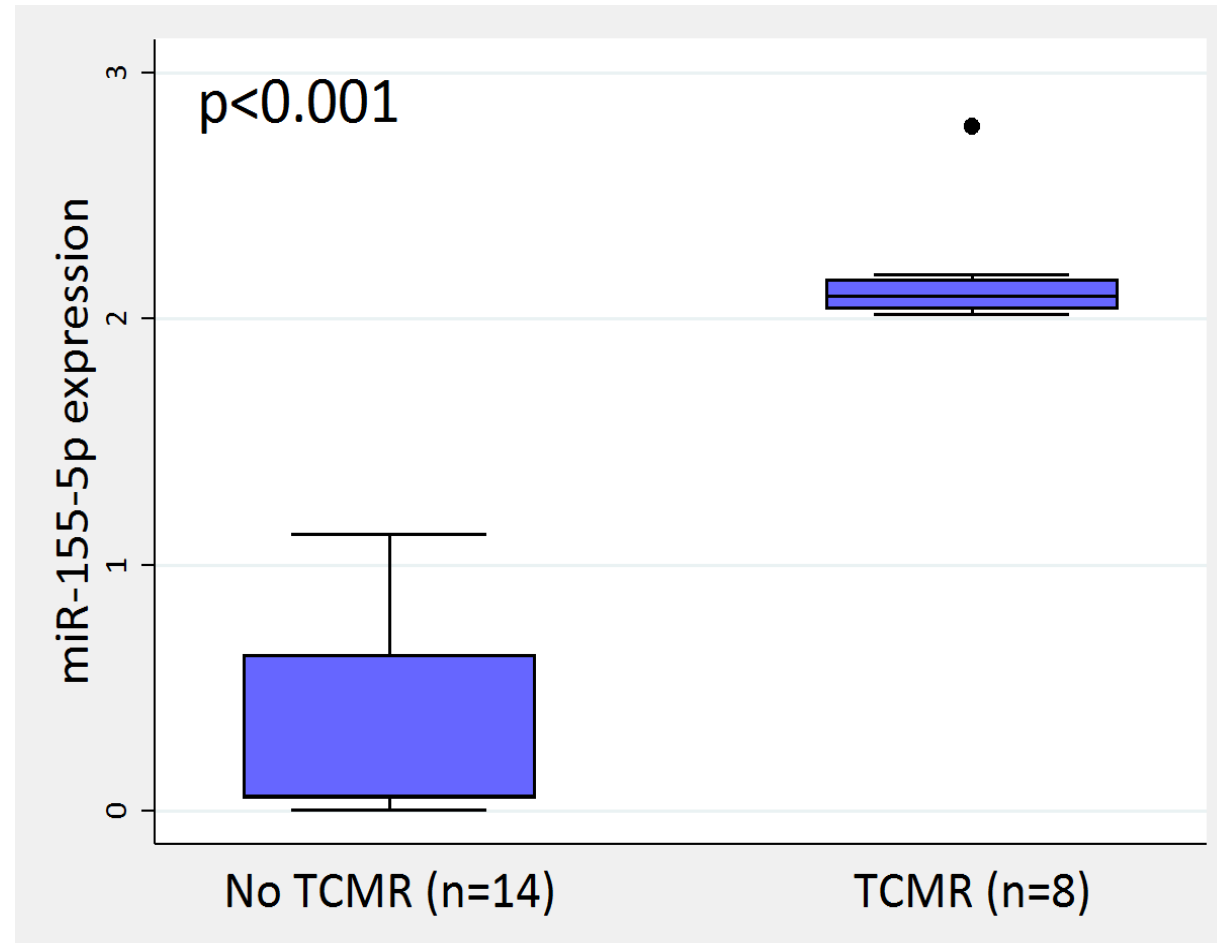
*V. predictivo negativo: 92.9%

*V. predictivo positivo: 90.5%



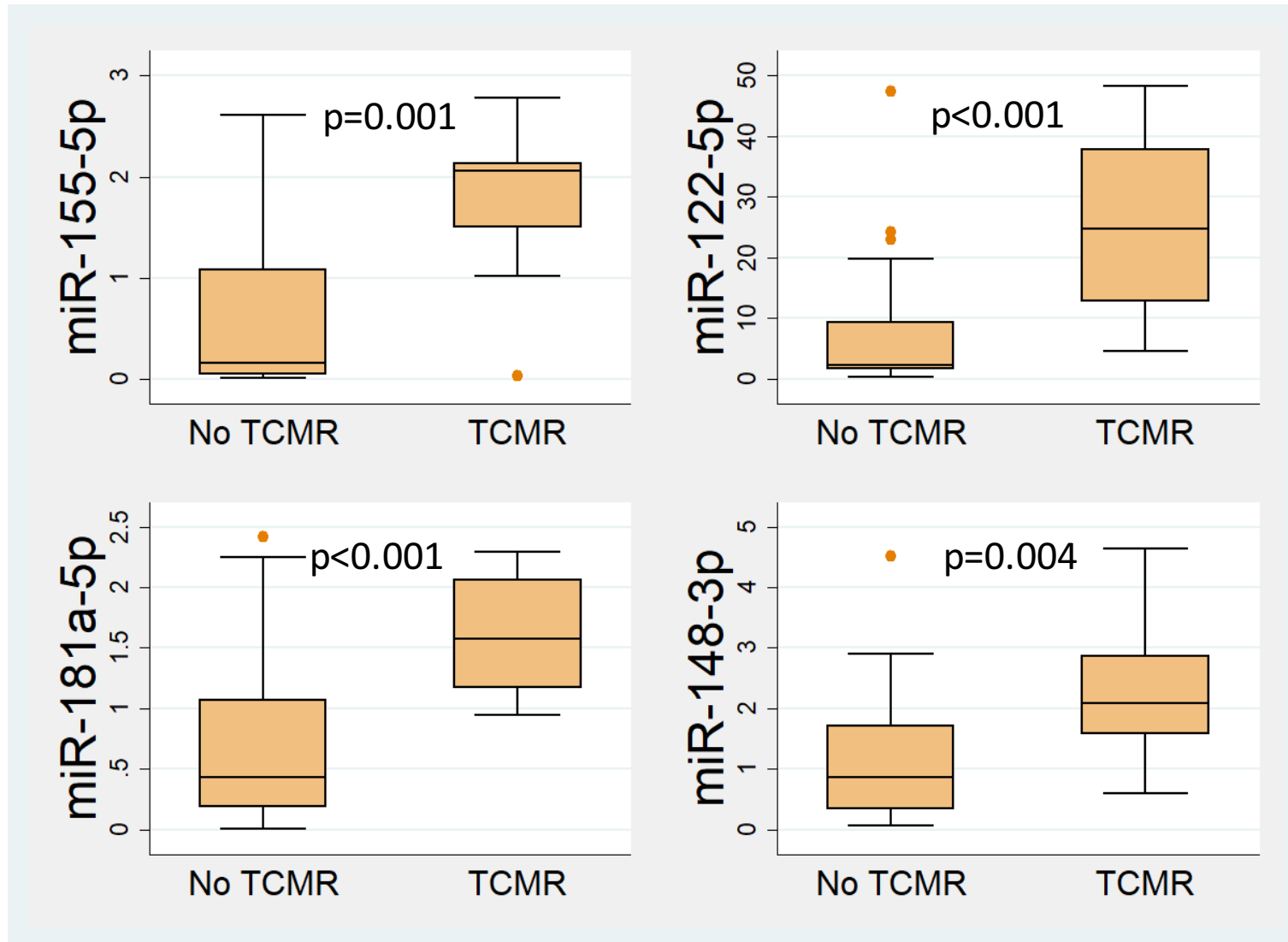
RESULTADOS

Expresión plasmática de miRNA 155-5p durante las primeras 2 semanas:



RESULTADOS

Expresión plasmática de miRNA: diferencias entre rechazo mod. y otras causas:



RESULTADOS

Para la combinación de miRNA
155-5p + 122-5p + 181a-5p:

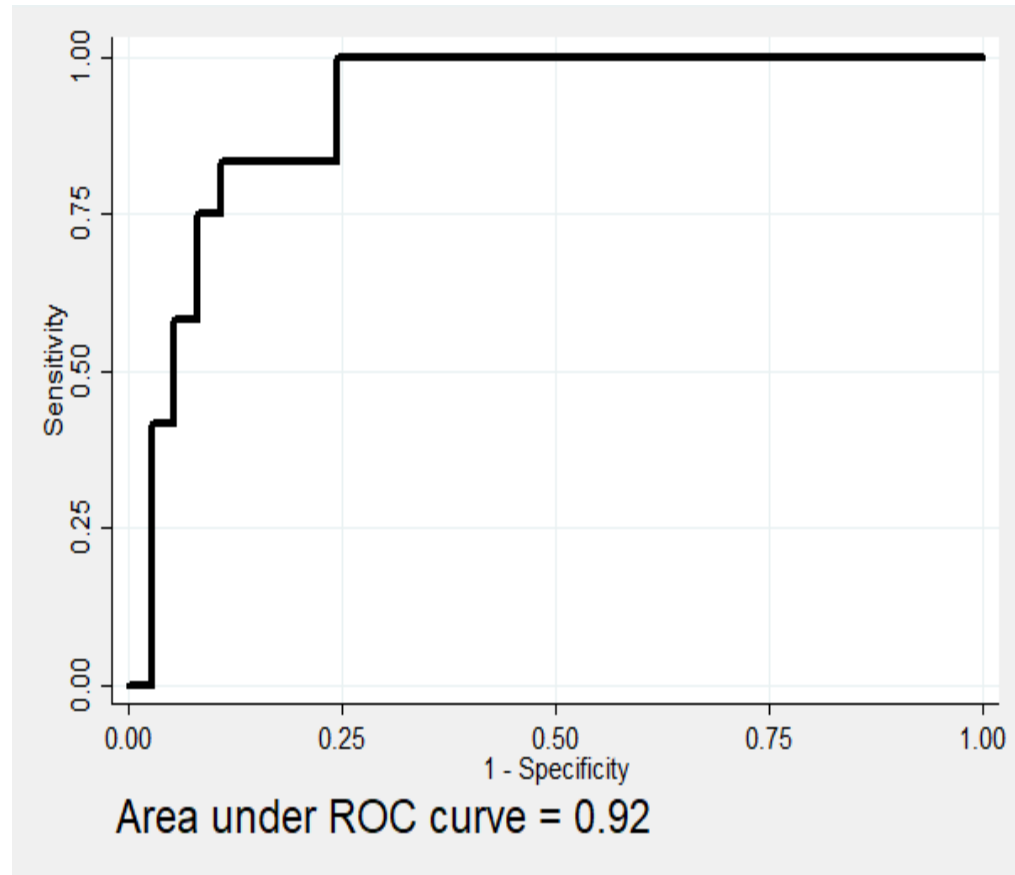
*Area curva ROC: 0.92

*Sensibilidad: 83.3%

*Especificidad: 89.2%

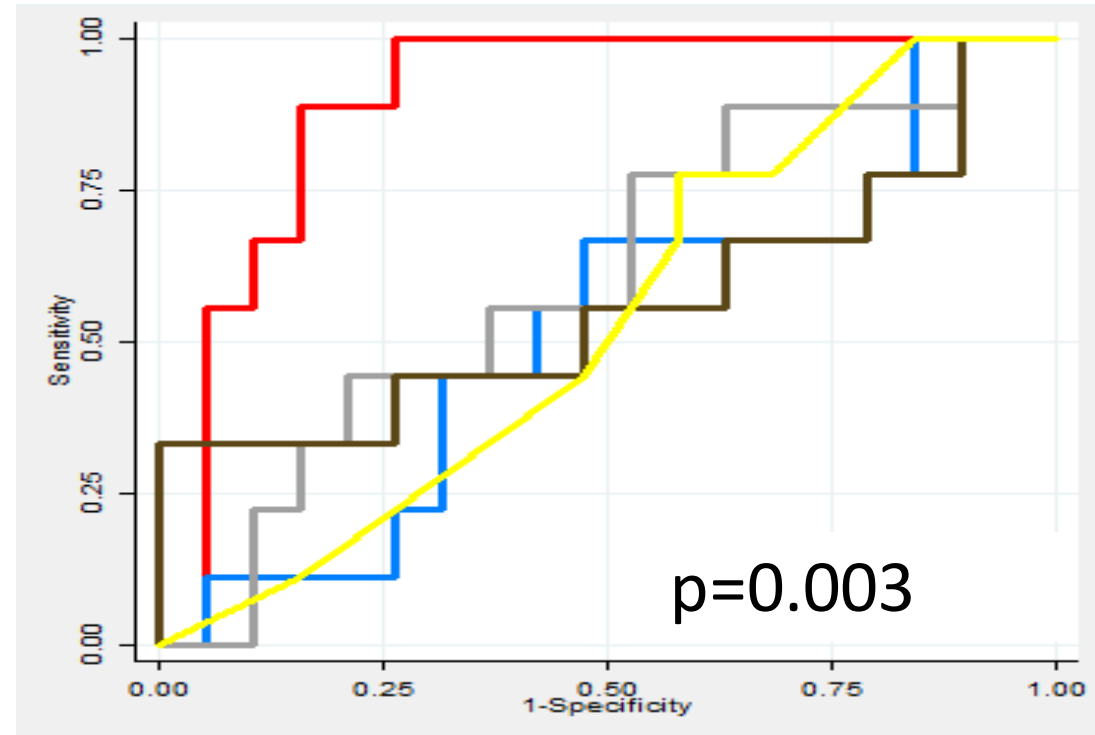
*V. predictivo negativo: 94.3%

*V. predictivo positivo: 71.4%



RESULTADOS

Comparación con otros tests diagnósticos de rechazo:



	AUROC (95% IC)	Sn (%)	Sp (%)	VPN(%)	VPP (%)
■ miRNA 155/122/181	0.92 (0.80-0.97)	83.3	89.2	94.3	71.4
■ Fosfatasa alcalina	0.56 (0.41-0.70)	75	48,6	85.7	32.1
■ Recuento total de eosinófilos	0.63 (0.48-0.76)	66.7	56.8	84	33.3
■ Edad * MELD / ISred / ΔEos	0.58 (0.43-0.62)	66.7	45.9	81	28.6
■ BII >4 / ΔBilirubin / Eos > 0.1	0.61 (0.46-0.75)	66.7	54.1	83.3	32

CONCLUSIONES

- La expresión de miRNA 155-5p, 122-5p y 181a-5p permite diferenciar el rechazo de otras causas de disfunción del injerto.
- miRNA 155-5p es especialmente preciso durante las primeras semanas, identificando todos los pacientes con rechazo.
- La precisión diagnóstica resultó mayor que otros métodos no invasivos basados en parámetros analíticos rutinarios.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

**MicroRNA 155-5p, 122-5p y 181a-5p
PERMITEN DIFERENCIAR PACIENTES CON
DISFUNCIÓN DEL INJERTO POR RECHAZO
EN LOS PRIMEROS MESES TRAS EL
TRASPLANTE HEPÁTICO**

**Pablo Ruiz
Olga Millán
Gonzalo Crespo
Mercè Brunet
Miquel Navasa**