



29º CONGRESO

SETH A Coruña

15-17 noviembre 2023

Palexco



Progresión longitudinal de biomarcadores y modelo predictivo preliminar basado en “machine learning” para la tolerancia operacional en el trasplante hepático

Gloria López Díaz



Instituto Murciano de
Investigación Biosanitaria
Pascual Parrilla



Introducción

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

El hígado es un órgano inmuno-privilegiado
30% Pacientes TxH pueden ser TO

¿Podemos identificar pacientes
que puedan desarrollar TO?

BIOMARCADORES

Objetivo



Analizar diferentes biomarcadores genéticos y epigenéticos en pacientes tolerantes y no tolerantes que permitan explicar mecanismos biomoleculares de la tolerancia operacional



Desarrollar un modelo predictivo por medio de algoritmos de aprendizaje automático que permita optimizar la atención a pacientes con TH y el resultado de la retirada de la IS.

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

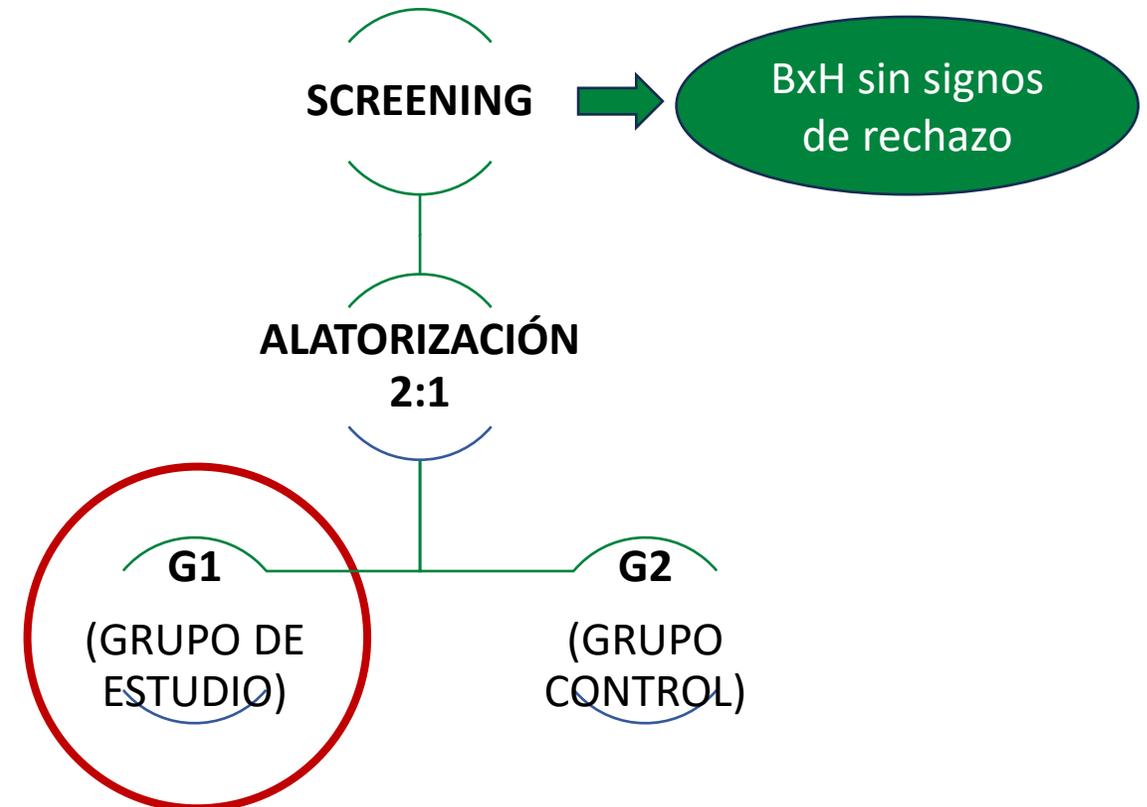
7 Centros Hospitalarios Españoles

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

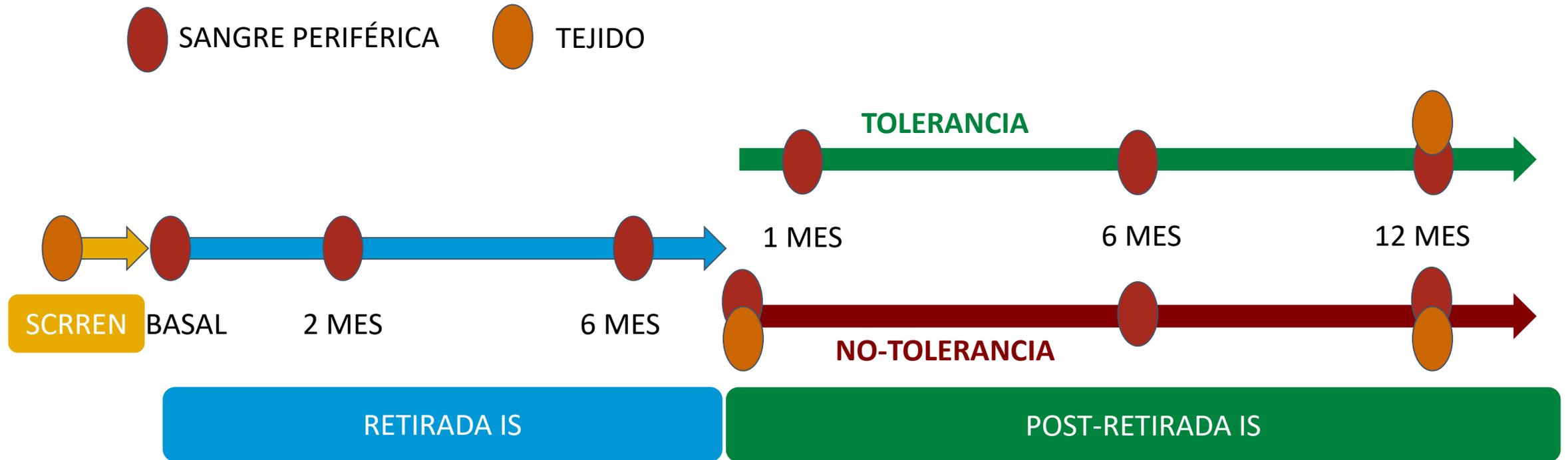
Metodología: Pacientes

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



Metodología: Diseño del Estudio



	G1 (n = 52)	G2 (n = 23)	P
Age [median (range)]	[63 (42-75)]	[62 (28-75)]	0.405 ^a
Age at transplantation [median (range)]	[54 (22-69)]	[52 (19-71)]	0.511 ^a
Months from transplant to weaning start [median (range)]	[91 (37-260)]	[99 (40-221)]	0.830 ^a
Gender (n; %)			0.657 ^b
Male	(45; 87)	(19; 83)	
Female	(7; 13)	(4; 17)	
Co-morbid medical problems (n;%)			
Diabetes	(28; 54)	(5; 22)	0.010 ^b
Hypertension	(41; 79)	(14; 61)	0.105 ^b
Cardiovascular pathology	(11; 21)	(2; 9)	0.189 ^b
Renal dysfunction	(17; 33)	(5; 22)	0.313 ^b
Diseases (n; %)			
Alcoholic cirrhosis	(25; 48)	(9; 39)	0.473 ^b
HCV	(20; 38)	(12; 52)	0.268 ^b
Other	(9; 17)	(2; 9)	0.331 ^b
Main IS drug (n; %)			
Cyclosporine A	(3; 6)	(1; 4)	0.801 ^b
Tacrolimus	(43; 83)	(20; 87)	0.642 ^b
Mycophenolate mofetil	(6; 11)	(2; 9)	0.713 ^b
Monotherapy (Tacrolimus)			
YES	(15; 35)	(12; 60)	0.212 ^b
NO	(28; 65)	(8; 40)	

ORIGINAL ARTICLES: CLINICAL TRANSPLANTATION

FoxP3 in Peripheral Blood Is Associated With Operational Tolerance in Liver Transplant Patients During Immunosuppression Withdrawal

Pons, José A.^{1,5}; Revilla-Nuin, Beatriz²; Baroja-Mazo, Alberto²; Ramírez, Pablo³; Martínez-Alarcón, Laura²; Sánchez-Bueno, Francisco³; Robles, Ricardo³; Rios, Antonio³; Aparicio, Pedro⁴; Parrilla, Pascual³

[Author Information](#) ☺

Transplantation 86(10):p 1370-1378, November 27, 2008. | DOI: 10.1097/TP.0b013e318188d3e6

TEJIDO

- HAMP
- TFRC
- SOCS1
- Infiltrado CD4⁺FOXP3⁺
- % TSDR
- Expresión 7 genes de inflamación subclínica

ORIGINAL CLINICAL SCIENCE—LIVER

Tolerance Biomarkers in Liver Transplantation: Independent External Validation of the Predictive Strength of *SENP6* and *FEM1C* Gene Expression

Pérez-Sanz, Fernando MS¹; Revilla-Nuin, Beatriz PhD²; Martínez-Alarcón, Laura PhD²; Herrero, José I. PhD, MD^{3,4,5}; Ramírez, Pablo PhD, MD^{2,6}; Pons, José A. PhD, MD^{2,7}; Baroja-Mazo, Alberto PhD²

[Author Information](#) ☺

Transplantation 103(9):p 1887-1892, September 2019. | DOI: 10.1097/TP.0000000000002587

SANGRE

- SENP6
- FOXP3
- IKZF2
- FEM1C
- miR31 y miR95
- % TSDR

Metodología: Análisis de biomarcadores



PCR cuantitativa



Determinación de la expresión génica mRNA y miRNA

PIROSECUENCIACIÓN



% Metilación TSDR

Metodología: Análisis estadístico

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS TOL Y NO.TOL



ÉSTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS

MEDIA \pm DS

MEDIANA

t-Test

U de Mann-Whitney

DIFERENCIAS EN LA EVOLUCIÓN LONGITUDINAL



GAMM



Diferencias entre los diferentes puntos temporales
Diferencias en la progresión temporal de los grupos
Probabilidad de tolerancia respecto al tiempo de estudio

MODELO PREDICTIVO MOMENTO BASAL



LASSO



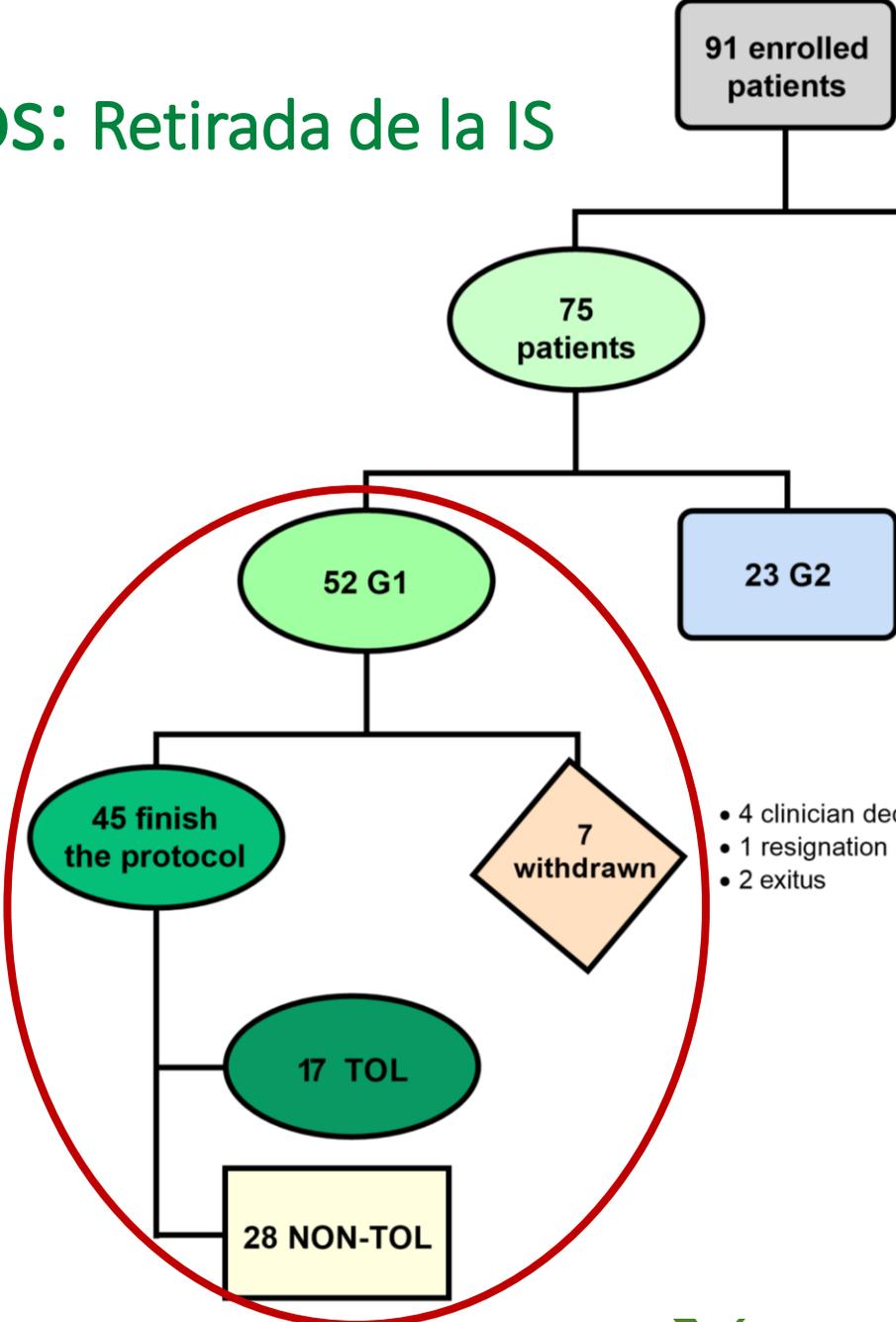
MATCHING LEARNING SUPERVISADO



MATRIZ DE CONFUSIÓN

Especificidad
Sensibilidad
Índice kappa
Error de predicción

Resultados: Retirada de la IS



- 4 clinician decision
- 1 resignation
- 2 exitus

G1: Grupo de estudio → RETIRADA DE LA IS

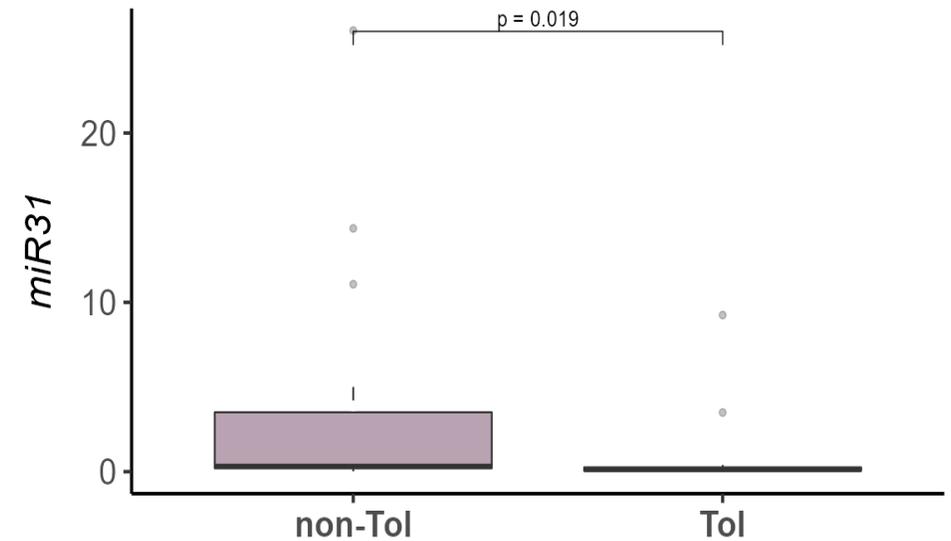
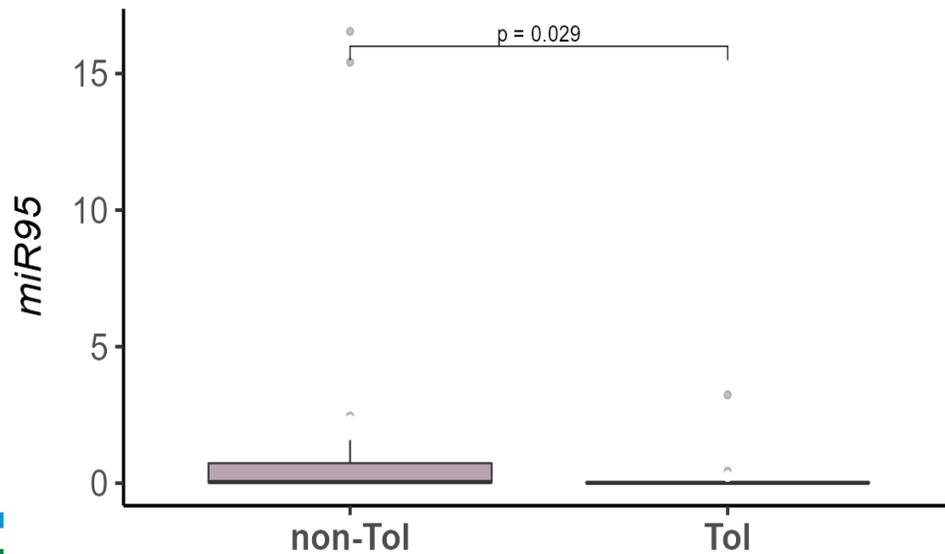
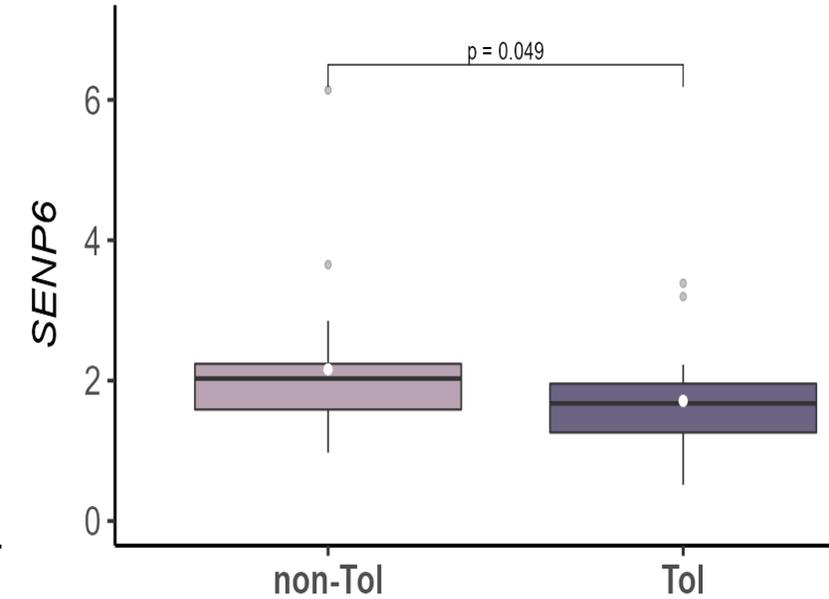
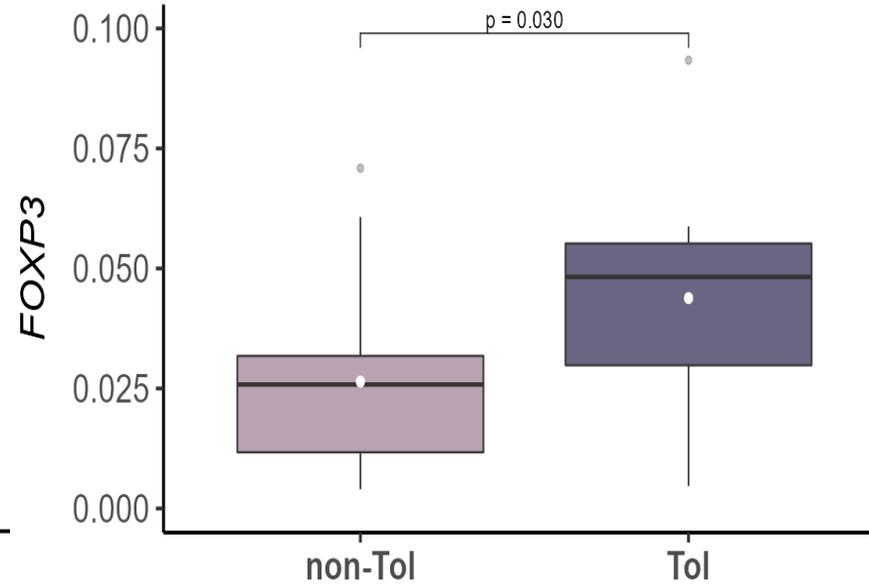
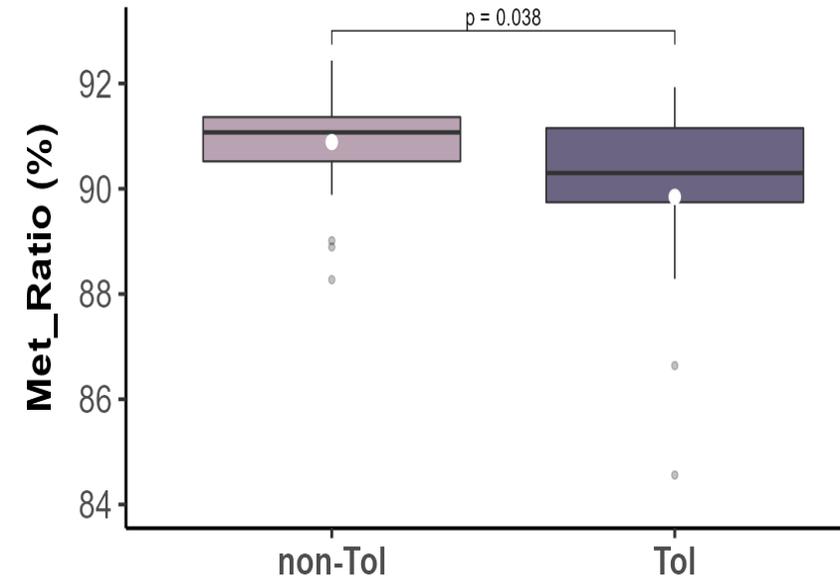
G2: Grupo control → MANTIENEN IS

N = 45
N_{TOL} = 37,8%
N_{NO-TOL} = 62,2%

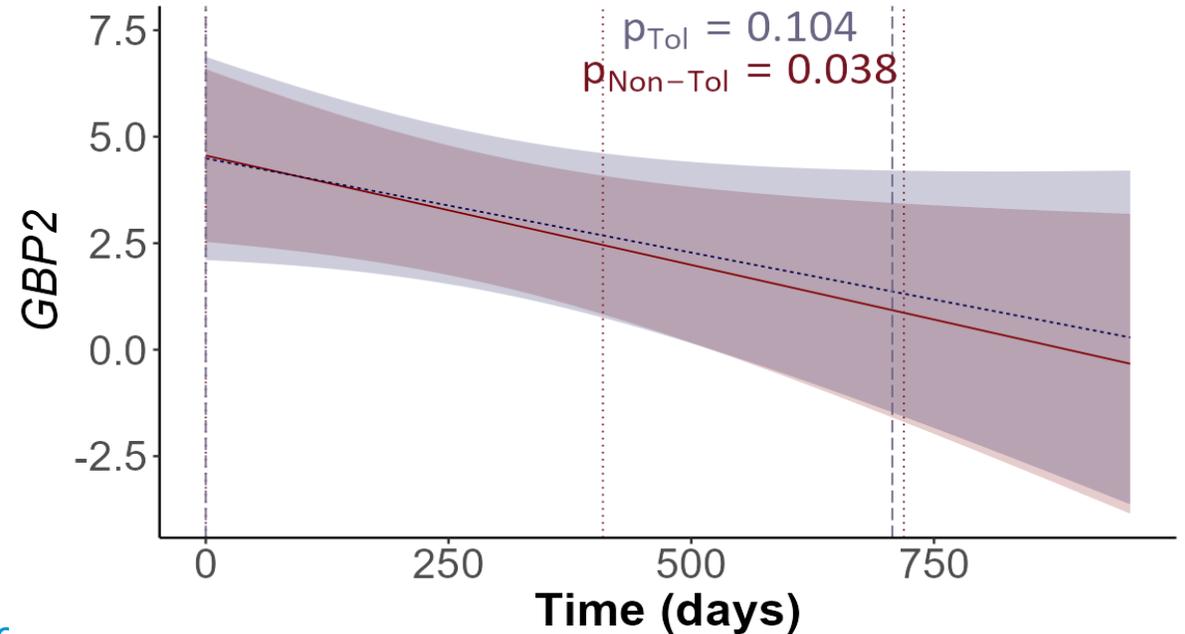
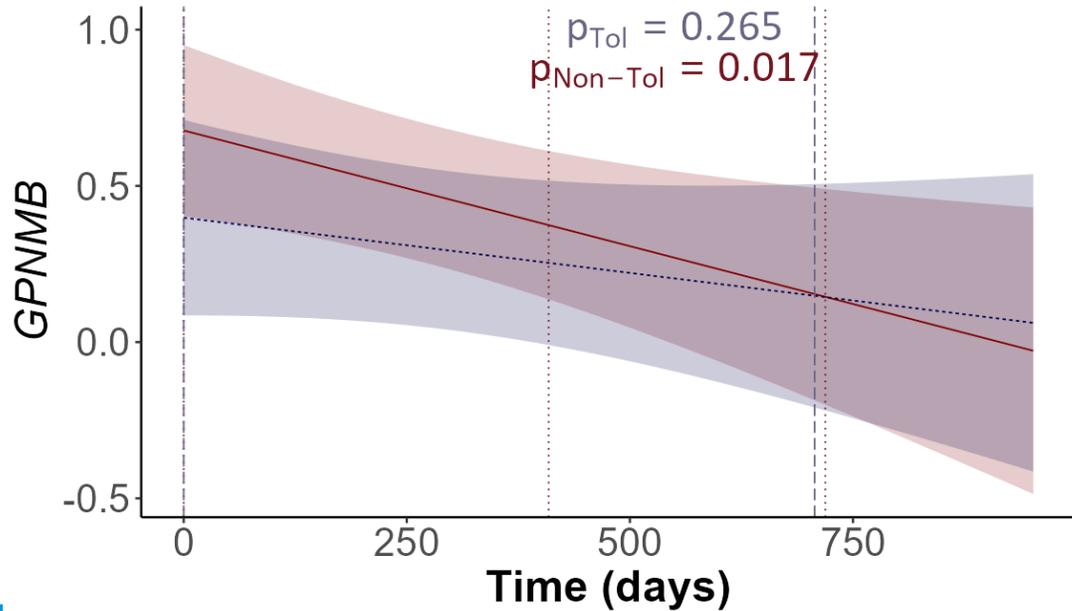
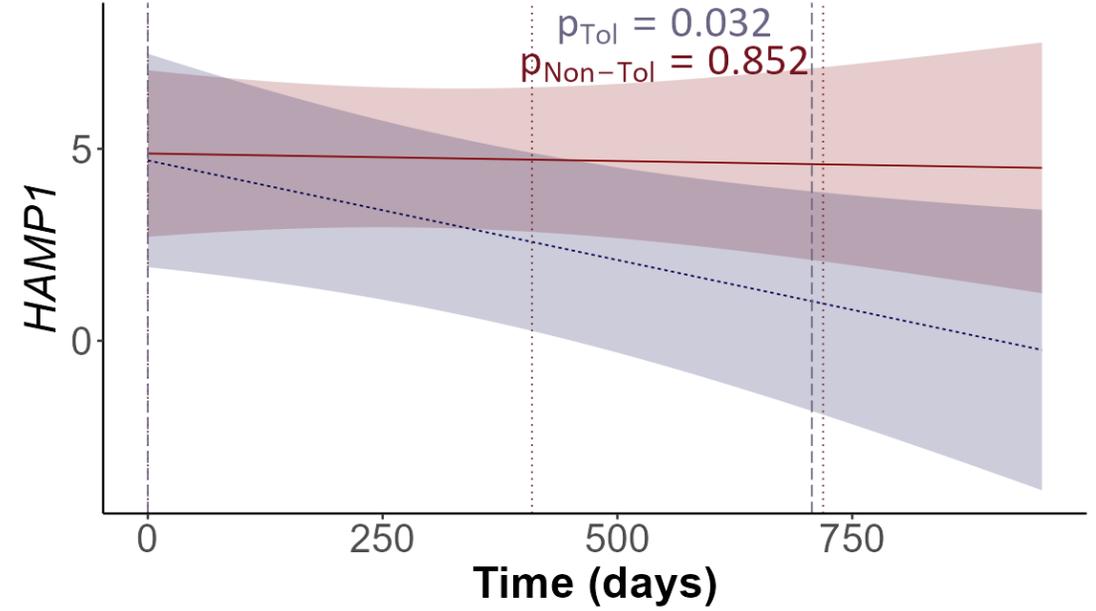
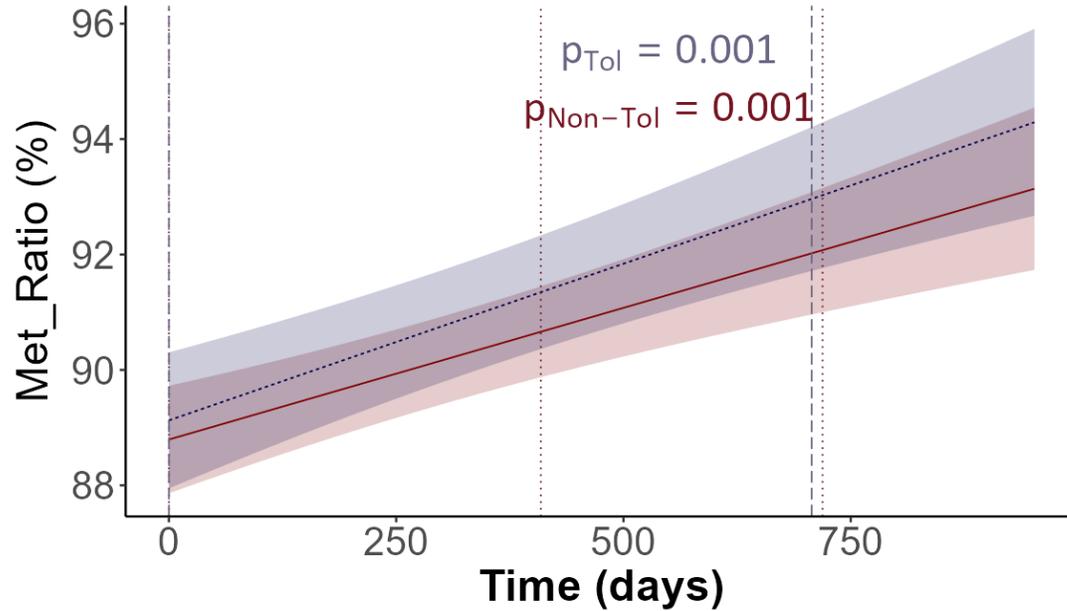
Resultados: Características demográficas entre TOL Y NO-TOL

	Non-Tol (n = 28)	Tol (n = 17)	P
Age [median (range)]	[61.5 (42-73)]	[65 (47-75)]	0.161 ^a
Age at transplantation [median (range)]	[52.5 (22-69)]	[55 (41-69)]	0.754 ^a
Months from transplant to weaning start [median (range)]	[81.5 (37-260)]	[128 (38-233)]	0.094 ^a
Gender (n; %)			0.809 ^b
Male	(24; 86)	(15; 88)	
Female	(4; 14)	(2; 12)	
Co-morbid medical problems (n;%)			
Diabetes	(15; 54)	(7; 41)	0.420 ^b
Hypertension	(23; 82)	(13; 76)	0.645 ^b
Cardiovascular pathology	(8; 29)	(1; 6)	0.065 ^b
Renal dysfunction	(9; 32)	(6; 35)	0.718 ^b
Diseases (n; %)			
Alcoholic cirrhosis	(15; 54)	(7; 41)	0.420 ^b
HCV	(8; 29)	(9; 53)	0.102 ^b
Other	(5; 17)	(1; 6)	0.252 ^b
Main IS-drug (n; %)			
Cyclosporine A		(1; 6)	0.194 ^b
Tacrolimus	(27; 96)	(13; 76)	0.039 ^b
Mycophenolate mofetil	(1; 4)	(3; 18)	0.108 ^b
Basal CNI concentration (ng/ml) [median (range)]			
Tacrolimus	[7.3 (4.5-10.9)]	[8.5 (8-8.5)]	0.067 ^b
Monotherapy (Tacrolimus)			
YES	(9; 33)	(6; 46)	0.433 ^b
NO	(18; 67)	(7; 54)	

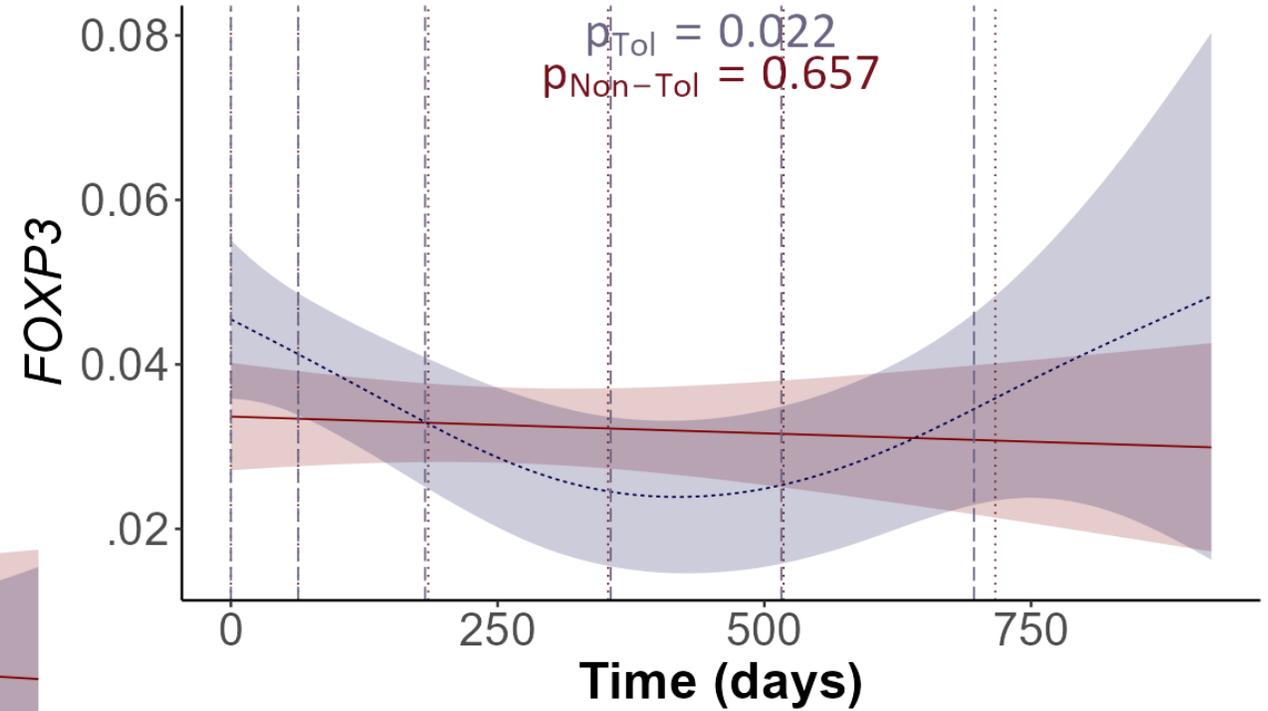
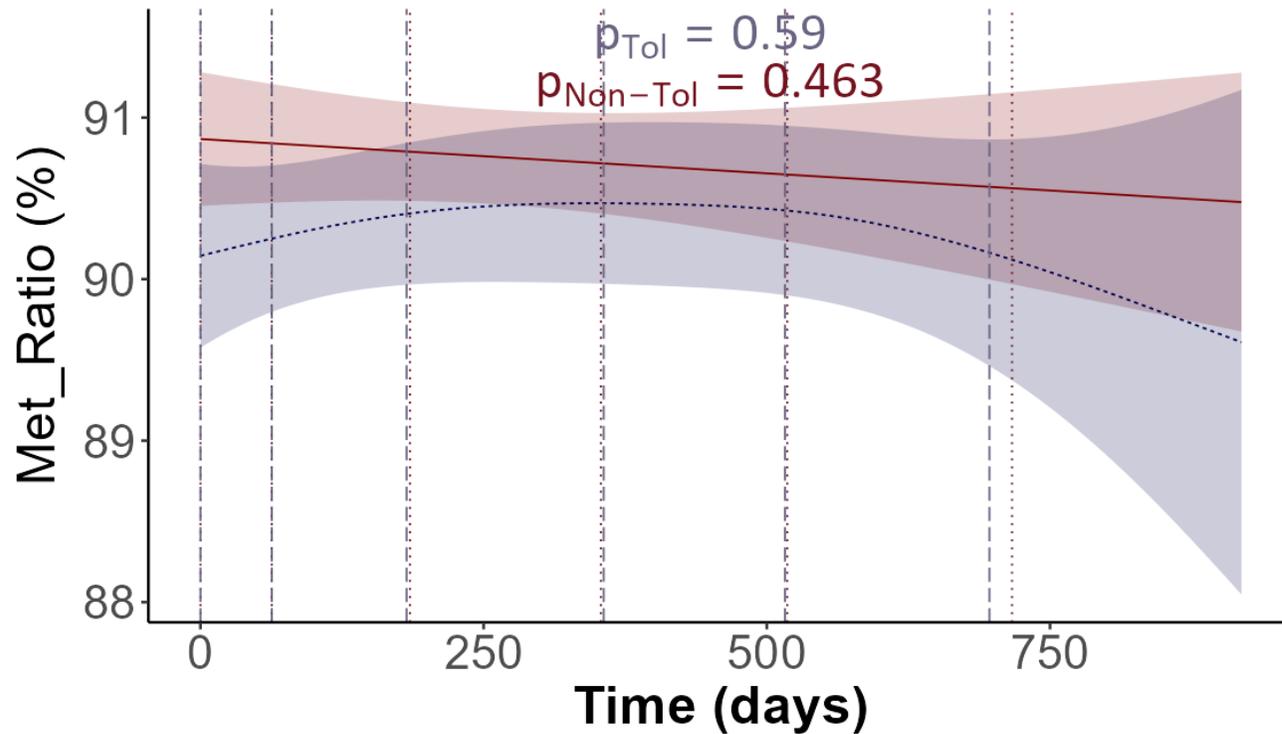
Resultados: Diferencias entre grupos TOL y NO-TOL en sangre



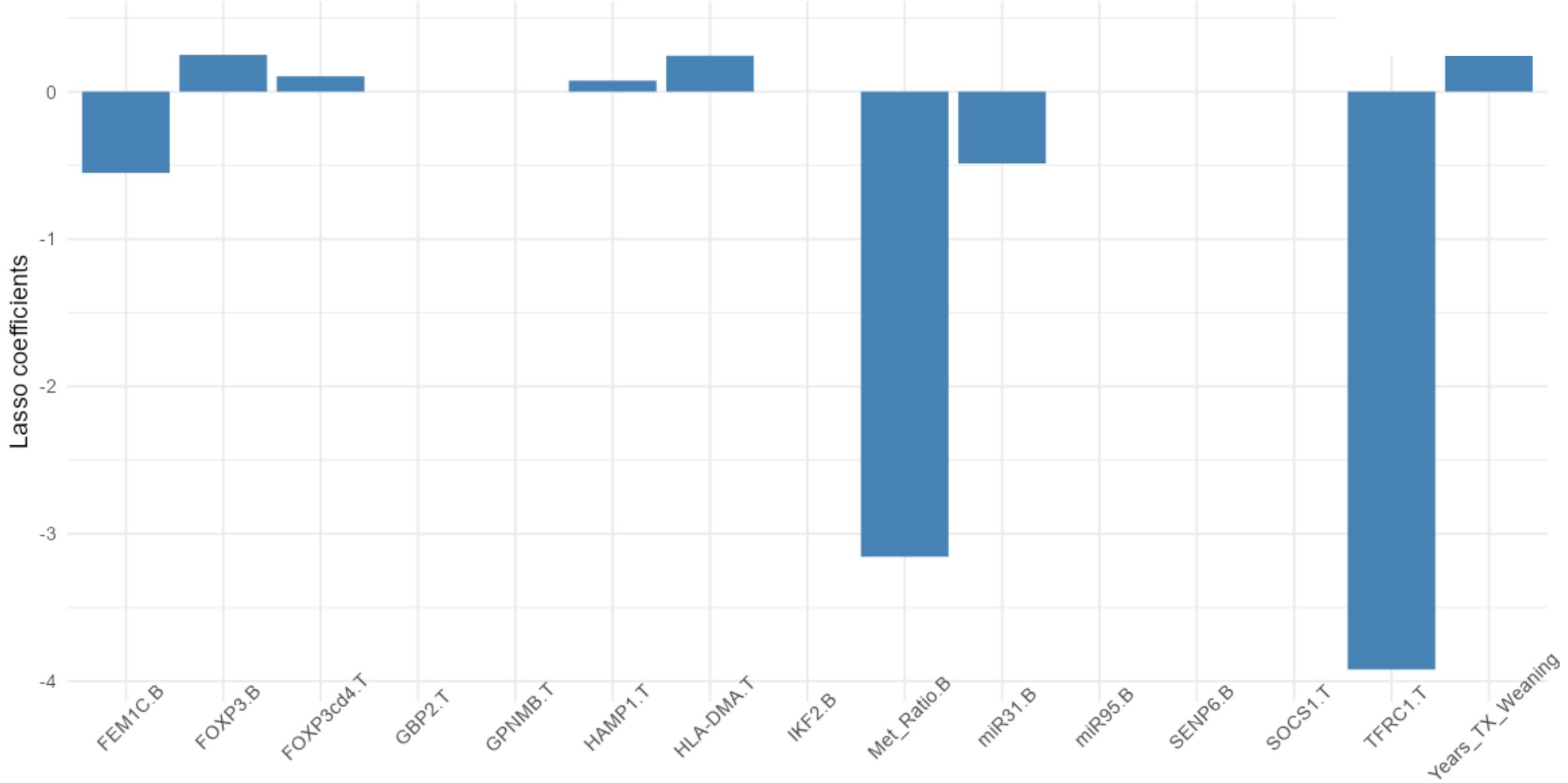
Resultados: Diferencias longitudinales tejido TOL y NO-TOL



Resultados: Diferencias longitudinales sangre TOL y NO-TOL



Resultados: modelo LASSO para selección de biomarcadores



Resultados: Matriz de confusión clasificación de pacientes

		Target	
		Tol	Non-tol
Prediction	Tol	31.1% 14 82.4%	15.6% 7 25%
	Non-tol	6.7% 3 17.6%	46.7% 21 75%

AUC: 0,83

IC:95%

Elevada capacidad predictiva

Sensibilidad: 0,75

Especificidad: 0,82

Precisión: 0,79

Limitaciones del Estudio



Impacto negativo de la pandemia de la COVID-19 en la inclusión de pacientes en el estudio.



N limitada (N=45) que ha condicionado en gran medida la robustez de los resultados.



Falta de una validación de los resultados por cohortes externas.

Ventajas del Estudio



A pesar del impacto de la pandemia se consiguieron reclutar 91 pacientes de los cuales 45 acabaron con éxito el protocolo de retirada de IS. Estos datos nos convierten en uno de los ensayos clínicos con pacientes adultos más numerosos en TO.



Nuestro estudio es probablemente el único en analizar biomarcadores de la TO en TH de manera longitudinal.

CONCLUSIONES

Un 38% de los pacientes con TH alcanzaron la TO, superando la media de éxito publicada en otros estudios. Estos datos sugieren que una selección cuidadosa de los pacientes podría ser crucial para mejorar el éxito de la retirada de la IS.

Nuestro estudio confirma la asociación significativa entre la metilación de la TSDR- FOXP3 y la TO.

Hemos desarrollado de manera preeliminar un modelo predictivo de tolerancia en TH basado en biomarcadores genéticos analizados en tejido y sangre periférica.

Este modelo necesita ser validado con un mayor número de pacientes y una cohorte externa.

AGRADECIMIENTOS



Dr. José A. Pons Miñano IP y Coordinador
Dr. Alberto Baroja Mazo IP



Dr. José I. Herrero Santos IP Coordinador
Dra. Mercedes Iñarrairaegui Bastarrica



Dra. María Luisa González Diéguez IP
Dra. Valle Cadahía



Dra. Alejandra Otero Ferreiro IP
Dra. María Ángeles Vázquez Antolín IP



Dr. Mario Romero Cristóbal IP



Dra. Sara Lorente Pérez IP



Dra. Gloria Sánchez Antolín IP

HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA



