

All retro spec data: Prospective fgs v. impressive effect of blood transfusion

Lendon van Hoof etc Series was mixed LDGCD No summary

Clinical variable in diff centres Single centre results

Transf	pts	% 1 yr surv graft
0	25	24
1	11	91
2-5	55	64
6-10	44	75

of 0-1 at 67% I think of 0-1 at 91% 2 AR 91% 1 yr Three French centres staff to.

A+B med on transf.

High mff 23% matched

Roche Substantia Unilabo Upjohn Wellcome

non match 75% Less than 10% graft from

lost their rejection with 293 medel

pour leur généreuse participation à l'organisation de cette journée.

DR medel : 0 mis 86% , 2 cōns '67% graft surv

Dry of first rejection on rejection pred is increased to 2.5 mg/kg

Day 0 80

20 pts needed antibiotic more than 10 days no diff in the A+B medel

Less than 10% have better graft surv in A+B non match . 10% improv due to good AB match

SOCIETE FRANÇAISE DE TRANSPLANTATION BRITISH TRANSPLANTATION SOCIETY

look into effects of aza dose on graft survival in long term - do you who tolerate 3mg/kg have better long term survival at dose of steroid remain constant?

RÉUNION COMMUNE : 16 NOVEMBRE 1979

AMPHITHEATRE CLAUDE BERNARD Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75015 PARIS

**TRANSFUSIONS SYSTEMATIQUES DES HEMODIALYSES :
IMMUNISATION ANTI-HLA, ABC ET DR ET INCIDENCE SUR LA SURVIE
DU GREFFON**

J.-P. SOULILLOU, J.-D. BIGNON, M. LEFORESTIER, M.-A. POIRAUD,
M.-A. PEYRAT, J. GUIMBRETIERE

Lab. de Pathologie Médicale et Néphrologie (Prof. J. GUENEL)
C.H.U. et C.T.S. de NANTES

Depuis juin 1977, 181 transfusions furent administrées à 107 malades en attente de greffe selon un protocole prévoyant 160 ml de sang déleucocyté lavé (HDL) tous les six mois. Les malades déjà greffés ou ayant au préalable des anticorps anti-HLA (> 10 % Panel) n'eurent pas accès au protocole. En outre, l'éclosion d'anticorps anti-lymphocytes T (LyT) (10 % Panel) ou anti-lymphocytes B (LyB) (> 20 %) excluait définitivement les malades du protocole. Une recherche d'anticorps anti-LyT et LyB était réalisée 8, 15, 21 et tous les 60 jours après la transfusion. En cas de positivité, l'amplitude thermique et la classe de l'anticorps étaient étudiées.

Les résultats montrent que dans les conditions d'exclusion définies plus haut, respectivement 4, 8 et 24 % des malades développent des anti-LyT isolés après 1, 2 et 3 HDL alors que 39, 28, 21 % d'entre eux développent des anti-LyB isolés et que 10, 11 et 10 % développent à la fois des anticorps anti-LyB et LyT. La cinétique d'apparition des anticorps anti-LyB s'oppose à celle de l'apparition des anti-LyT dans la mesure où 1) Leur amplitude maximale survient dès le 1^{er} contrôle (8^e jour) puis diminue ensuite alors que les anti-LyT ont une amplitude maximale au 21^e jour. 2) Les transfusions répétées augmentent le taux d'immunisation anti-LyT alors que l'immunisation anti-LyB reste stable.

Trente malades sur ces 107 ont été greffés (28 %). Les pourcentages de reins fonctionnels (créatinine < 20 mg/l) à 3 mois sont respectivement de 45 % et de 90 % selon que les malades développent ou non des anticorps ; et de 38 % quand l'anticorps est dirigé contre les LyB.

En conclusion, dans le cadre précis de ce protocole, l'immunisation après un petit nombre d'HDL est donc bien plus importante qu'habituellement décrite. D'autre part, dans l'état actuel de l'étude, la présence d'anticorps en général, et d'anti-LyB en particulier, paraît péjorative, ce qui ne plaide pas en faveur d'une action des transfusions par le biais d'un mécanisme de facilitation.

Nous remercions les centres d'hémodialyse de Brest, Cholet, La Rochelle, La Roche-sur-Yon, Niort, Saint-Nazaire et Vannes.

+ Reaction @ 5° decants seem to matter, ab 22° matters greatly in graft survival terms.

**INFLUENCE DES ALLO-ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES B,
ANTI-MONOCYTES
ET DE LA COMPATIBILITE HLA-DR SUR LA SURVIE DU GREFFON**

R. FAUCHET (1), J. MINET (1), B. GENETET (1), J.-P. CAMPION (2),
J. WATTELET (2), F. CARTIER (2), B. LAUNOIS (2)

Showed pb with 2 DR match & 3 ac rejections

39 transplantés rénaux ont fait l'objet d'une surveillance d'allo-immunisation anti-lymphocytes T, B, anti-monocytes avant et après transplantation. Les anti-lymphocytes B sont recherchés à 4°C et 37°C, les anti-monocytes à 22°C.

Avant transplantation : le pourcentage de pré-immunisation est respectivement de 7.69 pour les anti-HLA A,B ainsi que pour les anti-lymphocytes B (37°C) contre 25 pour les anti-lymphocytes B (4°C) ; 16 des patients présentent des anti-monocytes. Aucune influence des anti-lymphocytes B froids sur le devenir de la greffe n'est retrouvée dans cette série.

Après transplantation : le meilleur pourcentage actuariel de survie est celui des transplantés non-immunisés 83 % à un an contre 38 % chez les patients porteurs de lymphocytotoxines anti-B. C'est dans cette même population immunisée que l'on rencontre le plus faible pourcentage, 5 %, de patients ne présentant pas d'épisodes de rejet.

Dans 80 % des cas, il existe une concordance entre l'allo-immunisation anti-lymphocytaire B et anti-monocytaire. La spécificité vis-à-vis des cellules B du donneur s'est accompagnée dans 6 cas sur 8 de la perte de la fonction rénale.

La compatibilité HLA-D(DR) est réalisée chez 29 couples donneur-receveur prospectivement. Le poids des identités D(DR) donne les résultats suivants :

	6 mois	1 an
2 identités (7)	100 %	100 %
1 identité (9)	85 %	85 %
0 identité (13)	85 %	66 %

La meilleure survie est celle des transplantations en situation de deux identités HLA-D (DR).

L'allo-immunisation anti-lymphocyte B est rapprochée de la compatibilité HLA-D(DR) dans 25 cas. Chez l'ensemble des transplantés en situation de 0 identité (10 cas) apparaissent après transplantation des lymphocytotoxines B persistantes, en situation de semi-identité, 50 % des transplantés sont immunisés mais ce même pourcentage est retrouvé en situation d'identité. Cependant, dans un cas, le malade présente des auto-anticorps et dans 3 cas l'immunisation est transitoire.

- (1) Laboratoire d'Histocompatibilité — C.R.T.S. RENNES (Dr B. Genetet)
(2) Unité de Transplantation — C.H.U. RENNES

39 pts Monitored only before graft
41 transplants After time while 1/2
6 related 35 cad while 1/12
No sign diff whether 20 pos or neg mtdly after
before graft 77% @ 3/12 & 6/12 of 93% @ 2 1/2
87

60% cum surv @ 2 yrs transf of 30%
not
160 ml washed WB poor phenotyped blood
every 6/12 Excluded grafted or anti-
bodies > 10-20% panel
After first transf anti T found ab 8 days & B
ab 21 days - last days to look

Matching, transfusion or DR match or HLA-DR duct change, cannot consist for the U-pod results over 77-79 good patient case Morris made pt but Betuel agreed 9

SURVIE DU GREFFON RENAL EVALUEE EN FONCTION DE LA COMPATIBILITE HLA-DR ET DU DEVELOPPEMENT DES ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES B ET ANTI-MONOCYTES

H. BETUEL, J.-L. TOURAINE (*), J. CARRIE, M.-C. BONNET et J. TRAEGER (*)

Laboratoire d'Histocompatibilité, Centre de Transfusion Sanguine de LYON-BEYNOST 69621 MIRIBEL

De novembre 1978 à juin 1979, notre équipe a pratiqué 53 transplantations consécutives à partir de reins de comas dépassés. Le groupage HLA-DR fut pratiqué avant la greffe en tenant compte des 7 spécificités DRW1 à DRW7. Seul un malade fut exclu pour perte du greffon à la 24^e heure par échec chirurgical.

Aucune transplantation ne fut réalisée avec 2 identités HLA-DR; la comparaison porte sur les receveurs ayant une (n = 22) ou pas d'identité HLA-DR (n = 30) avec leurs donneurs. Les autres critères immunologiques et la survie actuarielle du greffon figurent dans le tableau I.

Tableau I

Identité HLA-DR	No rec.	No ag. Incomp.		No rec. transfusés	Immunisés No (%)	% survie du greffon	
		HLA-A	B			3 mois	6 mois
0	30	1	1,2	28	12 (40)	97	90
1	22	1,2	1,4	20	6 (27)	100	91

Au vu de ces résultats, l'identité pour un antigène DR ou l'absence d'identité ne se reflète pas dans la survie du greffon, l'existence de 2 identités DR entre donneur et receveur apporterait au mieux une survie supplémentaire de 10% à 6 mois, à moins que les effets ne se fassent sentir qu'à long terme. Il n'est pas exclu de penser que la définition sérologique actuelle des antigènes DR soit encore imprécise.

Les sérums de 80 receveurs transplantés de janvier 1977 à juin 1979 ont été testés à 4°C et à 37°C, de façon séquentielle, avant et après la greffe vis-à-vis de lymphocytes T, B et de monocytes provenant d'un collectif de 20 suspensions cellulaires groupées en HLA-A, B et DR.

De ces 80 transplantations, 17 (27%) sont des échecs survenant dans 8 cas entre 1 et 3 mois et dans 9 cas entre 3 et 23 mois. Les anticorps anti-lymphocytes B chauds (37°C) et anti-monocytes ont été retrouvés après la greffe avec une égale fréquence (26% — 21/80) mais pas forcément chez les mêmes malades.

Tableau II

Anti-monocytes ou anti-lymphocytes B	Echec	Survie	
Présents (n = 21)	10 (48%)	11 (52%)	X^2 Yates = 9,8; p = 0,002
Absents (n = 59)	7 (13%)	52 (87%)	
TOTAL	17 (27%)	63 (73%)	

Toutefois, cette signification est moins évidente si les patients sont scindés en 3 groupes : transfusés systématiquement (n = 33), transfusés au hasard (n = 32), drainage de canal thoracique (n = 15). A nos yeux cette corrélation n'a pas de valeur pronostic, en effet la présence d'anticorps est suivie de rejet dans 48% des cas, mais dans 52% des cas le greffon conserve une excellente fonction.

(*) Unité de Transplantation, Pavillon P, Hôpital Edouard Herriot - LYON.

DR 0 or 1 did no difference. Had high cell 2DR id
 Mismatch antibodies no use for prognosis
 1 yr. no. of both cells as 2 yrs. DR match in the laboratory no diff between

had HLA-DR duct change ~ 170 over 77-79 27
 No change in immunization policy over period.
 Some of them pts always had HLA-DR duct change + HLA-B
 only rejected changed

No sig diff bet those duct, vascular trans & plain trans greff more w/ to rep

CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DES CELLULES INFILTRANT LE GREFFON AU COURS DU REJET D'ALLOGREFFE RENALE

B. CHARPENTIER, E. SCHRAMECK, G. BENOIT, J. BELLAMY, D. FRIES

Service de Néphrologie, Faculté de Médecine Paris-Sud, Hôpital Paul Brousse - 94800 VILLEJUIF

La nature et les capacités fonctionnelles des cellules mononuclées infiltrant une allogreffe rénale au cours du rejet présentent une voie d'intérêt majeur dans la compréhension des mécanismes du rejet. Ces cellules infiltrant le greffon ont été isolées dans 5 cas de rejet définitif d'allogreffe rénale humaine avec néphrectomie du greffon et dont les caractères histologiques étaient ceux d'un rejet cellulaire. Les cellules infiltrant le greffon (CIG) ont été testées comparativement avec les lymphocytes du sang périphérique (LP) en utilisant la méthode des rosettes de moutons (E), des rosettes érythrocytes-anticorps complément (EAC), la réponse proliférative aux mitogènes comme la PHA et la Concanavaline A (Con.A), ainsi que la culture mixte lymphocytaire unidirectionnelle. La cytotoxicité directe à médiation cellulaire (CML) a été effectuée en utilisant les CIG et LP comme cellules effectrices et les lymphocytes du donneur transformés par la PHA comme cibles. Dans 3 cas un éluat du greffon fut obtenu par élution acide et testé par une activité de cytotoxicité de type complément-dépendant (CDA) et de type Fc dépendant (ADCC). **Résultats** : les cellules formant rosettes E et rosettes EAC représentaient respectivement 52±9% (moyenne ±SD) et 9±1% de la population cellulaire totale. Les CIG et les LP donnaient une réponse adéquate en MLC et en réponse proliférative aux mitogènes, mais sans différence statistique entre les 2 populations. Par contre les CIG possédaient une activité cellulaire cytotoxique importante (31±10%) (moyenne ±SD de relargage spécifique de Cr 51) contre les cellules cibles spécifiques du donneur alors que les LP avaient une cytotoxicité beaucoup plus modérée (8,1±4,2%). Dans 2 cas, les éluats du greffon ont présenté des activités ADCC et CDA importantes bien qu'elles soient absentes du sérum de ces malades dans le même temps. Nos résultats confirment donc qu'une large proportion des CIG sont des cellules possédant des marqueurs T et que les cellules T cytotoxiques y sont dans une proportion beaucoup plus grande que dans le sang périphérique. Dans 2 cas il semble que des anticorps de type CDA et ADCC aient été fixés sur les structures du greffon et absents dans les sérums, puis apparaissant dans le sang périphérique après la néphrectomie. En conclusion, à part le rôle moins certain des anticorps de type CDA et ADCC, le système utilisé permet de démontrer la spécificité de l'importante cytotoxicité des CIG, caractéristique du rejet cellulaire.

Seemed to go into 5 pts who rejected their grafts, in detail.

**LE SYNDROME DES LYMPHOCYTES DÉNUDÉS :
EFFET D'UNE GREFFE MEDULLAIRE**

J.-L. TOURAINE, H. BETUEL

INSERM U 80, Pav. P, Hôpital E. Herriot, 69374 Lyon,
avec la collaboration des services des Professeurs FRANÇOIS, JEUNE et MONNET

Un nouveau syndrome est identifié, associant un déficit immunitaire combiné à une absence d'expression des antigènes HLA, A, B et C à la surface des cellules, sans anomalie dans l'expression des déterminants D et DR.

Les antigènes HLA, A et B sont décelés dans le sérum. Le thymus et les organes lymphoïdes sont présents, mais hypoplasiques et contiennent peu de lymphocytes. Les fonctions des lymphocytes T et B sont très réduites. Le déficit immunitaire semble être la conséquence directe de l'absence d'expression cellulaire des antigènes HLA, ce qui confirme le rôle primordial de ces antigènes dans la maturation et les fonctions des lymphocytes T. L'analyse des deux familles où ce syndrome a été identifié montre qu'il s'agit d'une affection autosomique récessive liée à des gènes différents des gènes de structure HLA. Le dernier enfant né avec syndrome des lymphocytes dénudés a été traité par greffe de moelle osseuse compatible avec un résultat très encourageant à 3 semaines. L'identification d'un frère HLA identique a été possible par groupage HLA A et B sérique, groupage HLA DR cellulaire et culture mixte de lymphocytes.

**ANTICORPS LYMPHOCYTOTOXIQUES INDEPENDANTS DE HLA
DANS LES GREFFES DE MOELLE OSSEUSE ALLOGENIQUE**

E. GLUCKMAN (1), J.-C. GLUCKMAN (2), E. ANDERSEN (1),
J. GUILLET (2), A. DEVERGIE (1)

La signification des anticorps lymphocytotoxiques (LT) indépendants de HLA est actuellement mal connue dans les greffes de moelle osseuse allogéniques (GM) d'un germain HLA identique. Nous avons analysé les résultats sérologiques obtenus chez 47 patients atteints d'aplasie médullaire et receveurs de GM. Après épuisement sur plaquettes, les sérums ont été testés sur des cibles d'un panel, du receveur lui-même, et des membres de sa famille. Des LT réagissant contre des sous-populations lymphocytaires B et/ou T et non dirigés contre HLA ont été retrouvés dans 62 % des cas. Ces LT étaient thermo-sensibles, le maximum d'activité étant trouvé à 15 ou 20 °C, exceptionnellement à 37 °C. Il s'agissait d'auto-anticorps actifs contre les cellules du receveur lui-même ainsi que contre d'autres cibles allogéniques chez 16 malades, tandis que chez les 13 autres ils n'étaient cytotoxiques que contre des cellules allogéniques. Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre la présence, avant ou après GM, de LT auto ou alloréactifs (qu'ils soient anti-B ou anti-T), et l'évolution clinique. Cependant différents types de réactivité des anticorps ont été notés en relation avec l'évolution : les LT apparaissent au 2^e-3^e mois et sont transitoires en cas de prise de la greffe, ils surviennent plus tôt et sont persistants lors des réactions du greffon contre l'hôte, tandis qu'en cas de rejet ils apparaissent et disparaissent avec lui.

(1) UER d'Hématologie et INSERM U 93, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

(2) Laboratoire d'Immunologie, service de Néphrologie, Hôpital de la PITIE, PARIS.

BLOOD TRANSFUSIONS, HLA (-A AND -B), DR MATCHING AND CLINICAL COURSE AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

J.P. VAN HOOFF, A. VAN ES, Y.E.A. VAN HOOFF-EIJKENBOOM,
G.G. PERSIJN, M.W. KALFF, J.J. VAN ROOD AND J. DE GRAEFF

University Hospital, Leiden, The Netherlands

The influence of blood transfusions, HLA (-A and -B), DR matching on clinical course was studied, retrospectively in 350 adult patients, transplanted in one centre with a cadaveric kidney graft. The findings can be compromised as follows:

1. 25 null transfused patients had an one year graft survival of 24%. After one transfusion graft survival improved to 94% (n = 11); 36 patients with more than 20 transfusions showed a graft survival of 75%.
2. Only 8% graft loss due to an irreversible rejection within 6 months was observed in 70 transfused patients with no HLA (-A and -B) mismatches.
3. HLA D matching gave a slight but not significant improvement of graft survival after 6 months (n = 55).
4. In transfused patients with a functioning graft after six months a significant decrease in the number of rejection treatments (= amount of steroids) is observed when they are HLA (-A and -B) compatible or HLA-B7 or HLA-B8 identical.
5. 17 of 22 patients, who received the first rejection treatment more than 10 days after transplantation, shared either HLA-B7 or HLA-B8 with the donor.

DR ANTIGENS ON HUMAN KIDNEY

K.A. WILLIAMS, D.N.J. HART, J.W. FABRE, P.J. MORRIS

Nuffield Department of Surgery, Oxford

It has been demonstrated recently that the rat kidney contains large amounts of Ia (RT1-B) antigens (1). We were therefore interested to see if the same was true for the human kidney, and in addition to quantitate the expression of both HLA-DR and HLA-ABC antigens on a variety of tissues, including the commonly transplanted organs, kidney, heart and liver. In the study, we used mouse monoclonal antibodies directed against the species common component of the ABC and DR antigens. Quantitative absorption analyses were performed with 10 different human tissues, the assay system being an indirect ¹²⁵I anti immunoglobulin binding assay. Our results show that kidney homogenate contains large amounts of DR antigen, the amount being approximately 90% as much as spleen homogenate. The other commonly transplanted organs, liver and heart, had respectively 19% and 3% as much DR antigen as spleen. The presence of such large amounts of DR antigen on human kidney has several implications, especially as regards the reported benefit of matching for DR antigens, and the failure of anti B cell antibodies to induce hyperacute rejection. Kidney, heart and liver had respectively 14%, 5% and 9% as much ABC antigen as spleen. The implications of this data and the results with the other tissues studied will be presented.

Reference

- (1) DNJ Hart, Fabre JW. (1979) Transplantation 27, 110.

Trans pts did better ab all periods up to 6 yrs

INHIBITORY ACTIVITY OF PLASMA FOLLOWING BLOOD TRANSFUSION —THE IMPORTANCE OF THE MACROGLOBULIN FRACTION—

G. PROUD, B.M. SMITH, B.K. SHENTON, R.M.R. TAYLOR

University of Newcastle upon Tyne, Department of Surgery

It is widely recognised that blood transfusions before renal transplantation are associated with an improved graft survival rate. We have previously described increased inhibitory activity against lymphocyte responses to antigenic stimulus in the plasma of transfused renal failure patients and haemophiliac patients compared with the plasma of non transfused patients (1). The increased inhibitory activity appeared to be associated with the macroglobulin fraction of the plasma. This paper describes the effect on the inhibitory activity of plasma when macroglobulin is removed from the plasma.

Materials and methods

Plasma was studied from normal untransfused subjects, from renal failure patients, untransfused and transfused, or from haemophiliacs who had received multiple transfusions.

The plasma was examined in each group before and after removing macroglobulin. Macroglobulin was removed by using immuno-adsorbent chromatography in which anti α_2 macroglobulin (anti α_2m) was bound to a sepharose —4B column through which the test plasma was passed.

The inhibitory activity of plasma was assessed by the tanned erythrocyte electrophoretic mobility test. TEEM (1).

Results

Plasma dilution producing 50% inhibition of lymphocyte/antigen response

Patient group	n	Pre-column	Post anti α_2m column	Post control column
Normal subjects	4	1/105	n.a.	1/67
Renal (no transf)	4	1/151 — p < 0.01 —	1/57	1/142
Renal (multi-transf)	4	1/649 — p < 0.01 —	1/171	1/629
Haemophiliacs (multi transf)	4	1/727	n.a.	1/840

n.a. = no activity detected

Removing α_2m from plasma removed all, or most, of the inhibitory activity. The raised suppressive activity of plasma associated with α_2m is probably due to transfusion, rather than dialysis, as it was seen also in haemophiliac patients. Thus, this non-specific inhibitory activity may represent one mechanism by which graft survival is prolonged in transfused patients.

(1) Shenton, B.K., Proud G., Smith B.M., Taylor R.M.R. Transpl. Proc.: (1979), XI, 171-4.

Can α_2 macroglobulin act as a carrier for a specific fraction in transfused patients?

CYCLOSPORIN A INDUCED LONG TERM SURVIVAL OF FULLY INCOMPATIBLE SKIN AND HEART GRAFTS IN RATS

D. WHITE, K. ROLLES, T. OTTAWA, G. BUTCHER

Department of Surgery, University of Cambridge

The fungal metabolite Cyclosporin A has been shown to be a potent suppressor of graft rejection in a variety of species including man. In a number of different animal models of graft rejection it has been found that short term therapy with Cyclosporin A produces prolonged graft survival. We have studied this phenomenon using both skin and heart allografts performed between H-1 incompatible parental strains of rats. Split thickness ear-skin grafts were placed from DA to PVG and PVG to DA rats and the recipients treated i.m. with 40 mg/kg of Cyclosporin A for 14 or 21 days. With two exceptions, grafts remained intact during therapy but the majority of these were rejected after cessation of treatment. Nine out of 46 grafts did show long term (>80 days) survival. These were rejected within 13 days of receiving a second graft (also rejected) from the original donor strain. Mixed lymphocyte responses in these animals were specifically depressed for donor stimulation while the animals were bearing grafts. Responses returned after graft rejection. In contrast to our results with skin grafts, hearts transplanted heterotopically from DA to PVG survived consistently for more than 200 days after receiving 14 days of Cyclosporin A therapy at 15 mg/kg. Recipients of these heart grafts re-challenged with skin from the donor strain, more than 100 days after cessation of therapy, failed to reject these hearts, although the skin grafts were chronically rejected with a median survival of 29 days compared with 9 days in controls. It has been shown that this skin graft rejection was not due to skin specific antigens.

Long term skin followed by skin skin rejected
Long term hearts skin donor strain skin takes long time to reject & the heart goes on functioning
Did the exp't of giving skin from diff donor strain only differ from the recipient by the antigen of parent donor & there is still skin & heart protection ! not specific to the donor strain

THE EFFECT OF CYCLOSPORIN A ON THE PRIMARY AND SECONDARY IMMUNE RESPONSE IN THE RABBIT

N. LINDSEY, K. HARRIS, H. NORMAN, J.L. SMITH, H.A. LEE
AND M. SLAPAK

The Wessex Regional Transplant Unit

The purpose of the study, was to investigate the effect of Cyclosporin A on the immune response to a single antigen. Two groups of rabbits were used, Group A (13 individuals) and Group B (13 individuals). These were each subdivided into a test group receiving Cyclosporin at a dose of 25 mg per kg body weight and a control group. In group A, 20 mg of human serum albumin and 50 microcuries of iodine 125 human albumin were injected to produce a primary response and the rabbits bled on alternate days for 20 days. The declining plasma level of radioactive antigen was measured by chromic chloride haemagglutination. In group B a sensitising dose of 1 mg of human serum albumin dissolved in saline and complete Freund's adjuvant was injected into the neck. Six weeks later an identical challenging dose was given together with 50 microcuries of iodine 125 labelled human serum albumin. Again, bleeding was performed on alternate days for 20 days, and a fall off in antigen and a rise in antibody titre was measured in the same way.

RESULTS It will be seen from the table below that Cyclosporin A had a very significant effect on the primary immune response (Groupe A) but no significant effect on the secondary immune response (Groupe B).

Group A		% residual plasma radioactivity.	Antibody titre (Log ₂)
Read on 12th day post primary immunisation.	CONTROL	.168	1.9
	CYCLOSPORIN	8.8	0
Group B			
Read on 4th day post secondary immunisation.	CONTROL	0.36 %	5.3
	CYCLOSPORIN	0.58 %	6.3

Our data shows that Cyclosporin A is effective in both depressing the rapid removal of circulating antigen and suppressing antibody formation in a primary immune response, but is surprisingly ineffective when tested against the secondary immune response. We conclude therefore that it is unlikely that Cyclosporin A will be entirely effective as a sole drug in clinical kidney transplantation since its mode of action seems to be so selectively directed against primary responding T cells. This would be particularly pertinent in second transplants.

White & done same expt with cyclosporin and get long term survival of a few grafts but need so much cyclosporin that most when on SA most animals survive

LIBERATION DE PROSTAGLANDINES ET D'HISTAMINE AU COURS DE LA CULTURE LYMPHOCYTAIRE MIXTE ENTRE DONNEUR ET RECEVEUR D'ALLOGREFFE

M. DY, M. ASTOIN et J. HAMBURGER

INSERM U 25 - Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75730 Paris Cedex 15

Des prostaglandines (PG) et de l'histamine sont libérées dans le surnageant des cultures lymphocytaires mixtes (MLC) chez la souris. Ce phénomène est fortement amplifié au cours des MLC secondaires, entre donneur et receveur d'allogreffe. Le mécanisme d'une telle amplification est lié à l'intervention de médiateurs, que les cellules du receveur produisent en présence des cellules du donneur.

Pour les prostaglandines, le médiateur est probablement apparenté au MAF (Macrophage Activating Factor) et agit en tout cas par l'intermédiaire de cellules qui ont les caractères des macrophages (adhérence, action de la silice...).

Pour l'histamine, intervient un médiateur que nous proposons d'appeler HRF (Histamine Releasing Factor); ce facteur résiste à une température de 56°C pendant 2 heures; son poids moléculaire est inférieur à 300.000. Le HRF agit sur une population cellulaire qui est présente dans la rate, la moelle osseuse et la cavité péritonéale, mais qui est absente ou faiblement représentée dans les ganglions et le thymus.

animals die

ADOPTIVE TRANSFER OF IMMUNOLOGICAL ENHANCEMENT
OF SaI A/J SARCOMA ALLOGRAFTED ON CBA RECIPIENTS

R. KINSKY, H.T. DUC AND G. CHAOUAT

(Centre d'Immuno-Pathologie et d'Immunologie Expérimentale de l'INSERM (U 23),
du CNRS (LA 289) et de l'Association Claude-Bernard (C 5-18), Hôpital Saint-Antoine,
75012 PARIS, France)

Active enhancement of Sa IA/J was induced in CBA mice by i.p. injections of A/J splenic extracts. Treated animals were separated into two groups, one termed AE+ (active enhancement positive) with growing tumors, the other AE- (active enhancement negative) with regressing tumors. Lymphoid cells from both groups were examined for their involvement in either rejection or suppression, both in vivo by adoptive transfer into normal or irradiated isogenic recipients or in vitro by MLC reactions. Cellular responses were compared to those of normal virgin cells or immune against an unrelated antigen and to the biological activities of sera obtained from the same cell donors. Active enhancement could be transferred to normal CBA mice by spleen and thymus from AE+ mice. In vitro MLC blocking was obtained by splenocytes of the latter group unlike AE- cells. AE+ cells (spleen or bone marrow) transferred enhancement adoptively in irradiated (300 R) recipients whereas AE- cells transferred accelerated rejection. Sera from both groups had passive enhancing properties but AE+ ones were more efficient. A synergistic effect of antibodies and cells in enhancement-facilitation is suggested.

IDENTIFICATION, GENETICS AND ROLE IN TRANSPLANTATION
OF A KIDNEY SPECIFIC ALLOANTIGEN SYSTEM IN THE RAT

D.N.J. HART AND JOHN W. FABRE

Nuffield Department of Surgery, University of Oxford

The alloantibody response to kidney and other tissue grafts has almost invariably involved the use of lymphocyte or erythrocyte targets, thereby effectively excluding from analysis any tissue specific alloantibodies. To overcome this problem, we have used an ¹²⁵I anti immunoglobulin binding assay with kidney homogenate as target to analyse the full spectrum of the antibody response to kidney tissue. Our studies show that only of the order of 20% of the antibodies produced by immunising LEW rats with DA kidney homogenate are directed at DA MHC antigens, even though the DA kidney has large amounts of both Ia type (RT1-B) and SD type (RT1-A) antigens. The bulk of the antibody response is directed at kidney specific antigens, about half at a kidney specific autoantigen (localised to the brush border of the proximal convoluted tubules) and half at a kidney specific alloantigen (localised to the basement membrane of proximal convoluted tubules). Analysis of (DA X LEW)F1 X LEW backcrosses established that the gene coding for the kidney specific alloantigen is not linked to the MHC. The use of MHC and kidney antigen typed backcross rats as kidney donors to LEW rats showed that this alloantigen seems not to be important in graft rejection, in spite of inducing a strong antibody response. Typing of a large number of strains for the kidney alloantigen showed that all except the AS strain carried the same allele as the DA strain.

DA anti LEW kidney serum was found to be directed entirely at autoantigens, with no anti MHC antibodies, and no antibodies against the alternative allele.

Staining with antibody
immunofluorescence pub the pos
on tubules basement mem only
The kidney specific antibody is of
no real sign in transplantation but this
is in the aab

STUDIES OF THE ANTIGENICITY OF LONG SURVIVING RENAL ALLOGRAFTS

D.N.J. HART, C.G. WINEARLS, John W. FABRE and P.J. MORRIS

Nuffield Department of Surgery, Oxford

Graft adaptation has often been postulated as of potential importance in the maintenance phase of kidney graft acceptance. Three mechanisms have been commonly proposed: (a) antigen modulation, whereby the incompatible antigens are suppressed; (b) antigen masking, e.g. by non-damaging antibodies; and (c) replacement of graft vascular endothelium by host endothelium. In this study, we have performed quantitative analyses on the Ia (RT1-B) and SD (RT1-A) antigens content of long surviving kidney grafts in rats. The RT1-B antigens were examined because rat (1) and human (2) kidneys have been shown to have large amounts of these antigens. Six DA and 6 (DA X LEW)F1 kidneys surviving in LEW rats for more than 100 days were examined individually. They all showed normal amounts of RT1-B antigens, and somewhat increased amounts of RT1-A antigens. Thus, modulation of the RT1-B and/or RT1-A antigens cannot explain graft adaptation. In addition, we could induce hyperacute rejection of long surviving DA grafts in LEW recipients using LEW anti DA sera plus guinea pig complement, showing that the grafts carried DA vascular endothelium. Whether loss of passenger leucocytes or other as yet unknown mechanisms are responsible for graft adaptation is unknown.

Kidney which had survived for longer than 100 days into new host of same strain grafts were quickly rejected but no antibody found

When done with other donor recip strains into different host barriers there was evidence of rejection but in the weaker barriers the kidneys all survived though with raised urea, after evidence of rejection episode

References

- (1) Hart D.N.J., Fabre J.W. (1978) Transplantation 27, 110.
- (2) Williams K.A., Hart D.N.J., Fabre J.W., Morris P.J. Transplantation. Submitted.

They appear to contain donor strain epithelium

Someone in Bordeaux cultured human pancreas @ 9hpts & has pt going ab 6/12 post-graft
MORPHOLOGIC APPEARANCE OF CULTURED AND ISOTRANSPANTED PANCREAS IN CULTURED FOETAL PANCREAS IN THE RAT in a poor medium

C. KLEIN, J.F.W. GARVEY, P.R. MILLARD and P.J. MORRIS

Laboratoire de Zoologie et d'Embryologie expérimentale, Strasbourg, France and Nuffield Dept. of Surgery, John Radcliffe Hospital, Oxford

Clinical transplantation of isolated pancreatic islets as a cure for human diabetes has to date met with no success. Aside from a single instance of neonatal human pancreas being successfully used in an adult with juvenile onset diabetes (Largiadier and Kolb, Transplantation in press) the main difficulty has been in isolating sufficient numbers of pancreatic islets for transplantation. We have attempted to overcome these problems in an experimental situation by growing foetal pancreas in culture prior to transplantation.

Foetal pancreas from 17-18 days gestation rat embryos was maintained in culture for up to 25 days. The organ culture system consisted of a millipore filter on a gelfoam raft, immersed in a 9 cm Petri dish containing medium RPM1640 + 10% foetal calf serum and 25 mM Hepes buffer). The entire foetal pancreas was placed on this raft and incubated at 37°C in an atmosphere of 95% air and 5% CO₂.

After 21-25 days in culture, the foetal pancreas underwent a striking morphological transformation. From undifferentiated precursor cells, there developed mature endocrine cells consisting of clumps of mainly (insulin secreting) beta cells, with some (glucagon secreting) alpha and (somatostatin secreting) delta cells occasionally seen. The beta cells had all the ultrastructural features of normal hormone synthesis and secretion. There was a small area of central necrosis towards the centre of the implant. In contrast, the exocrine cells underwent a rapid and almost complete autolytic necrosis.

Following isotransplantation of the 21 days cultured foetal pancreas into diabetic recipients, functional reversal of diabetes occurred on average by 21 days. The transplant when examined 60 days after implantation, consisted of solid cords of endocrine cells containing blood vessels and nerve fibres. The endocrine cells were mainly beta cells, which again had all the ultrastructural features of normal hormone synthesis. The previously noted necrotic centre had been resorbed after transplantation and the entire graft was surrounded by large amounts of adipose tissue.

This study shows that rat foetal pancreas following 21-days culture undergoes maturation and development and that it can be successfully transplanted into a diabetic recipient.

21 day culture 3/12 more or less healthy except for small area central necrosis Exocrine tissue atrophied cells ripe for production of insulin

foetal pancreas can be cultured up to 21 but this culture did not prohibit the foetal pancreas from rejection

no B cells. No production of cultured fresh strept strept