

Los pacientes tolerantes al trasplante hepático presentan una expresión intrainjerto diferencial de miR-4282, miR-4286 y miR-7977 en comparación con los pacientes no tolerantes

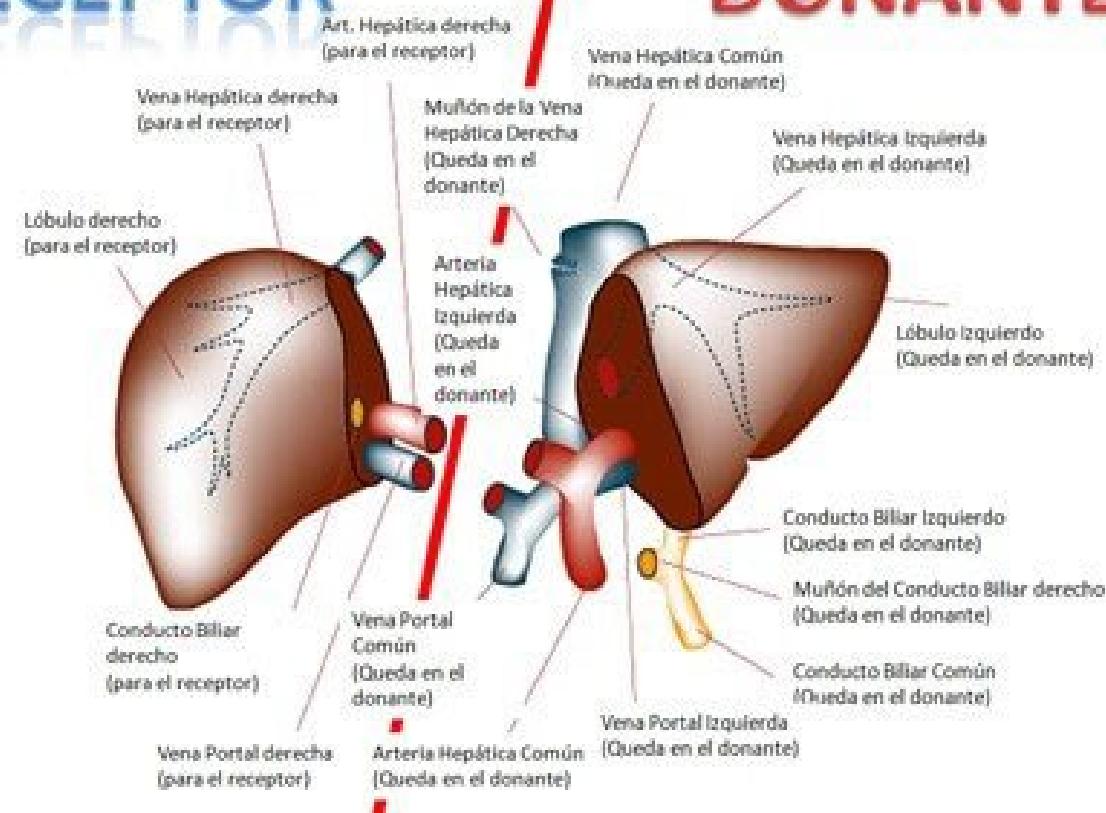
Gloria López Díaz

HCU Virgen Arrixaca
IMIB-Pascual Parrilla



TÉCNICAS QUIRURGICAS

RECEPTOR



INMUNOSUPRESIÓN

INFECCIONES

NEOPLASIAS

NEFROTOXICIDAD

ENFERMEDAD METABÓLICA

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

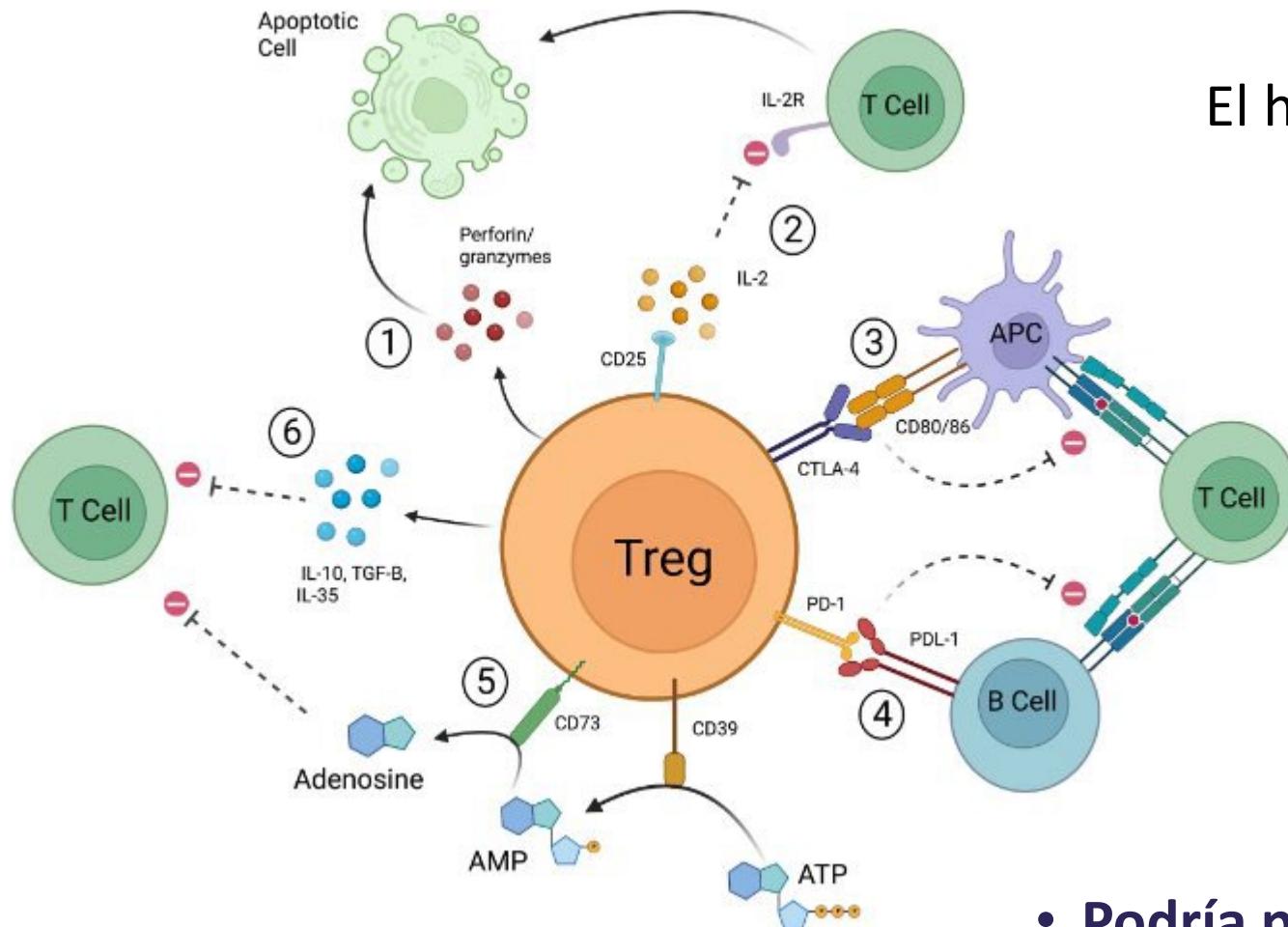


FIGURA 1 Mecanismos por los cuales los Tregs funcionan para suprimir las respuestas proinflamatorias.

El hígado es un órgano inmuno-privilegiado

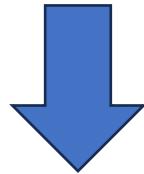
TOLERANCIA OPERACIONAL EN TH

Falta de respuesta inmune contra el injerto en ausencia de medicación inmunosupresora al menos durante **12 meses**.

- Podría prevenir las consecuencias de la IS
- Ahorrar costes del SNS

30% DE LOS PACIENTES CON TRASPLANTE HEPÁTICO PUEDEN
ALCANZAR LA TOLERANCIA OPERACIONAL

¿Podemos identificar pacientes
que puedan desarrollar TO?



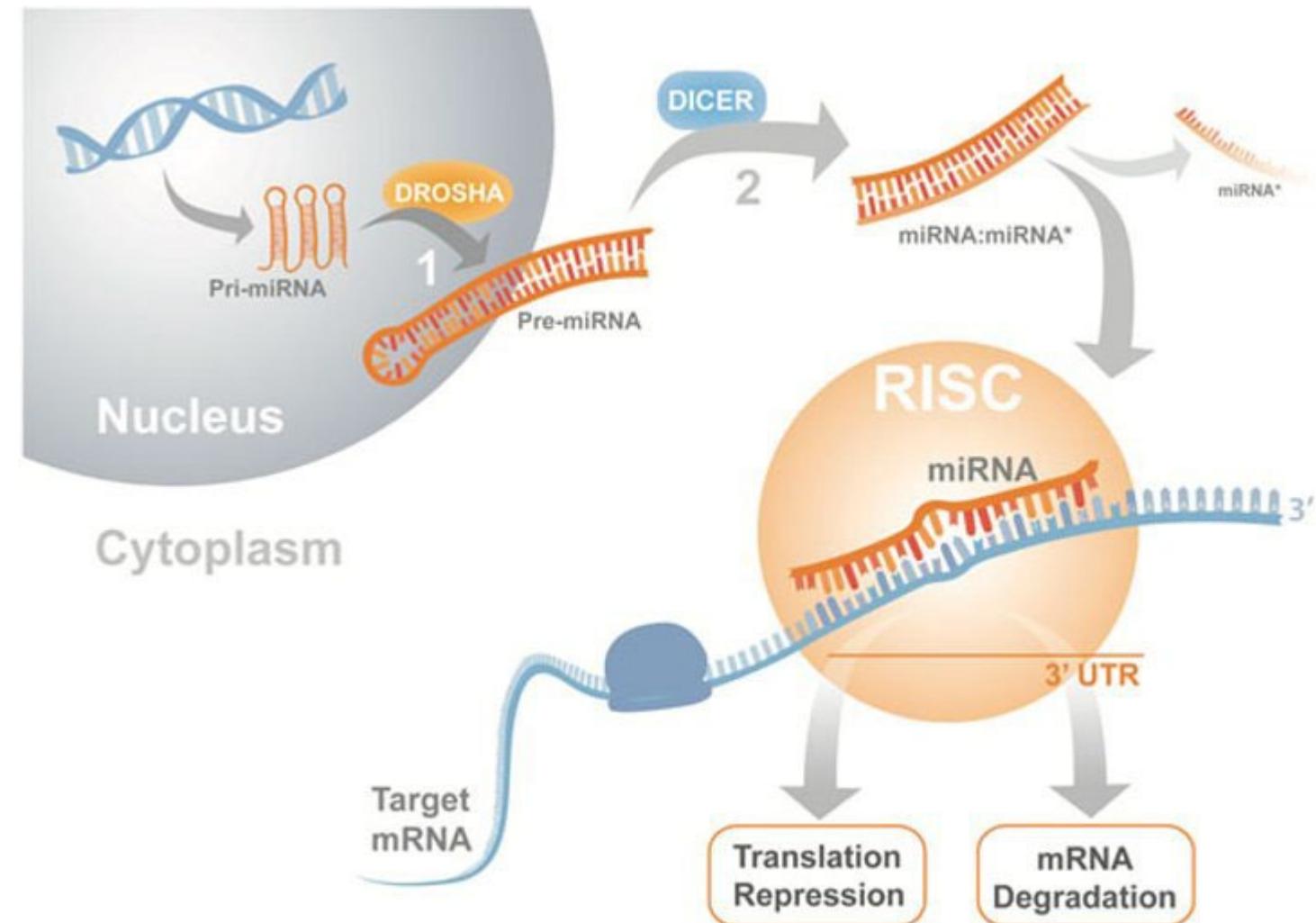
BIOMARCADORES

miRNA

22 nucleótidos de longitud

Modulan la expresión génica

- inhibiendo su traducción o
- induciendo su degradación





Analizar la expresión intrainjerto de miRNA en pacientes con y sin tolerancia operacional tras trasplante hepático, para identificar posibles biomarcadores tisulares de tolerancia.



Examinar los genes y rutas funcionales reguladas por los miRNA para determinar su implicación en los mecanismos de tolerancia operacional.

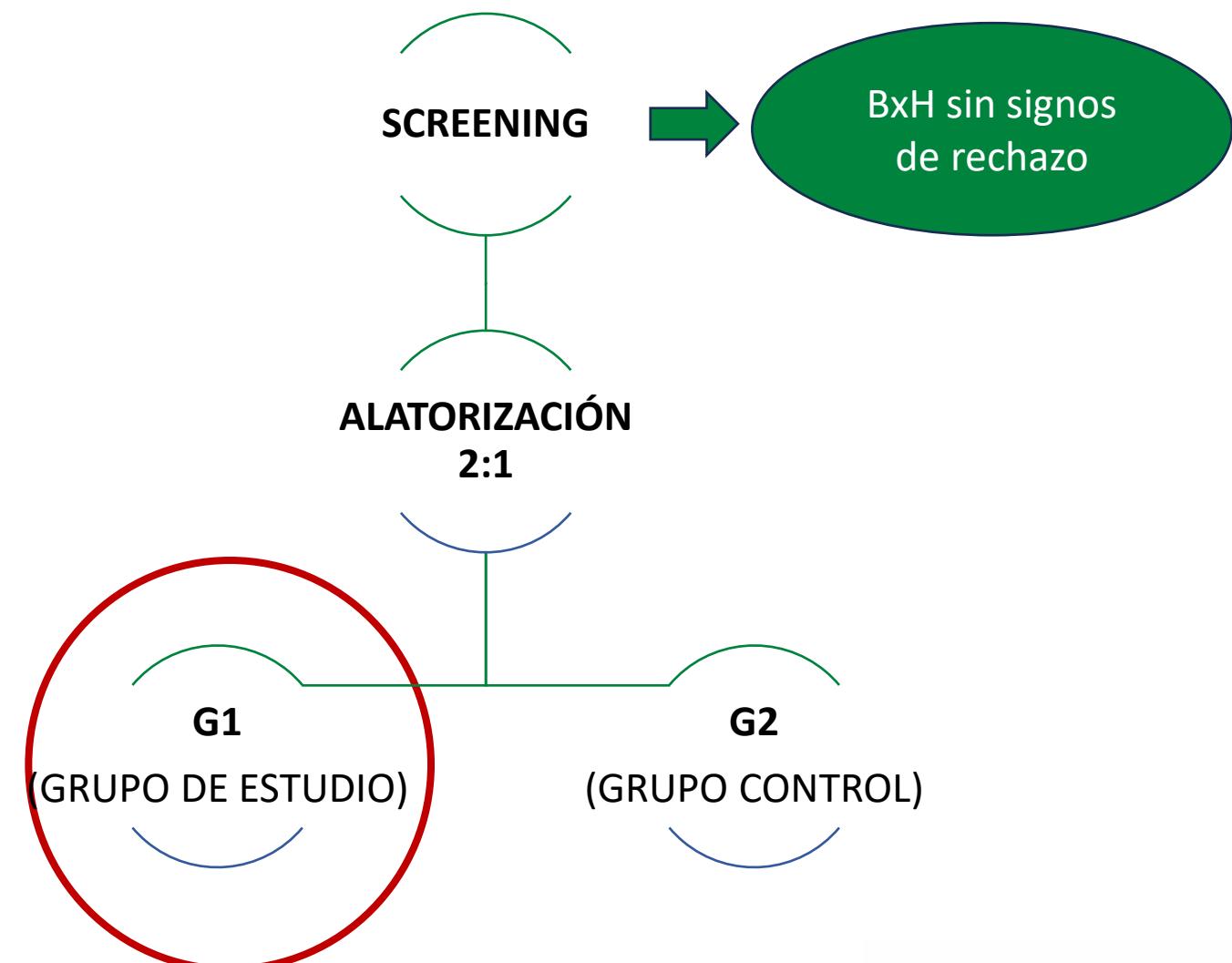
Ensayo Clínico Multicéntrico, Aleatorizado, Controlado, Prospectivo para definir la eficacia clínica y los mecanismos de tolerancia tras la retirada de la inmunosupresión en trasplante hepático

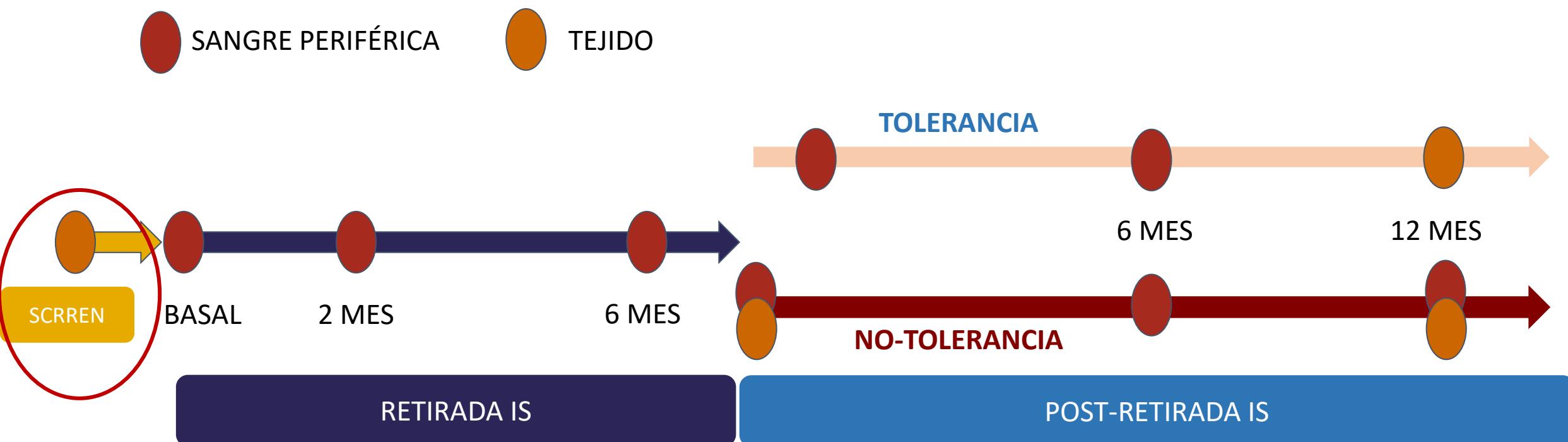
7 Centros Hospitalarios Españoles

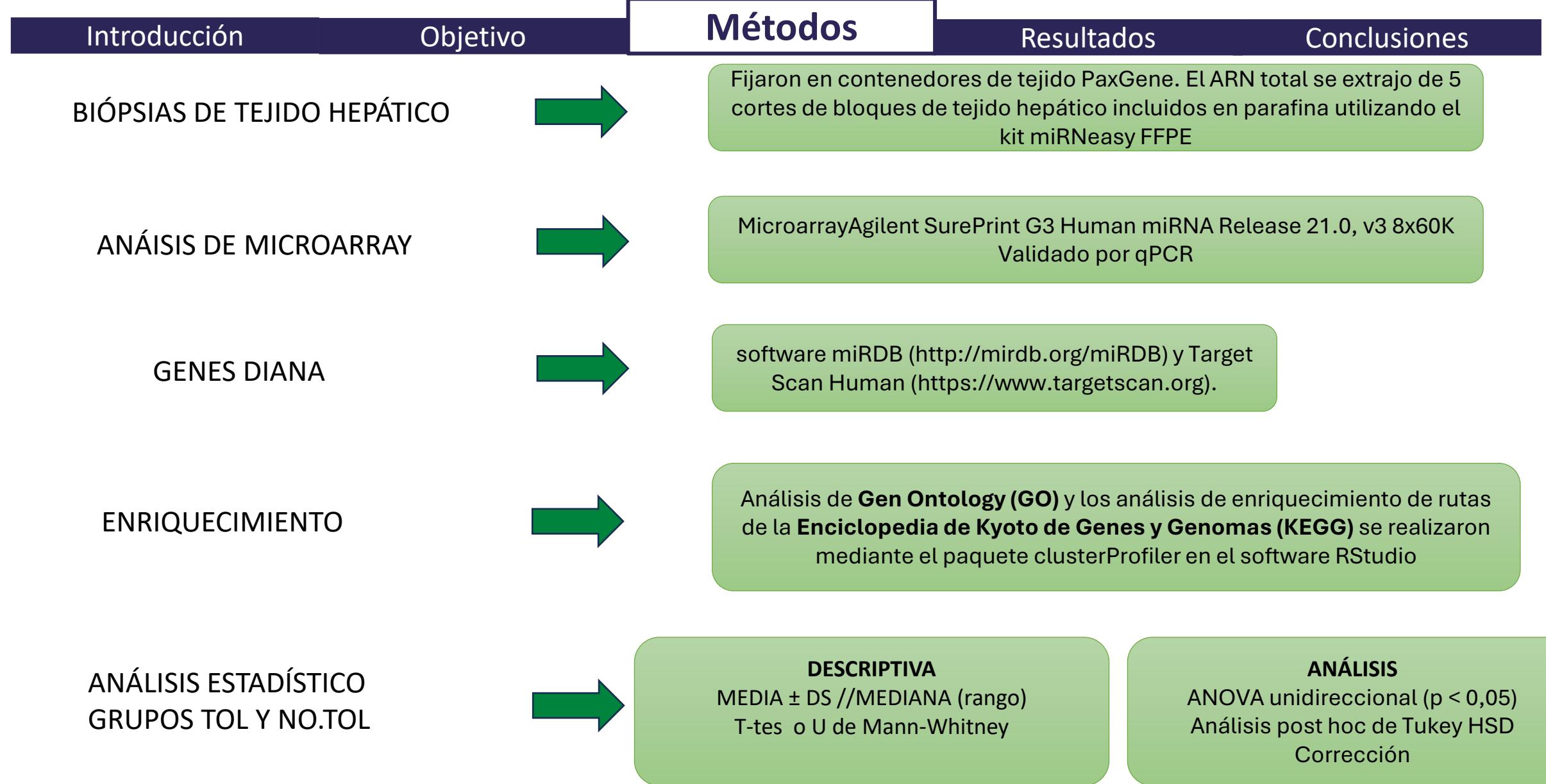
**Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Clínica Universidad de Navarra**
Hospital Universitario Central de Asturias
Complejo Hospitalario A Coruña
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Hospital Universitario Río Ortega

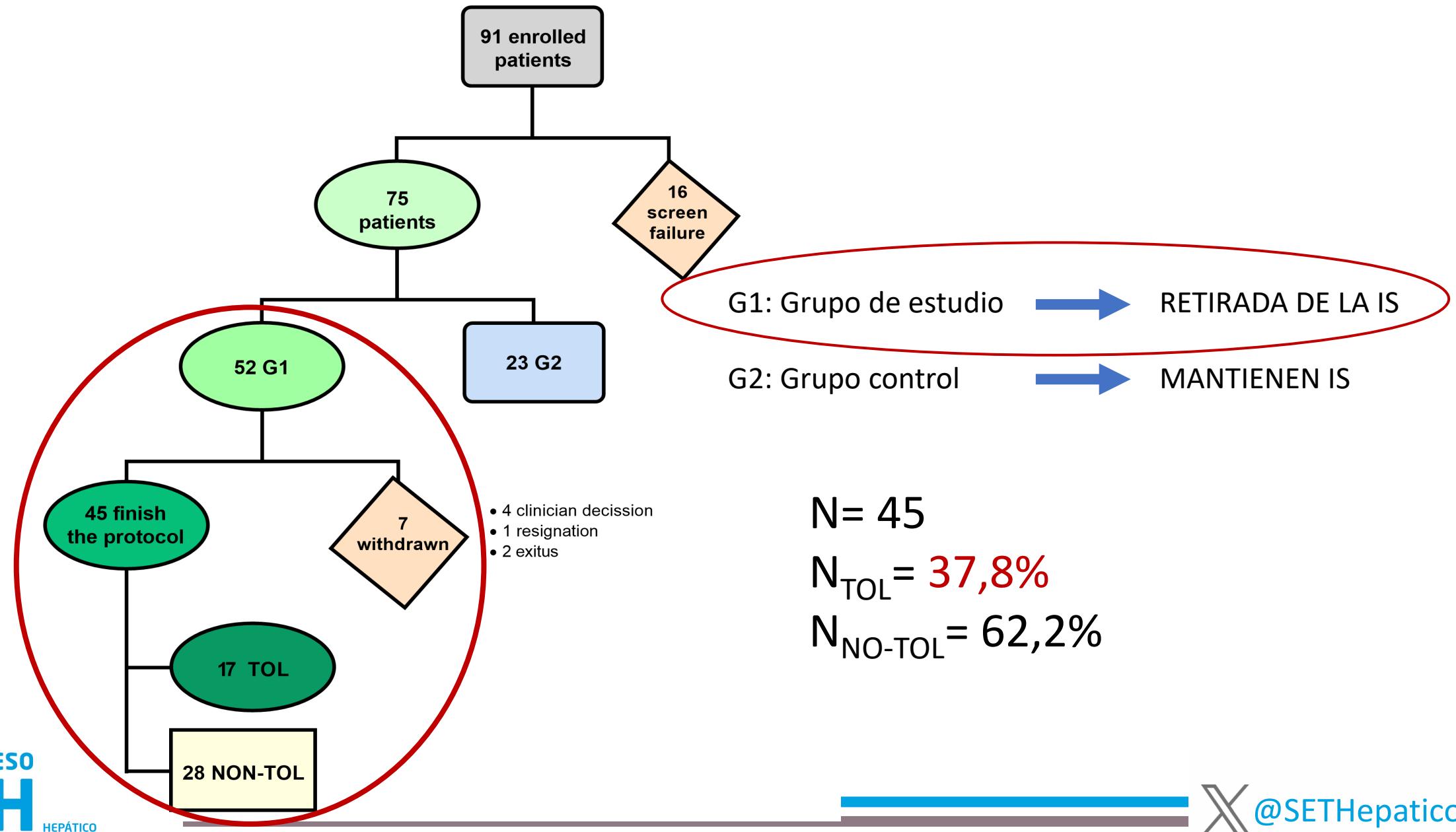
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- > 18 Años
- TX H >3 Años
- Tratamiento IS
- Transaminasas y FA normal <1 año
- No enfermedad autoinmune
- Biopsia hepática normal
- No rechazo
- No virus C ni B





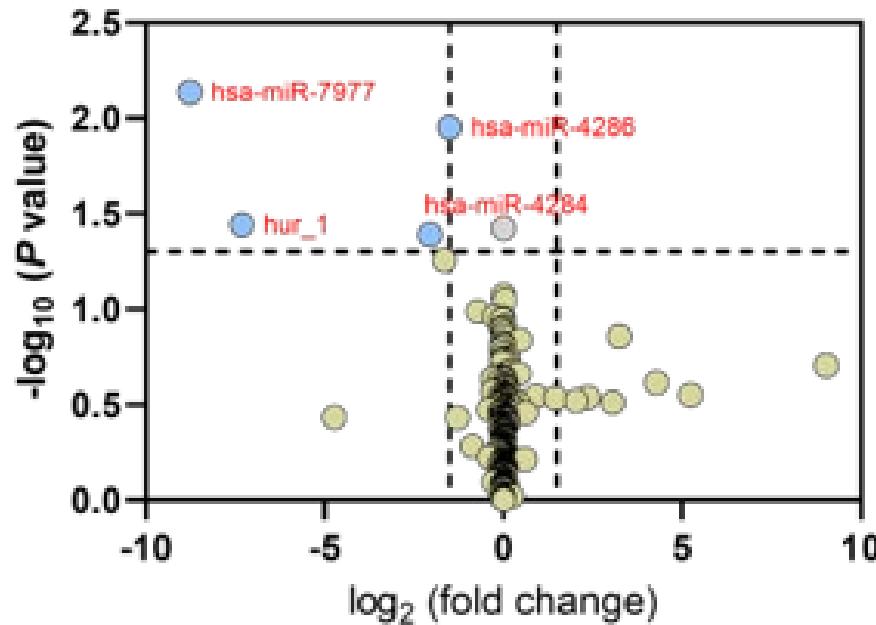




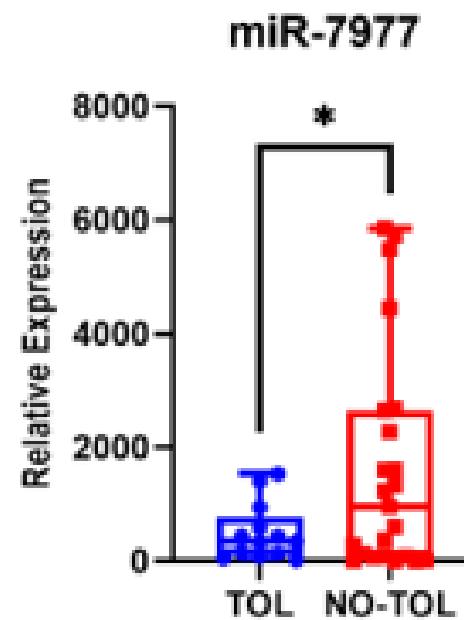
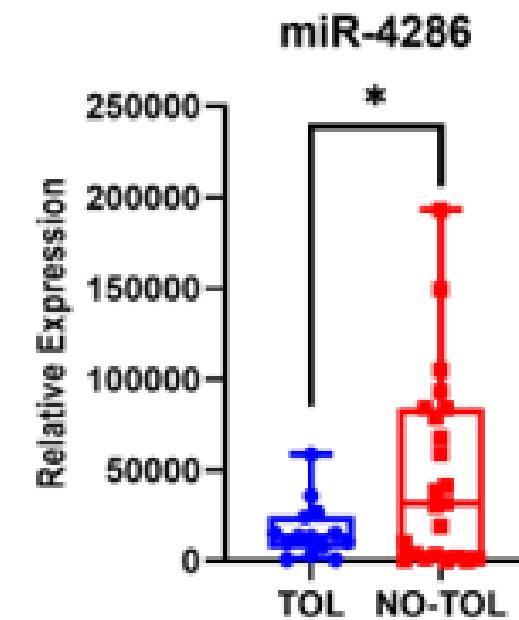
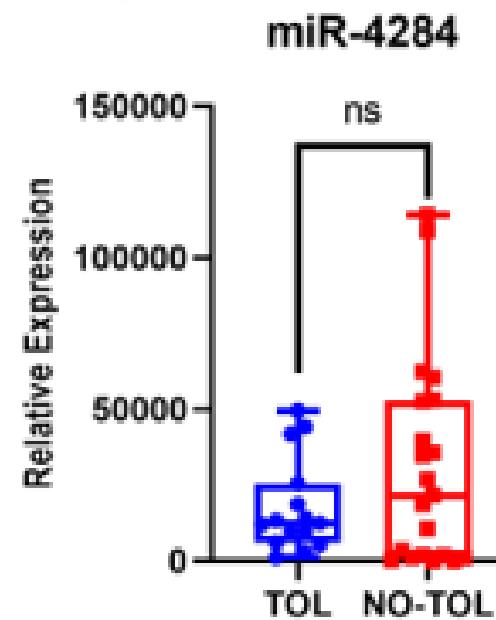
Introducción	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusiones
Characteristic	Tolerant (n = 17)	Non-Tolerant (n = 28)	P-value	
Age [median (range)]	65 (47-75)	61.5 (42-73)		0.161a
Age at transplantation [median (range)]	55 (41-69)	52.5 (22-69)		0.754a
Months from transplant to weaning start [median (range)]	128 (38-233)	81.5 (37-260)		0.094a
**Gender (n; %) **				0.809b
Male	15 (88%)	24 (86%)		
Female	2 (12%)	4 (14%)		
**Co-morbid medical problems (n; %) **				
Diabetes	7 (41%)	15 (54%)		0.420b
Hypertension	13 (76%)	23 (82%)		0.645b
Cardiovascular pathology	1 (6%)	8 (29%)		0.065b
Renal dysfunction	6 (35%)	9 (32%)		0.718b
**Diseases (n; %) **				
Alcoholic cirrhosis	6 (35%)	11 (39%)		0.789b
Alcoholic cirrhosis + HCC	1 (6%)	4 (14%)		0.384b
HCV cirrhosis	4 (24%)	6 (21%)		0.786b
HCV cirrhosis + HCC	5 (29%)	2 (7%)		0.086b
Other	1 (6%)	5 (17%)		0.252b
Basal LFTs [median (range)]				
ALT (U/L)	19 (12-25)	17 (5-46)		0.532a
ALP (U/L)	68 (35-98)	66 (45-125)		0.757a
Total Bilirubin (mg/dL)	0.5 (0.2-2.66)	0.57 (0.19-1.89)		0.836a
INR	1.01 (0.9-1.2)	1.01 (0.95-1.3)		0.592a
**Main IS-drug (n; %) **				
Cyclosporine A	1 (6%)	0		0.194b
Tacrolimus	6 (35%)	9 (32%)		0.848b
Tacrolimus + MMF	8 (47%)	18 (64%)		0.257b
MMF	3 (18%)	1 (4%)		0.108b
Basal Tacrolimus concentration (ng/ml) [median (range)]				
Tacrolimus	2.4 (1-4.5)	4.5 (2-6.5)		0.033a
Tacrolimus + MMF	2.4 (1.3-6.8)	3.4 (0.6-6)		0.453a

a)

Intrahepatic miRNAs



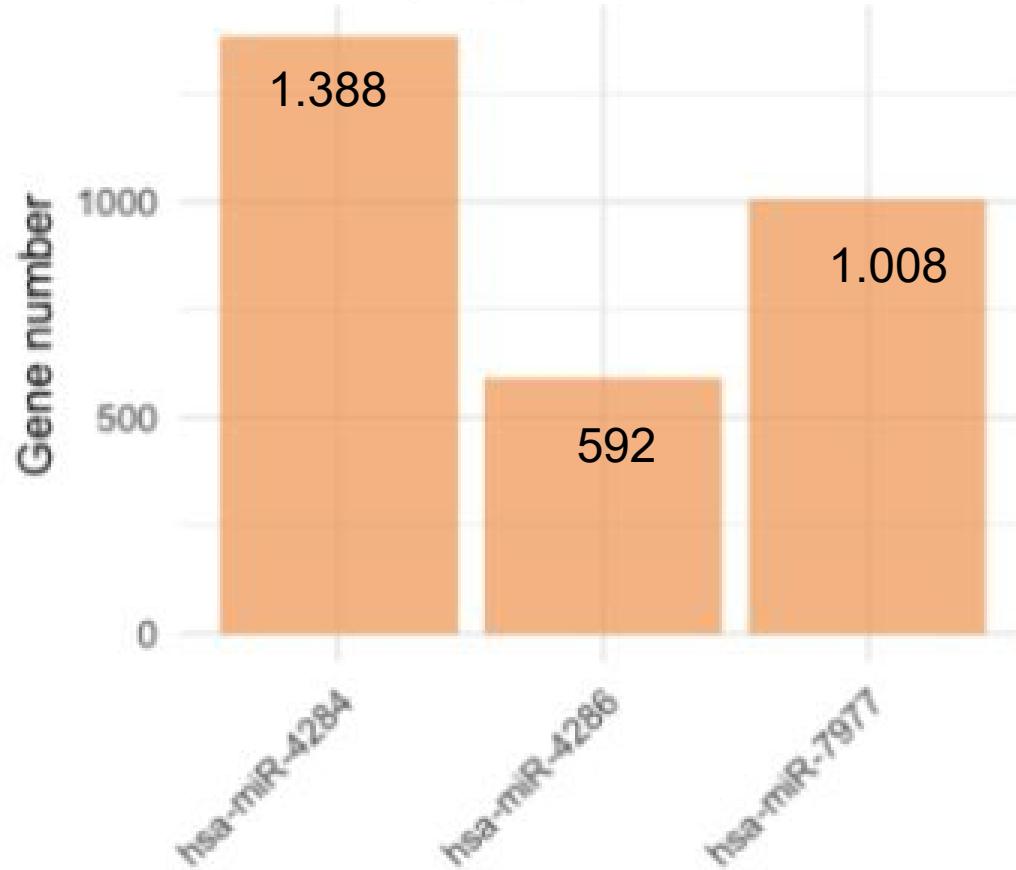
b)



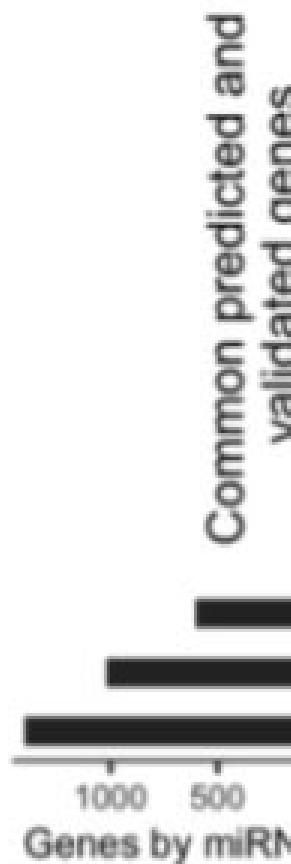
miRNA	Log ₂ Fold Change	P value	Accesion number	Chromosome Location	Mature sequence
hsa-mir-4284	-2.05	0.0407	MIMAT0016915	chr7: 73711317-73711397 [+]	GGGCUCACAUCAACCCAU
hsa-miR-4286	-1.51	0.0111	MIMAT0016916	chr8: 10666978-10667070 [+]	ACCCCACUCCUGGUACC
hsa-miR-7977	-8.77	0.0073	MIMAT0031180	chr3: 176515103-176515151 [+]	UUCCCAGCCAACGCACCA

A

MultiMir query



B



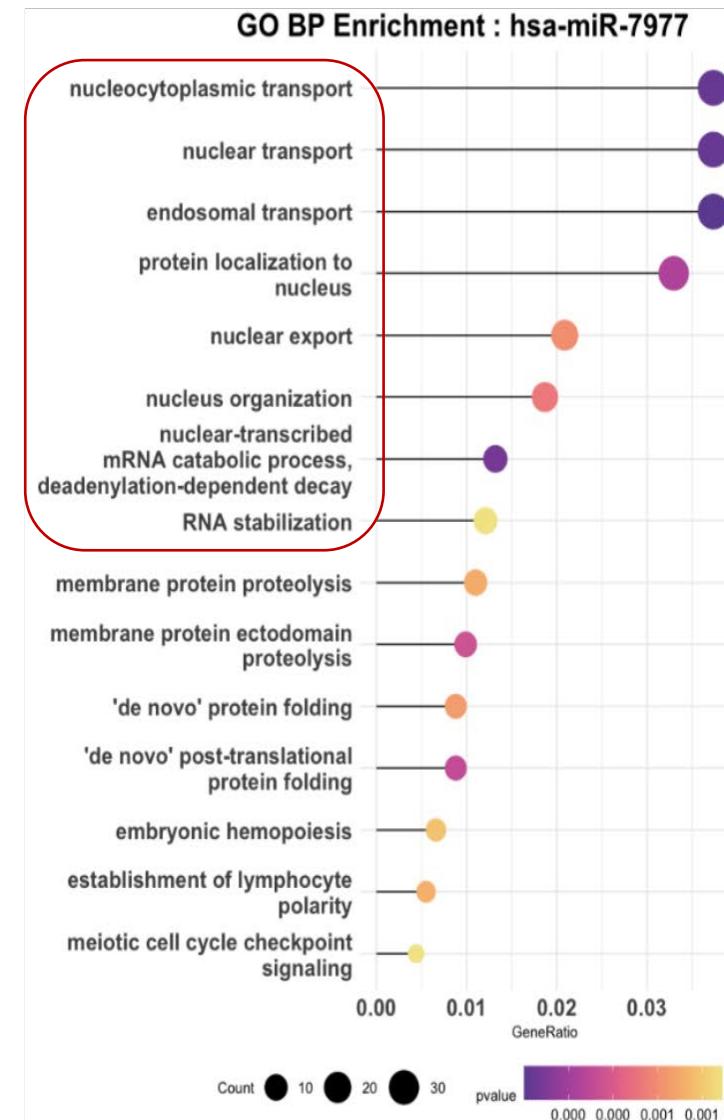
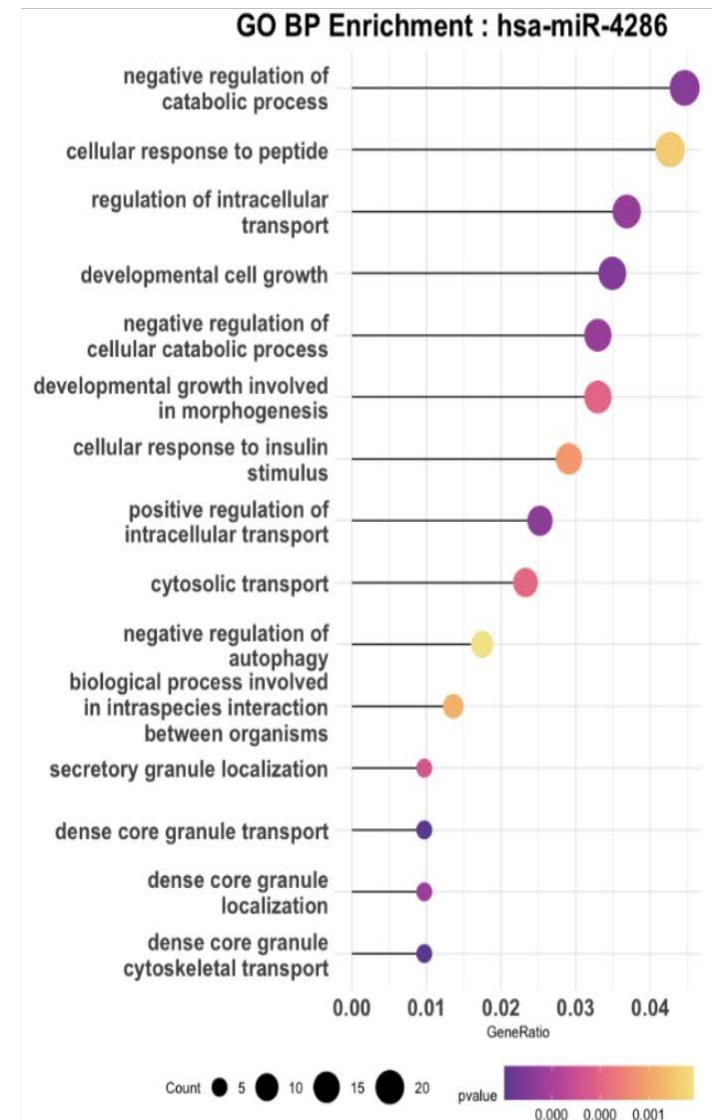
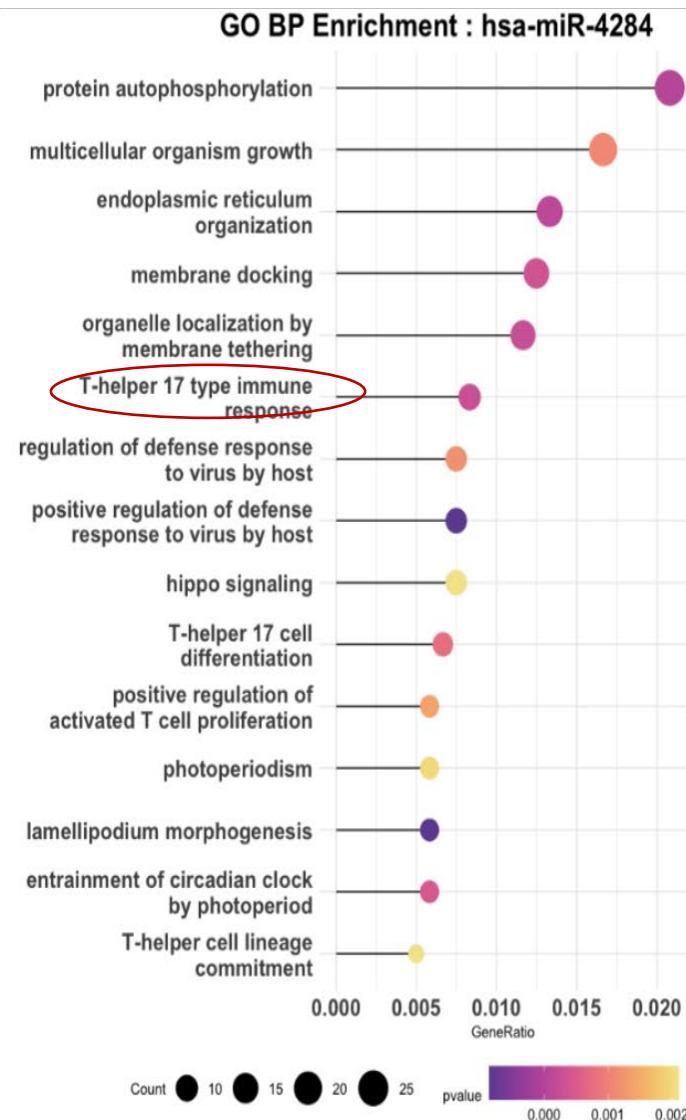
Introducción

Objetivo

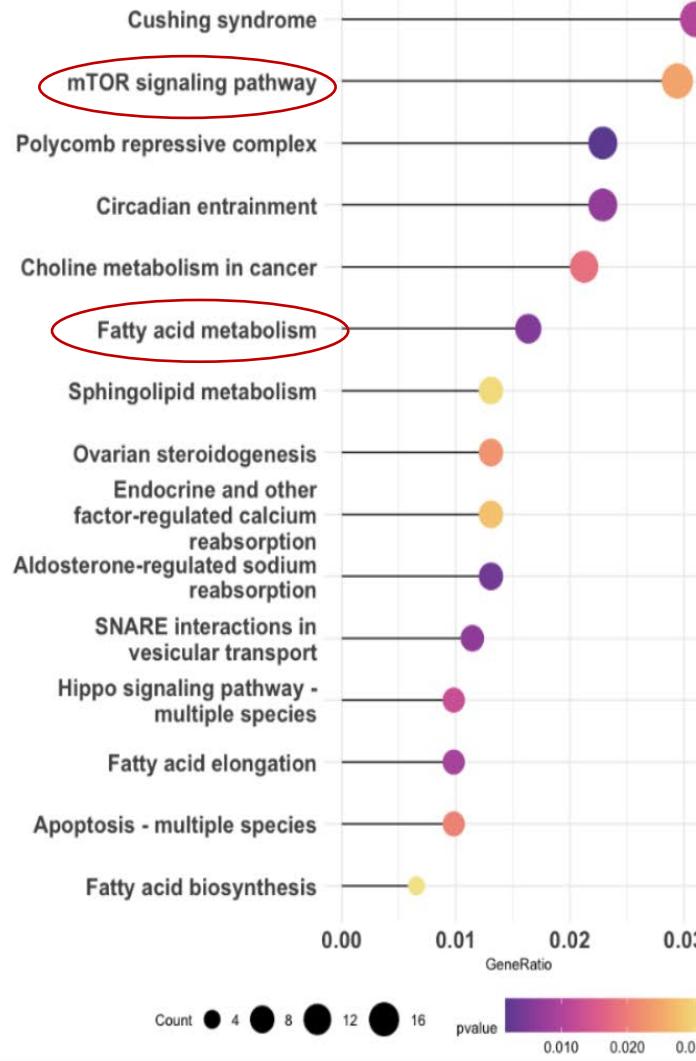
Métodos

Resultados

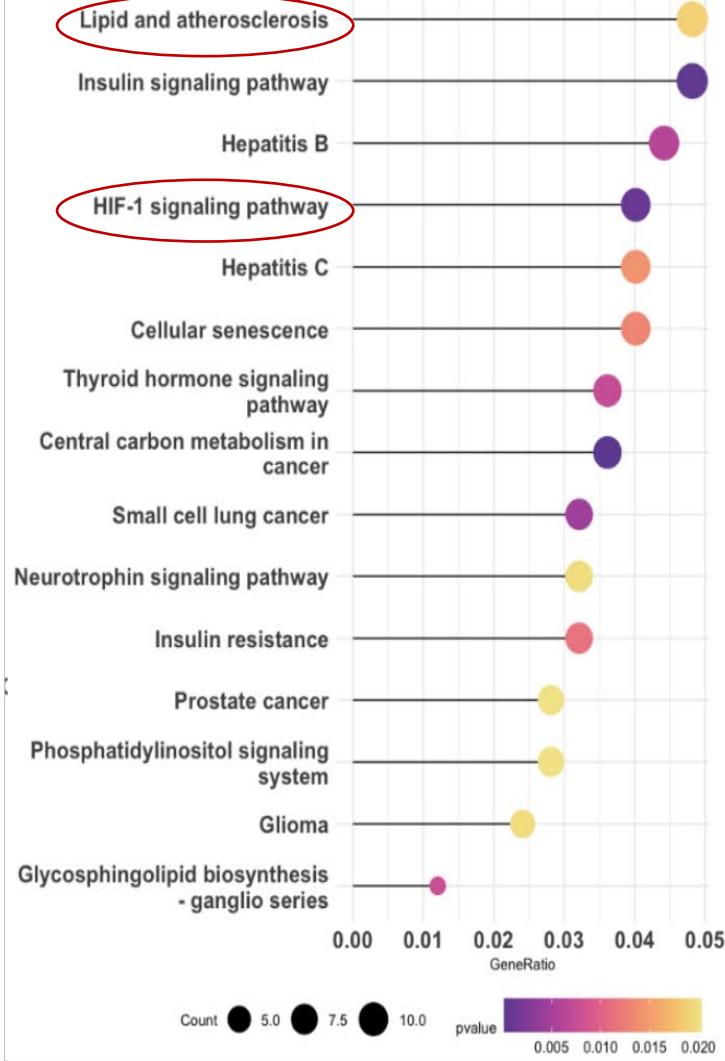
Conclusiones



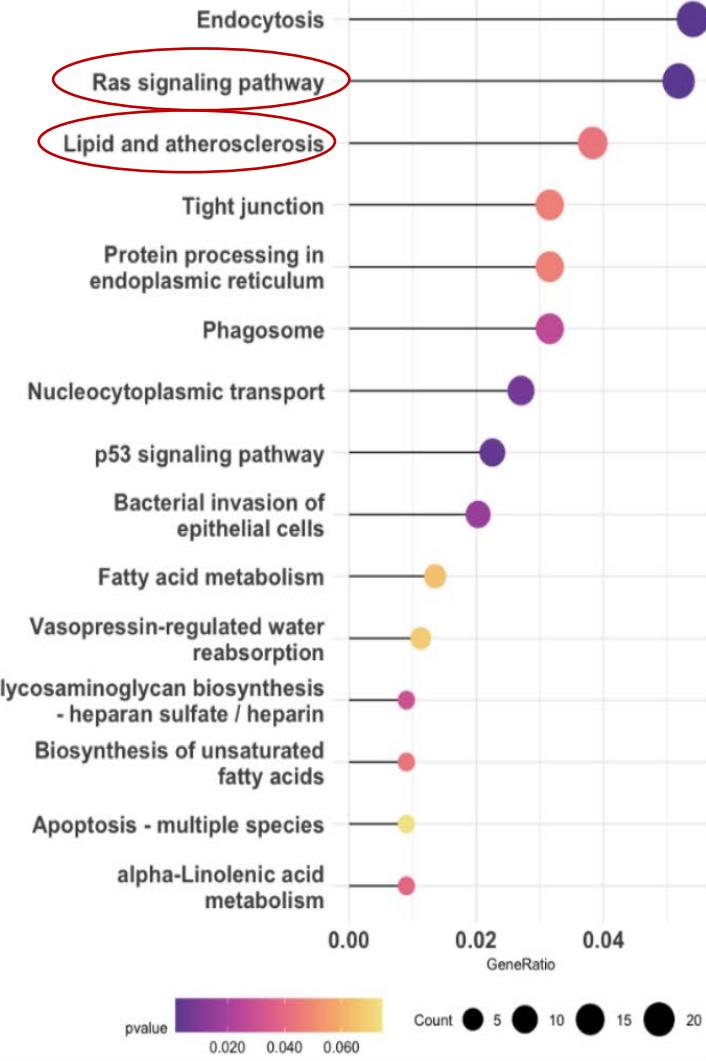
KEGG Enrichment : hsa-miR-4284



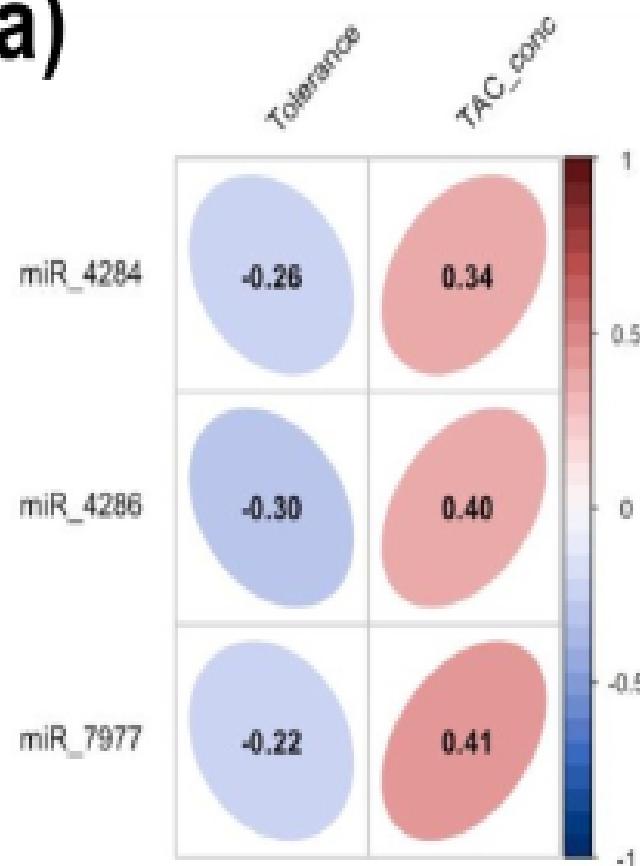
KEGG Enrichment : hsa-miR-4286



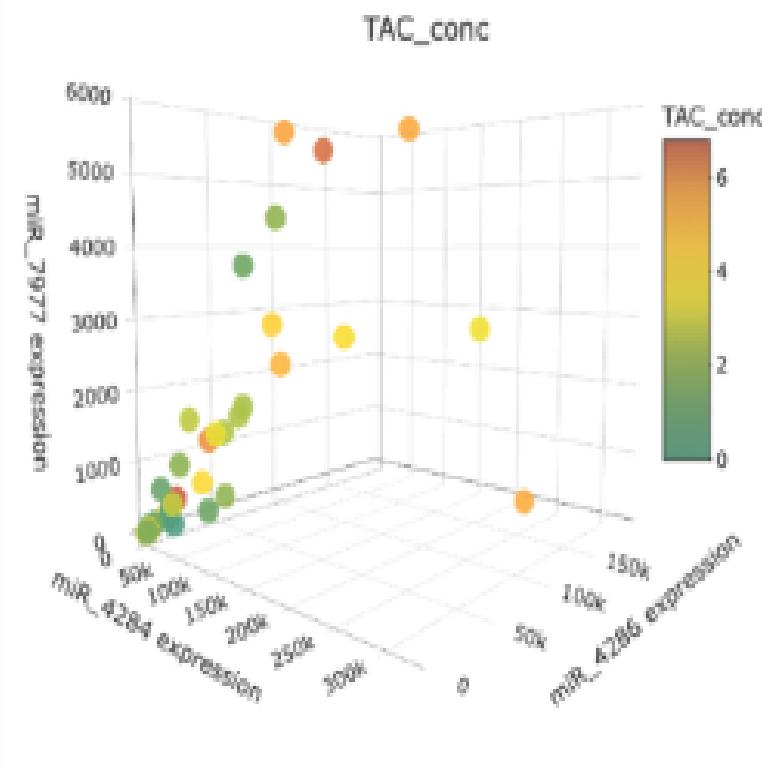
KEGG Enrichment : hsa-miR-7977



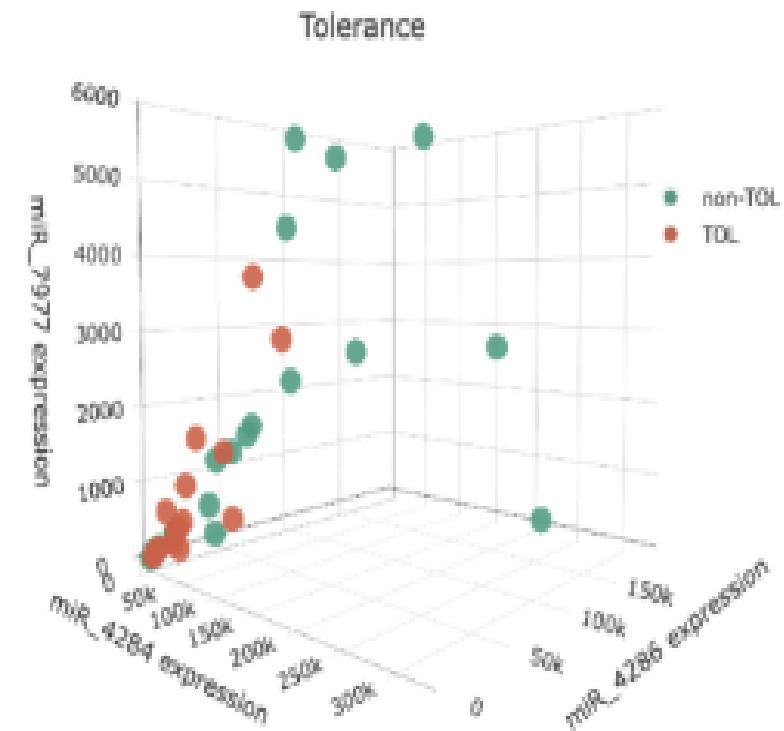
a)



b)



c)





Este ha sido el primer estudio que ha examinado la expresión diferencial de miRNAs a nivel de tejido hepático en la tolerancia al trasplante de hígado humano proporcionar información más localizada sobre los procesos inmunitarios dentro del propio injerto.



Los miRNA, miR-4284, miR-4286, y miR-7977 parecen regular procesos biológicos clave, incluidas las respuestas inmunitarias Th-17, la proliferación de células T, el transporte intracelular y varias vías metabólicas como la señalización de mTOR, el metabolismo de los ácidos grasos, la señalización de HIF-1 y la apoptosis.



Observamos una correlación positiva entre las concentraciones basales de tacrolimus y los niveles de expresión de *miR-4284, miR-4286, y miR-7977* en pacientes no TOL. Esta relación entre los miRNAs y las concentraciones de tacrolimus podría tener implicaciones importantes para la TO.



Nuestros hallazgos sugieren que *miR-4284, miR-4286* y *miR-7977* pueden servir como biomarcadores de tolerancia en LT, destacando su potencial como dianas terapéuticas para estrategias personalizadas. Aunque se requiere más investigación para validar estos resultados en cohortes más grandes y explorar sus roles mecanicistas en la OT.

Gloria López-Díaz^{1†}, María Isabel Sánchez-Lorencio^{2†}, Fernando Lucas-Ruiz^{2†}, María Magdalena de la Torre², Belén García-Bueno², Mercedes Iñarrairaegui³, María Luisa González-Diéguer⁴, Valle Cadahía⁴, Alejandra Otero-Ferreiro⁵, María Ángeles Vázquez-Millán⁵, Mario Romero-Cristóbal⁶, Magdalena Salcedo⁶, Sara Lorente-Pérez⁷, Gloria Sánchez-Antolín⁸, Jesús de la Peña⁹, Pablo Ramírez¹⁰,

Alberto Baroja-Mazo^{2†*}, José I. Herrero^{3†} and José A. Pons^{1,11†*}