LS16-019 - Prolongation of kidney transplant survival through risk stratification of omics-wide incompatibilities using systems biology - a personalized medicine approach

Zusammenfassung

Die Hälfte aller transplantierten Nieren verlieren innerhalb von 15 Jahren ihre Funktion. Als wichtigste Ursache wurde eine chronische Abstoßung erkannt. Allerdings erklären bisher bekannte Gewebsantigene zur Unterscheidung von selbst und nicht-selbst, nicht alle Abstoßungsereignisse. Individuelle genetische Variationen können zu Unterschieden in Proteinen oder vollständigem Verlust der gleichen führen.

Unsere Arbeitshypothese ist, dass diese genetischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger nach Transplantation vom Immunsystem des Empfängers als fremd erkannt werden und das Organüberleben negativ beeinflussen. Dieses Konzept wurde von uns in einem wissenschaftlichen Artikel (R. Reindl-Schwaighofer. Transpl Int. 2018) beschrieben. Um diese Hypothese zu testen haben wir mehr als 1.500 Nierenspender und Empfänger genotypisiert und die individuelle genetische Inkompatibilität zwischen Empfänger und Spender bestimmt. In der Untergruppe der erst-transplantierten Nierenempfänger, die das Organ von einem Leichenspender erhalten haben, konnten wir den Zusammenhang zwischen genetischer Inkompatibilität und dem Transplantatüberleben erstmalig erfolgreich nachweisen. Des Weiteren konnten wir vermehrt Antikörpersignale gegen durch genetische Variationen im Spender veränderte Proteine beobachten.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden ebenfalls in einem wissenschaftlichen Artikel (R. Reindl- Schwaighofer. Lancet. 2019) veröffentlicht. Des Weiteren wurde kurz danach eine weitere hochgradige wissenschaftliche Arbeit, die ebenfalls den Zusammenhang eines genomischen Unterschied in einer nicht HLA Region zwischen Spender und Empfänger mit Komplikationen nach Nierentransplantation beschreibt, von einer Gruppe aus Columbia veröffentlicht. Zusammen unterstreichen die beiden Arbeiten die Relevanz dieses Forschungsfeldes. Zusätzlich zu genomweiten genetischen Variationen konnten wir auch die Auswirkungen genetischer Mutation im Komplementfaktor H auf das Komplementsystem bestimmen und diese mit dem Transplantatüberleben assoziieren.

Aktuell arbeiten wir bereits an der prospektiven Validierung unserer Ergebnisse des WWTF Projekts in einer multizentrischen klinischen Studie.

Wissenschaftliche Disziplinen:
Genomics (40%) | Bioinformatics (30%) | Systems biology (30%)

Schlagworte:
incompatibility, non-HLA, chronic antibody-mediated rejection

Principal Investigator:	Rainer Oberbauer
Institution:	Medical University of Vienna
Co-Principal Investigator(s):	Christoph Binder (Austrian Academy of Sciences - CeMM - Research Center for Molecular Medicine)
Weitere Projektpartner:innen:	Stephan Pabinger (Austrian Institute of Technology)



Status: Abgeschlossen (01.01.2017 – 31.12.2019)

GrantID: 10.47379/LS16019

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter https://www.wwtf.at/funding/programmes/ls/LS16-019/