

Moleküler HLA Mismatch Skorları Desensitizasyon Sonrası Antikor-İlişkili Rejeksiyonu Öngörebilir mi?



Sebahat Usta Akgül, Yaren Alan, Erol Demir, Neslihan Çelik, Ümit Aslanhan, Talin Çatalbaşyan, Demir Kaan Demir, Deniz Ece Şallı, Mehmet Kanbay, Dilek Ertoyl Baydar, Caner Süsal, Burak Koçak



- Moleküler dizi teknolojisindeki ilerlemeler ve HLA molekülünün üç boyutlu yapısının aydınlatılması, HLA sisteminin immünolojik rolünün daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır.
- Bazı hastalar sınırlı sayıda uyumsuz epitopa karşı HLA antikoru geliştirirken bazıları yüksek uyumsuzluğa rağmen antikor geliştirmez.
- HLA immünojenitesi yalnızca eplet uyumsuzluklarının sayısına değil aynı zamanda donör-alıcı HLA amino asit dizisi (amino asit uyumsuzluk skoru, AMS) ve fizikokimyasal özellikleri (elektrostatik uyumsuzluk skoru, EMS3D) arasındaki farklara da bağlıdır.

Bezstarosti S, Hum Immunol, 2022

Wiebe, Hum Immunol, 2022

Saleem N, Hum Immunol, 2022

Kosmoliaptsis, Am J Transplant, 2016



- Antikorum hedef antijene bağlanmasının özgüllüğü ve afinitesi, elektrostatik etkileşimler ve amino asit yan zincirlerinin sayısı ve polar yükleri tarafından belirlenir.
- Donör-alıcı moleküler HLA mismatch skoru, geleneksel HLA eşleştirmesinden daha iyi donör spesifik antikor (DSA) gelişme riskini tahmin edebilir.



- Bu çalışmada, Donör Spesifik HLA antikor (DSA) varlığı nedeniyle nakil öncesi desensitizasyon tedavisi uygulanan böbrek nakli alıcılarında, moleküler HLA mismatch skorlarının ve nakil öncesi ve sonrası DSA reaktivitelerinin AMR gelişimi ile ilişkisi araştırıldı.



➤ Çalışma popülasyonu

- IVIg ve plazmaferez ile desensitizasyon tedavisi sonrası canlıdan böbrek nakli yapılan 33 yetişkin hasta
- Aralık 2018 – Haziran 2023

➤ Dahil edilme kriterleri

- Desensitizasyon öncesi DSA ≥ 1.000 MFI (IQR: 1.500-32.200)

➤ Dışlanma kriterleri

- 6 HLA lokus NGS ile doku tayini yapılmayan hastalar
- Anti-HLA antikor tayini single antijen bead ile yapılmamış hastalar

➤ Sonlanım:

- Nakil sonrasında ilk üçayda biyopsi kanıtlı AMR tanısı olan ve olmayan hastalarda, Moleküler mismatch skorları ile hastaların demografik ve immünolojik risk özellikleri karşılaştırıldı.



Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	AMR Tanısı Olan Hastalar (n=12)	AMR Tanısı Olmayan Hastalar (n=21)	P
Hasta yaşı (*, yıl)	53 (41–57)	52 (44–61)	0,70
Hasta cinsiyeti (n, %) <i>Kadın</i>	12 (100)	16 (76,2)	0,13
Donör özellikleri (n, %) <i>Yüksek riskli donör</i>	6 (50,0)	9 (42,9)	0,69
<i>Akraba olmayan donör</i>	0	2 (9,5)	0,52
<i>Kadın donör</i>	5 (41,7)	7 (35,0)	0,71
Preemptif nakil (n, %)	6 (50,0)	5 (23,8)	0,15
Diyaliz süresi (*, ay)	8 (6–59)	9 (5–25)	0,50
İmmünizasyon geçmişi (*) <i>Gebelik sayısı</i>	4 (2–5)	2 (1–4)	0,09
<i>Kan transfüzyon sayısı</i>	2 (1–2)	1 (0–2)	0,11
<i>Geçirilmiş böbrek nakil sayısı</i>	1 (1–1)	1 (1–2)	0,27
İmmünizasyon geçmişi (n, %) <i>Gebelik</i>	9 (75,0)	16 (76,2)	0,61
<i>Kan transfüzyonu</i>	4 (33,0)	16 (76,2)	0,27
<i>Geçirilmiş böbrek nakli</i>	1 (8,3)	6 (28,6)	0,22

Yüksek riskli donör, eşinden böbrek nakli yapılmış kadınlar, çocuklardan anneye nakil olarak tanımlanmıştır. AMR, antikor aracılıklı rejeksiyon. *Değerler çeyrekler arası aralık 25 – 75 olan medyan olarak verilmiştir.



- HLA Matchmaker (Eplet Matching ve Eplet Analizi)
 - <http://www.epitopes.net/downloads.html>
- PRICHE (Eplet Matching)
 - <https://www.pirche.com/>
- Amino Asit Mismatch (AAMS)
 - https://mohorianulab.org/shiny/kosmoliaptsis/HLA_Algorithms/
- Elektrostatik Mismatch (EMS3D)
 - https://mohorianulab.org/shiny/kosmoliaptsis/HLA_Algorithms/



- 33 desensitize edilmiş hastanın 12'sine (%36,3) nakil sonrası medyan 11. günde (IQR:6-43) AMR tanısı konuldu.
- Bu hastaların 11'inde (%91,7), desensitizasyon öncesi mevcut olan DSA sebebiyle AMR gelişti. DSA, 6 hastada gebelik (%50), 5 hastada ise önceki kantransfüzyonları (%41,7) ile ilişkiliydi.
- AMR gelişen ile gelişmeyenler arasında HLA mismatch sayısı, gebelik, nakil öncesi kan transfüzyonu ve geçirilmiş böbrek nakli sayısı açısından farklılık yoktu.



	AMR Tanısı Olan Hastalar (n=12)	AMR Tanısı Olmayan Hastalar (n=21)	P
Desensitizasyon öncesi DSA pozitifliği (n, %)			
<i>Sadece sınıf I</i>	10 (83,3)	13 (61,9)	0,20
<i>Sadece sınıf II</i>	7 (58,3)	13 (61,9)	0,84
<i>Sınıf I ve II</i>	5 (41,7)	5 (23,8)	0,28
Desensitizasyon öncesi en yüksek DSA MFI *			
<i>Sınıf I</i>	6.974 (6.563–11.111)	2.652 (1.257–5.068)	0,004
<i>Sınıf II</i>	4.438 (3.147–6.664)	4.213 (2.188–16.138)	0,34
Nakil öncesi DSA pozitifliği (n, %)			
<i>Sadece sınıf I</i>	3 (25,0)	4 (14,3)	0,63
<i>Sadece sınıf II</i>	4 (30,8)	9 (45,0)	0,84
<i>Sınıf I ve II</i>	0	1 (4,8)	1
Nakil öncesi en yüksek DSA MFI *			
<i>Sınıf I</i>	1.049 (1.037–1.316)	1.477 (1.365–1.699)	0,40
<i>Sınıf II</i>	1.732 (1.225–8.146)	3.725 (1.508–6.707)	0,26



	AMR Tanısı Olan Hastalar (n=12)	AMR Tanısı Olmayan Hastalar (n=21)	P
HLA-ABDR mismatch (n, %)			
0 – 3	6 (50,0)	10 (47,6)	0,90
4 – 6	6 (50,0)	11 (52,4)	
HLAMatchmaker skoru*			
ABC	43 (20–50)	33 (27–59)	0,39
DRDQ	24 (22–31)	25 (17–33)	0,66
ABCDRDQ	61 (28–72)	50 (35–80)	0,66
HLAMatchmaker (Abver) skoru*			
ABC	16 (6–18)	12 (9–21)	0,80
DRDQ	7 (4–8)	7 (3–12)	0,44
ABCDRDQ	21 (12–25)	13 (22–30)	0,63
PIRCHE-II skoru*			
ABC	50 (36–68)	30 (23–76)	0,91
DRDQ	48 (23–50)	40 (28–63)	0,44
ABCDRDQ	98 (67–106)	81 (55–119)	0,98
AAMS skoru*			
ABC	18 (12–26)	24 (16–31)	0,15
DRDQ	45 (39–61)	45 (26–54)	0,92
ABCDRDQ	67 (52–76)	67 (43–76)	0,63
EMS3D skoru*			
ABC	940 (476–1.707)	1.115 (714–1.300)	0,87
DRDQ	350 (1–806)	532 (276–798)	0,63
ABCDRDQ	1632 (587–2.225)	1416 (1.152–1.997)	0,95



- AMR grubunda desensitizasyon öncesi sınıf I DSA MFI düzeyi rejeksiyon görülmeyen gruba göre daha yüksekti ($P=0,034$).
- İstatistik anlamlılığa ulaşmasa da AMR'li hastalarda PIRCHE-II ve HLA Matchmaker skorları da diğer gruba göre daha yüksekti.
- Moleküler HLA mismatch skorları, iki grup arasında farklılık göstermedi.



- Desensitizasyon protokolü ile DSA seviyesi hedeflenen düzeye düşse bile AMR riski devam etmektedir.
- Verilerimize göre AMR riski, desensitizasyon öncesi sınıf I DSA'sı yüksek olan hastalarda belirgin şekilde artmaktadır.
- Desensitizasyon sonrası böbrek nakli yapılan hastalarda HLA eplet mismatch skorlarının AMR'yi predikte edip etmediği açık değildir, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜRLER

