



B Cells and Antibodies in Transplantation

Alice Koenig, MD,¹ Christophe Mariat, MD, PhD,² Christiane Mousson, MD, PhD,³ Kathryn J. Wood, MD, PhD,⁴ Gérard Rife, MD, PhD,³ and Olivier Thaunat, MD, PhD¹

Abstract: Overlooked for decades, the humoral alloimmune response is increasingly recognized as a leading cause of graft loss after transplantation. However, improvement in the diagnosis of antibody-mediated rejection has not yet translated into better outcomes for transplanted patients. After an update on B cell physiology and antibody generation, the 2015 Beaune Seminar in Transplant Research challenged the conventional view of antibody-mediated rejection pathophysiology and discussed the latest promising therapeutic approaches.

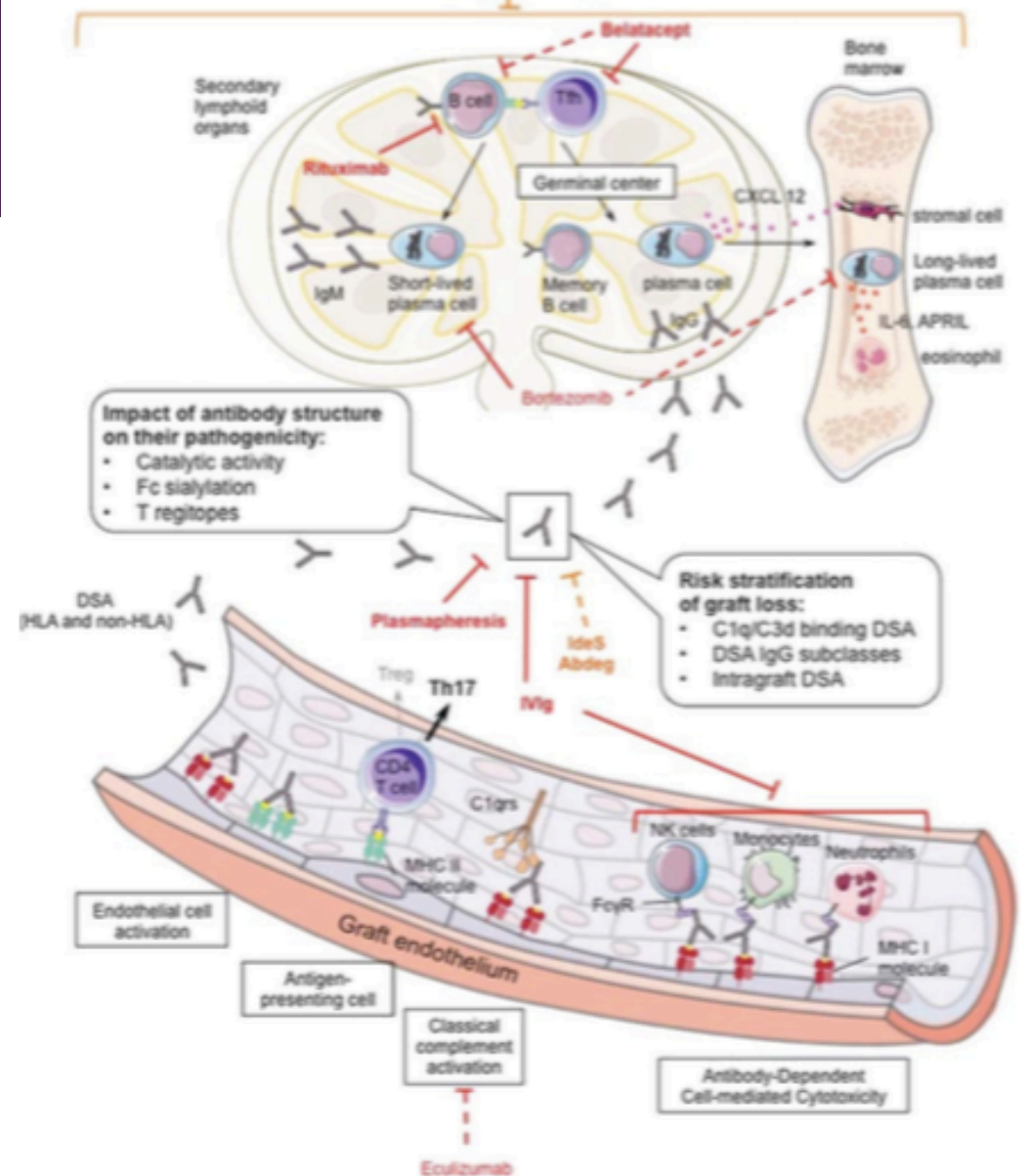
(*Transplantation* 2016;100: 1460–1464)

- ▶ ABMR es la acusa principal de pérdida del injerto
- ▶ Avances en Dx:
 - ▶ Identificación de lesiones en Bx
 - ▶ Detección de DSA
 - ▶ Biomarcadores para estratificar riesgo de pérdida del injerto
- ▶ A PESAR DE ESTO, SI ABMR → MAL PRONÓSTICO

Ex vivo generation of Breg

- Necessary signals
- BCR
 - CD 40
 - TLR

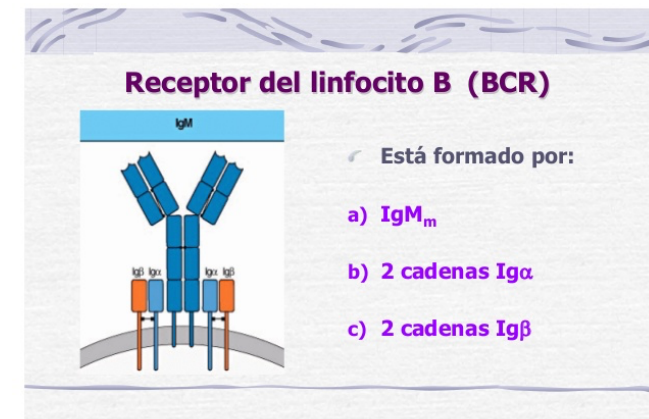
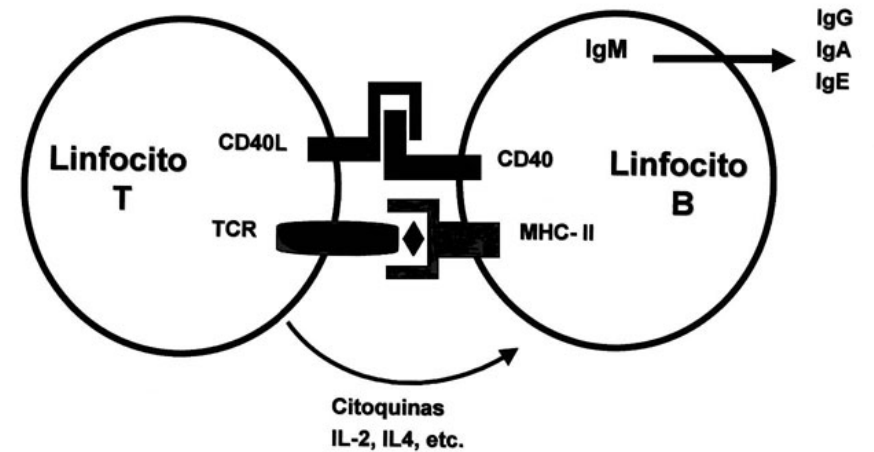
Breg therapy



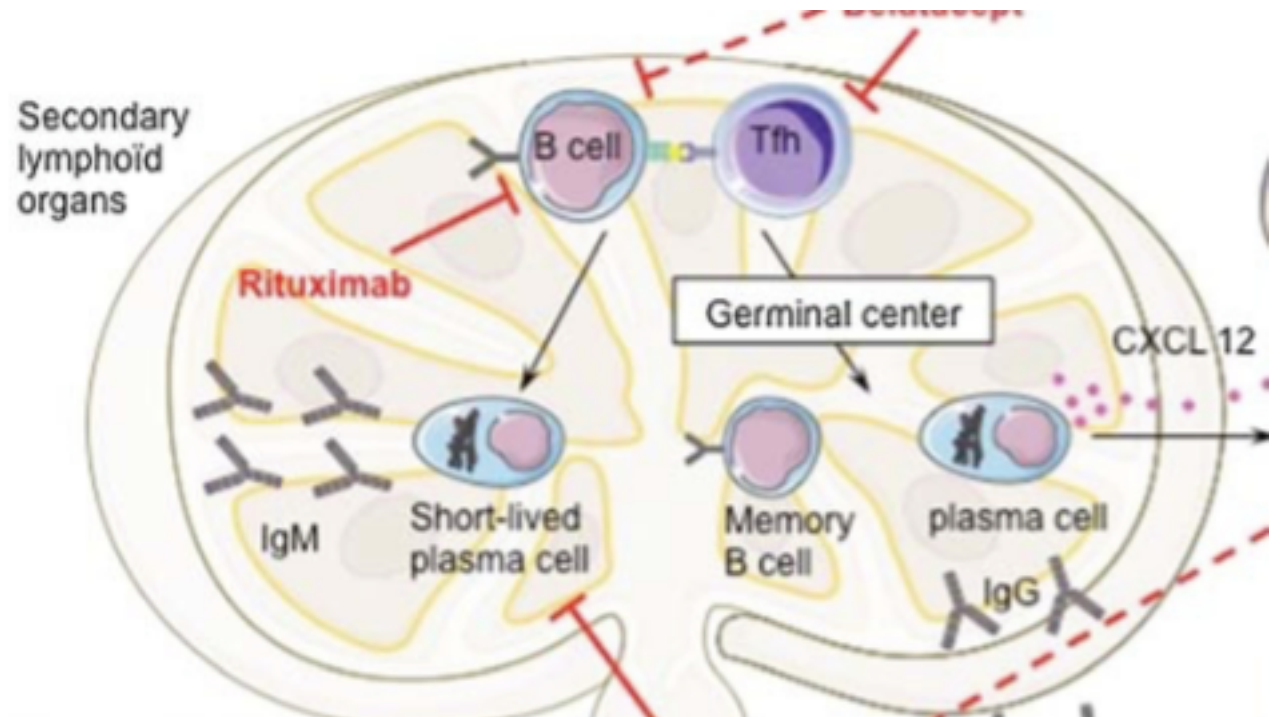
ORIGEN DE LINFOCITOS B Y AC

► 2 señales de activación en órganos linfáticos 2rios:

- 1ra señal: unión de Ag conocido al BCR. Esto genera internalización del Ag a los endosomas, procesamiento y posterior presentación por moléculas del CMH clase II. Además, migración a zona B/T
- 2da señal: interacción con linfocitos CD4+ Th foliculares, coestimulación, proliferación y diferenciación

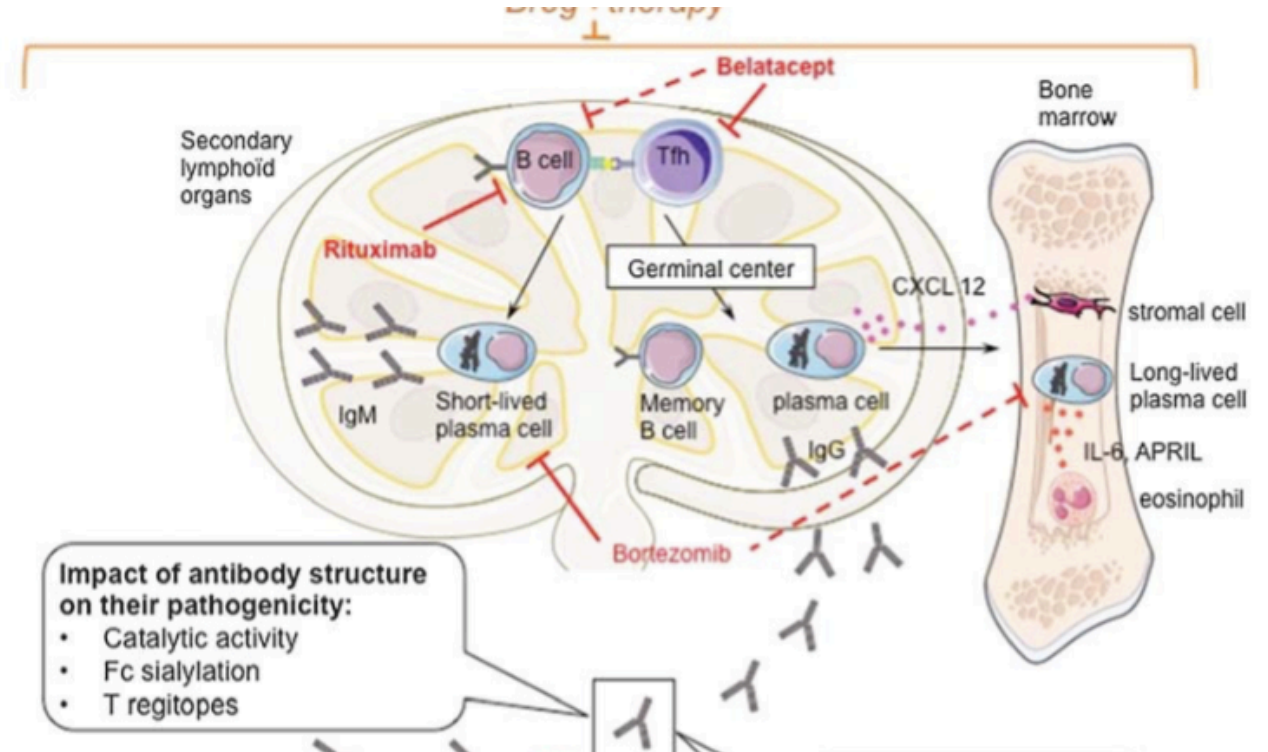


- ▶ Se generan 2 tipos de linfocitos B
 - ▶ Plasmablastos de corta vida media, que generan una primera respuesta de Ac de baja afinidad
 - ▶ O, se produce entrada al centro germinal, diferenciación a linfocitos B de memoria o plasmocitos de larga vida media, responsables de Ac de alta afinidad



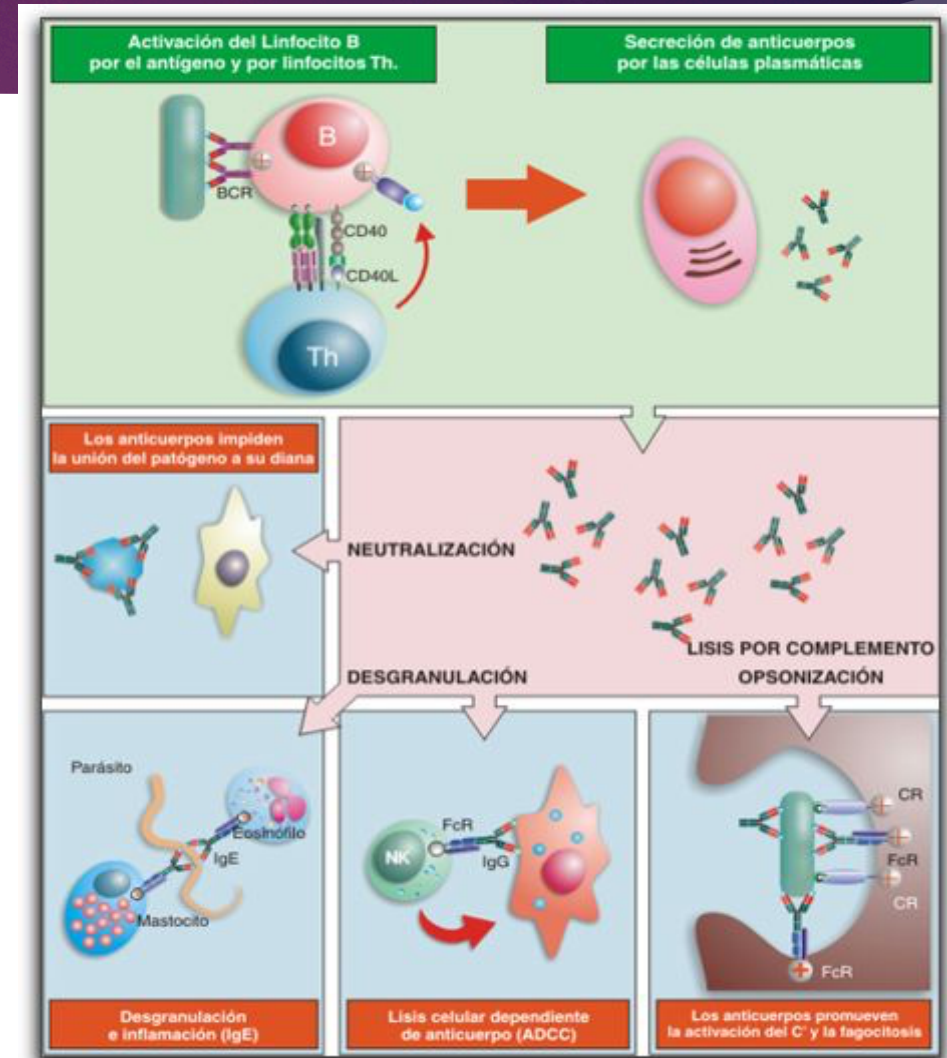
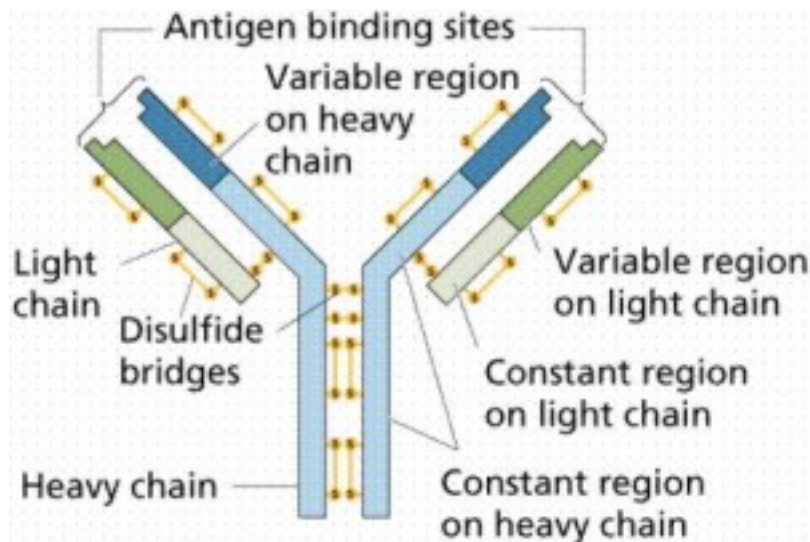
Importancia de otras células inmunológicas

- ▶ Los **eosinófilos** son la principal fuente de factores de supervivencia de plasmocitos
 - ▶ IL-6, APRIL
 - ▶ Permanencia de plasmocitos en MO
- ▶ Los IS tienen como target al linfocito T (señal 2)
- ▶ 5-10% de *de novo* DSA en 1er año (mayor IS, adherencia)



Estructura y función de Ac

- ▶ IgG 2 dominios funcionales:
 - ▶ Fab: reconocimiento Ag
 - ▶ Fc: activa el complemento y/o recluta efectores innatos



Patogenicidad del Ac no depende sólo del título del mismo

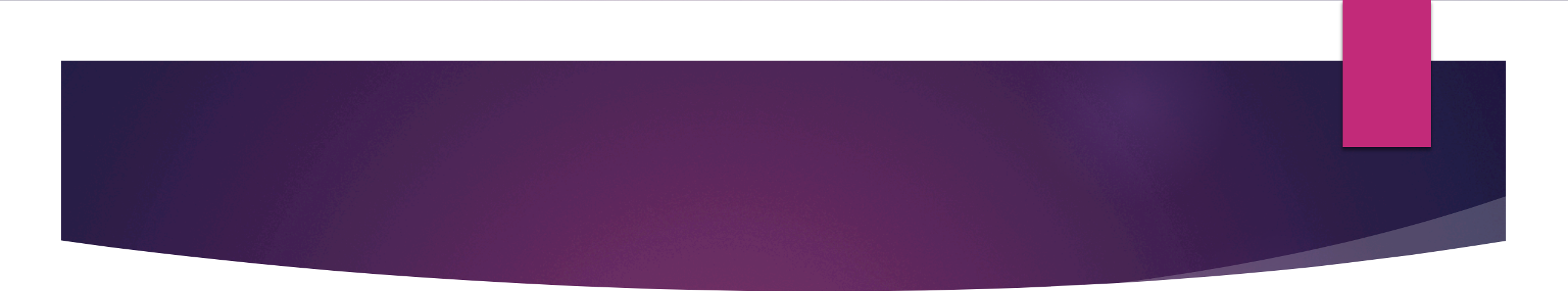
- ▶ Hay factores ligados a la estructura que modifican su patogenicidad:
 - ▶ **Actividad catalítica** por mimetización con enzimas
 - ▶ **Glicosilación:** al fragmento Fc se unen carbohidratos. Es especialmente importante la sialización de la IgG.
 - ▶ Sialización: rol en homeostasis inmune. Rol en Tx no definido, pero si se ve aumento de IgG en enfermedades inmunológicas, con falta de ac siálico y residuos de galactosa
 - ▶ **Regitopes:** epitopes altamente conservados de IgG. Luego de la internalización de la IgG, se procesa y se presenta en HLA clase II DR. Esto genera reclutamiento de Tregs, que modulan en forma negativa la respuesta inmune, y promueven la generación de Tregs adaptativas

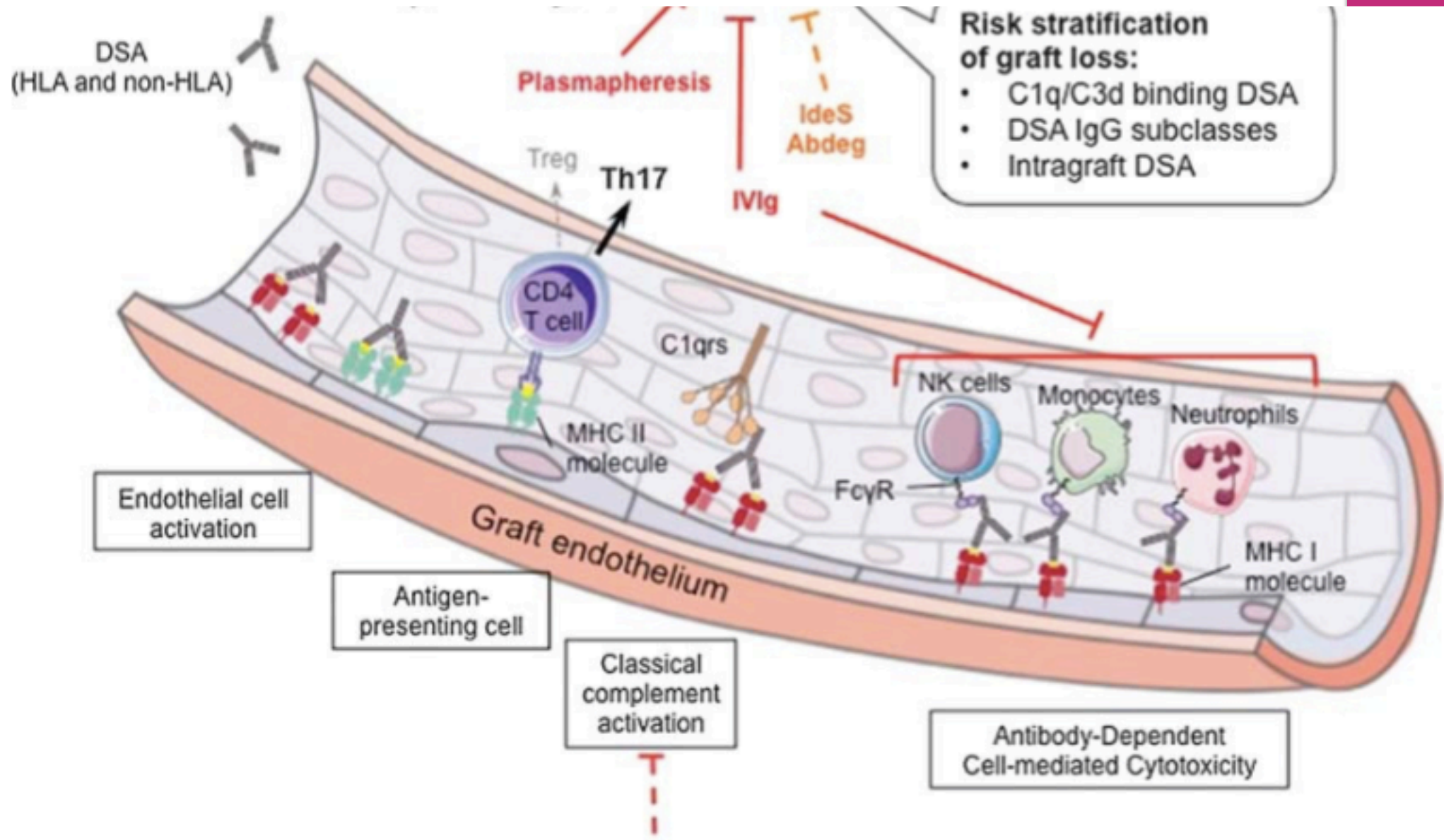
Impact of antibody structure on their pathogenicity:

- Catalytic activity
- Fc sialylation
- T regitopes

Ac y rechazo o aceptación del injerto

- ▶ **Targets de DSA:**
 - ▶ Mismatch HLA altamente polimorfos
 - ▶ Ag menores de histocompatibilidad polimorfos
 - ▶ Autoantígenos no polimorfos
- ▶ Por ejemplo, las células endoteliales expresan Ag no HLA, y se han demostrado Ac contra ellos
 - ▶ Esto genera activación de vía clásica del Complemento y ABMR
 - ▶ Además, los DSA inducen reclutamiento de céls sistema inmune innato, que se unen a la fracción Fc del DSA y liberan enzimas líticas. Esto se llama citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac
 - ▶ Hay crosslink de moléculas HLA clase I endoteliales con DSA, lo que estimula proliferación y migración de las mismas
 - ▶ La unión de antiHLA clase I induce activación, expresión de P-selectina, secreción de IL-8 y MCP-1, que promueven reclutamiento leucocitario

- 
- ▶ Dentro de las células endoteliales, las de los capilares peritubulares y glomérulo expresan además HLA clase II
 - ▶ También se pueden activar por DSA anti-clase II
 - ▶ Se convierten en "CPA" para los linfocitos T del receptor
 - ▶ Secretan IL-6, lo que aumenta la relación Th17/Treg, perfil altamente destructivo del injerto



Problemas en Dx de ABMR

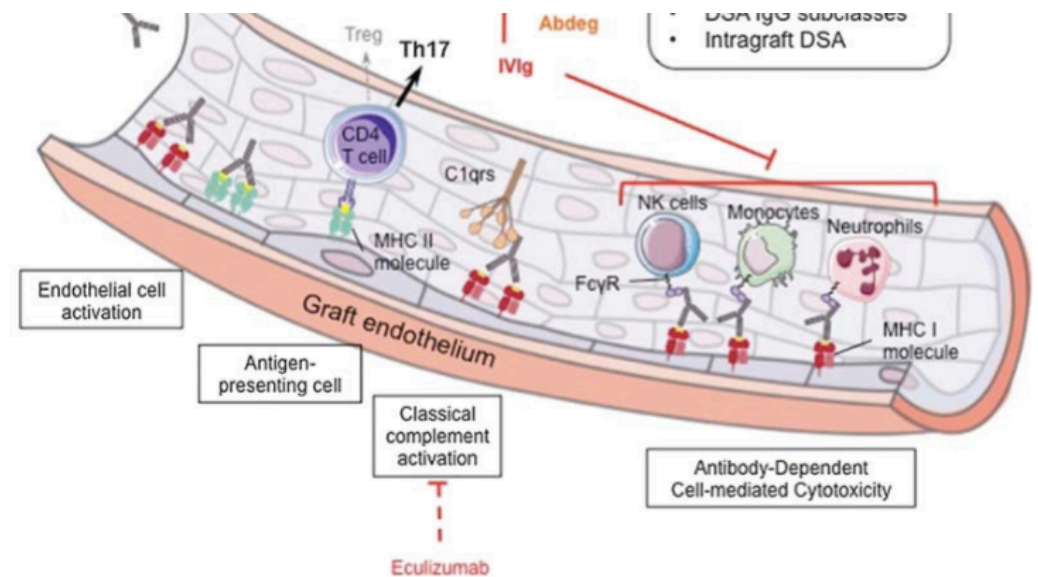
- ▶ DSA:
 - ▶ Pobre correlación con métodos celulares
 - ▶ Conformación de los Ag HLA de los beads (intactos vs desnaturalizados)
 - ▶ Interferencia con IgM y complemento (efecto prozona)
- ▶ Se han observado mejorías recientes:
 - ▶ Capacidad de fijar C1q o C3d
 - ▶ Detección de subclases de IgG
- ▶ La unión de DSA al injerto indentificada en muestras de Bx correlaciona mejor con la severidad que los DSA circulantes

Tratamiento de ABMR

- ▶ Montgomery (Baltimore, USA) ha demostrado que para mejorar la sobrevida y tasa de Tx hay que combinar estrategias de desensibilización con donación pareada.
- ▶ Qué hacemos si ABMR?
 - ▶ Remover DSA: **recambio plasmático**
 - ▶ Regular los efectores inmunes: **IVIG, corticoides**
 - ▶ Deplecionar linfocitos B y/o plasmocitos: **Rituximab-Bortezomib**
- ▶ **Desafortunadamente, sólo pequeño impacto en título de DSA; sólo logran enlentecer la destrucción del graft**
- ▶ Tampoco se conoce cuál es la mejor combinación de ellos

Eculizumab

- ▶ Efectivo en prevenir SUHa postTx y recurrencia de SAF
- ▶ Podría prevenir ABMR agudo en pacientes sensibilizados
- ▶ Se está evaluando capacidad de prevenir ABMR crónico
 - ▶ Pocas esperanzas, siendo que sólo interfiere con daño mediado por complemento



Nuevas drogas

- ▶ Endopeptidasa IdeS
 - ▶ Capacidad de degradar IgG
 - ▶ Genera reducción del título de Ac antiHLA, y negativiza CxM (tanto citotoxicidad como citometría de flujo)
- ▶ Abdeg
 - ▶ Acelera degradación de IgG
- ▶ Con ambas se desconoce el riesgo de infección a largo plazo
- ▶ No tienen como target las células productoras de Ac, y no serían curativas de ABMR
- ▶ ***Por el momento, el énfasis debe estar en prevención de de novo DSA***

La célula B no siempre es el villano del injerto

- ▶ Tiene un rol regulatorio
 - ▶ Síntesis de CK reguladoras (IL-10, IL-35, TGF- β)
 - ▶ Inhibición de células dendríticas
 - ▶ Supresión de rta Th1 y Th17
 - ▶ Promueven linfocitos T reguladores
- ▶ Un buen approach sería promover estas funciones reguladoras

Conclusión

- ▶ El tto de ABMR sólo induce sobrevida del 50% de los injertos a 3 años
- ▶ Es muy importante la prevención primaria, es decir, evitar *de novo* DSA
- ▶ Con esquema triple habitual (esteroides, MMF, FK) 5-10% de los Tx desarrollan DSA en 1er año
- ▶ Están en desarrollo nuevas drogas que bloquean la señal de coestimulación del linfocito B
 - ▶ Ej: bloqueo CD-40
- ▶ Recordar BENEFIT: baja tasa de DSA a 3 años (5%)