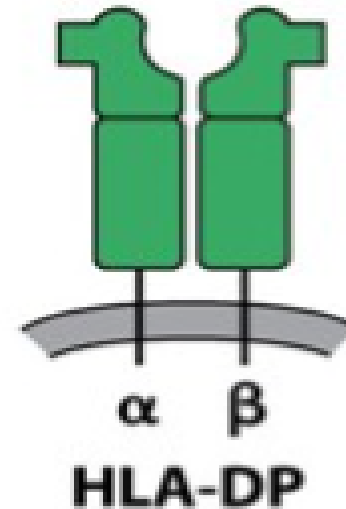


HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDA HLA DPB1* ALEL VE ANTİ-HLA DPB1* ANTİKORLARININ SIKLIĞI.

Sevim Gönen, Rahime Aksoy, Zühre Kaya, Oğuz Söylemezoğlu

HLA-DP

- HLA-DP
 - 6. kromozom üzerinde birlikte kodlanan, üç farklı MHC sınıf II proteininden biridir.
- Antijenik peptidleri sunmak için HLA-DPA1 ve HLA-DPB1 olmak üzere iki lokus tarafından kodlanarak bir oluk oluşturan bir α -zinciri ve bir β -zincirinden oluşan dimerik yapıda bir moleküldür..
- HLA-DP, makrofajlar, monositler, DC'ler ve B hücreleri dahil olmak üzere antijen sunan hücrelerde eksprese edilen MHC sınıf II molekülüdür.



- DP moleküllerinin bağışıklıkta ve transplantasyonda DR veya DQ moleküllerine göre daha az önemli olduğu şeklindeki yaygın varsayım vardır, bunun nedeni DP moleküllerinin hücre yüzeyi ekspresyon seviyesinin DR ve DQ'dan yaklaşık 10 kat daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır.
- Bununla birlikte, giderek artan sayıda literatür, DP'nin tamamen işlevsel molekülleri kodladığını, epitop yanıtlarını kısıtlayarak ve kanser, alerji, transplantasyonda önemli olduğunu göstermektedir.

- ◉ Hematopoietik hücre nakli için haploidentik donörlerin HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 eşleştirmesi, greft yetmezliği, graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve mortalite risklerini azaltmak için gerçekleştirilir. Son çalışmalar GVHD’de HLA-DP eşleşmesinin de önemli olduğunu göstermektedir.
- ◉ Anti-HLA antikorları DSA'lar, red ve allograft kaybı riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.
- ◉ HLA uyumu ile birlikte nakil öncesi donöre özgü antikorların tespiti, donör seçimi ve Hematopoietik hücre nakli başarısı için önemlidir.

- HLA isimlendirme Web sitesinde güncel alel sayıları
- HLA-DPA1 alel sayısı: 678
- HLA-DPB1 alel sayısı: 2569
- <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

- HLA eşleşmesi, hematopoietik kök hücre nakli alan hastalar için sonucun kritik bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Mevcut seçim algoritmaları, HLA genlerinin alelik seviyede eşleştirilmesine bağlıdır.
- T hücresi epitop eşleşmesi, permissive and non-permissive HLA-DPB1 uyumsuzluklarını tanımlar.
- Ancak son veriler, bazı HLA uyumsuzluklarının permissive (kötü bir klinik sonuçla sonuçlanmayacağını) diğerlerinin ise non permissive olabileceğini (kötü bir klinik sonuçla sonuçlanacağını) öne sürmektedir.
- HLA-DPB1 (non-permissive) alellerin popülasyonda yaklaşık %30 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir.

HLA-DPB1

- ❖ Grup1: 10901, 1001, 1701 **immünojenik**
- ❖ Grup2: 0301, 1401, 4501 **orta derecede immünojenik**
- ❖ Grup3: 0101, 0201, 0202, 0401, 0402, 0501, 0601, 1101, 1301, 1501, 1601, 1901, 2001, 2301, 4601 **zayıf immünojenik**

- HLA DPB1'de non-permissive T hücresi epitop uyumsuzluğu olan ilgisiz bir donörden kaçınılması, ilgisiz donörden hematopoietik hücre nakli sonrası ölüm riskinin azaltılması için pratik bir klinik strateji sağlayabilir.
- Fonksiyonel verilere dayalı olarak tanımlanan, non-permissive HLA-DPB1 TCE uyumsuz donörden nakil alan hastalarda hayatta kalma dezavantajına ilişkin güçlü klinik veriler mevcuttur; bu da HLA-DPB1'yi, epitop eşleşmesinin rutin olarak dahil edilebileceği bir HLA lokusu haline getirmektedir.

- Dünya genelindeki büyük popülasyonlarda en yaygın alelik varyantları temsil eden beş HLA-DPB1 molekülü ise şöyledir.
- DPB1*0401
- DPB1*0402
- DPB1*0501
- DPB1*0201
- DPB1*0101
- Bu alellerin, ilgili bağlanma spesifiklikleri bakımından dikkat çekici benzerlikler paylaştığı bulunmuştur.

- ◉ Bu çalışmanın amacı; haploidentik kök hücre transplantasyonu planlanan hastalarda HLA DPB1* alel ve anti-HLA DPB1* antikor sıklığını tespit etmektir.
- ◉ 2022-2023 yılları arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Doku Tipleme laboratuvarına gelen hematoloji hastalarının yaş aralığı (7-55) olan 112 hastanın (46 kadın, 66 erkek) verileri kullanılmıştır.
- ◉ HLA DPB1* alel sıklığı yeni nesil dizileme yöntemi (NGS) ile
- ◉ Anti-HLA DPB1* antikor sıklığı ilk önce Luminex PRA tarama yöntemi ile
- ◉ Luminex Single Antijen tanımlama (SAB) yöntemi ile araştırılmıştır.

Haploidentik Kök Hücre Transplantasyonu Planlanan Hastalarda Tespit Edilen HLA DPB1* Alel Sıklığı.

HLA DPB1* Alelleri	n / %
04:01	91 (81,25)
02:01	53 (47,32)
04:02	12 (10,71)
05:01	7 (6,25)
17:01 ★	6 (5,36)
14:01 ★	6 (5,36)
01:01	5 (4,46)
1321:01	4 (3,57)
03:01 ★	4 (3,57)
10:01 ★	3 (2,68)
06:01	2 (1,79)

- ◉ Allel sıklığını tespit ettiğimiz 112 hastadan sadece 9 hastanın PRA taraması pozitif çıkmıştır.
- ◉ Anti-HLA antikorları artan red ve allograft kaybı riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir bu nedenle;
- ◉ 9 hastanın hepsine Luminex Single Antijen tanımlama testi yapılmış ve donör spesifik antikorlar tespit edilmiştir.

Haploidentik Kök Hücre Transplantasyonu Planlanan Hastalarda Anti-HLA-DPB1* Antikor Sıklığı ve MFI Değerleri.

Anti-HLA DPB1*	n / %	MFI Değeri
06:01	3 (33,33)	2500
17:01	1 (11,11)	3800
01:01	1 (11,11)	17000
03:01	1 (11,11)	2300
07:01	1 (11,11)	1100
19:01	1 (11,11)	18000
28:00	1 (11,11)	1000

- ◉ Merkezimize başvuran 112 hastanın 91'inde yüksek oranda HLA DBP1* 04:01 aleli tespit ettik.
- ◉ Türkiye'de yapılan araştırmalarda en sık bulunan aleller ise sırası ile DPB1*04:01, DPB1*02:01, ve DPB1*04:02. Sonuçlarımız dünya genelindeki alel sıklığı ve ülkemizdeki çalışmalar ile uyumlu bulundu.
- ◉ En düşük oranda tespit ettiğimiz HLA DPB1* 06:01 aleline karşı gelişen antikor ise single antijen testinde yüksek bulundu.

SONUÇ OLARAK

- ⊙ HLA-DPB1 uyumsuzluklarının toplam sayısı GVHD riski hakkında bilgi verir.
- ⊙ HLA-DPB1 ekspresyonunun klinik uygulamada kullanımı donör seçimini kolaylaştırabilir.
- ⊙ HLA-DPB1'in ileriye dönük olarak değerlendirilmesi, nakil sonrası GVHD risklerinin azaltılmasına ve immünsüpresif tedavilerin azaltılmasına yardımcı olabilir.

TEŞEKKÜR EDERİM

