

İMMÜNOLOJİK AÇIDAN RİSK TANIMLAMASI VE BU HASTALARDA İSTENMESİ GEREKEN RUTİN DIŞI İMMÜNOLOJİK TESTLER

Sebahat Akgöl, PhD
Doku Tipleme Laboratuvarı Sorumlusu



KOÇ ÜNİVERSİTESİ
HASTANESİ



Funded by
the European Union



TIREX
KOÇ UNIVERSITY TRANSPLANT IMMUNOLOGY
RESEARCH CENTER OF EXCELLENCE

01 Kasım 2024



- İmmünolojik Risk Tanımlaması
- İstenmesi Gereken Rutin Dışı Testler

➤ Nakil Öncesi

- Yüksek Çözünürlüklü HLA Tipleme
 - Doğru DSA Tayini
 - Epitop Bazında Uyum
- sCD30
- Memory B Cell
- Non-HLA Antikorları/MICA

➤ Nakil Sonrası

- DSA
- C1q/C3d-bağlayan DSA
- sCD30
- Non-HLA Antikorları/MICA
- ddcfDNA



Böbrek Naklinde Alloimmün Risk Sınıflandırması



- Yakın gelecekte düşük riskli alıcılar ve standart kriterli donörler ile mükemmel böbrek nakilleri zor olabilir.
- Bekleme listelerinde sensitize [dolaşımda anti-insan lökosit antijeni (HLA) antikoru olan] hastaların oranı, hem hassas antikor testlerinin uygulanması hem de artan retransplantasyon nedeniyle artmaktadır.
- Farklı immün risk profillerine sahip hasta alt gruplarının belirlenmesi ve riskli hastaların zamanında ve başarılı nakil şansını artırabilir.



Böbrek nakli alloimmün risk sınıflandırması için iki ana strateji kullanılmaktadır

1. Alıcı ve donör arasındaki HLA farklılığının değerlendirilmesi; *de novo* alloimmün yanıt geliştirme riskini ölçer
2. Alıcının serumunda önceden oluşmuş anti-HLA antikorlarının tanımlanması



Alloimmün Risk Yaklaşımı



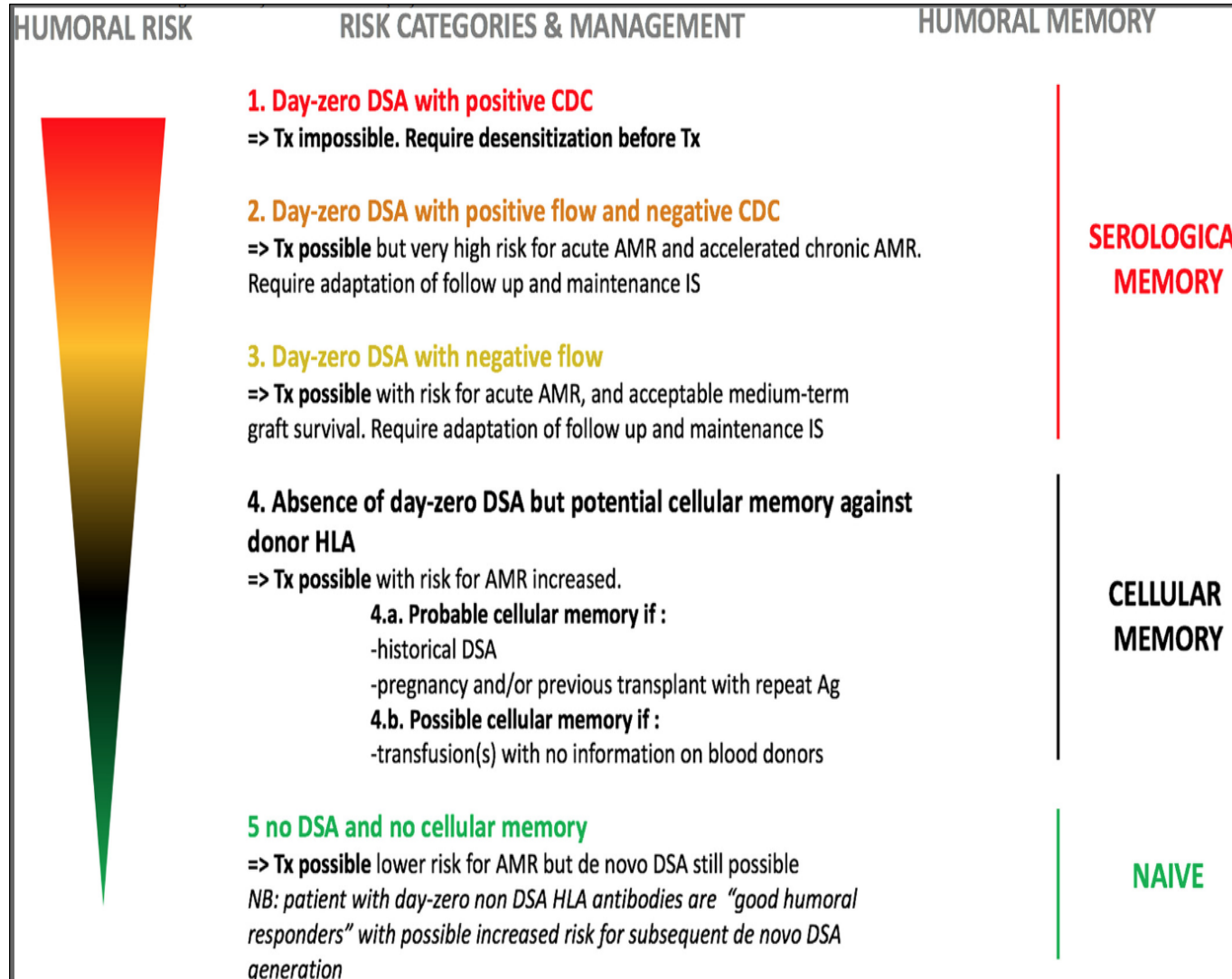
Pretransplant donor–recipient HLA laboratory evaluation

CDC crossmatch	Flow crossmatch	Single antigen bead	History of sensitization	HLA molecular MM	HLA identical	Immune risk assessment
DSA positive	DSA positive	DSA positive				Active memory and at risk for hyperacute rejection
Negative	DSA positive	DSA positive				Active memory and at risk for ABMR and TCMR
Negative	Negative	DSA positive				Active memory and at risk for ABMR and TCMR
Negative	Negative	Negative	Pregnancy or prior transplant with repeat MM			At risk for latent memory with a recall B and T cell response
Negative	Negative	Negative	cPRA with unknown repeat MM			Potential risk for latent memory with a recall B and T cell response
Negative	Negative	Negative	No	High		Increased risk for de novo alloimmune response
Negative	Negative	Negative	No	Low		Baseline risk for de novo alloimmune response
Negative	Negative	Negative	No	0	Yes	Low risk for de novo alloimmune response

MM, Mismatch; DSA, donor-specific antibody; ABMR, antibody-mediated rejection; TCMR, T cell-mediated rejection.



Böbrek Naklinde Humoral Risk Sınıflandırması



The European Guidelines for the Management of Graft Recipients (ENGAGE)



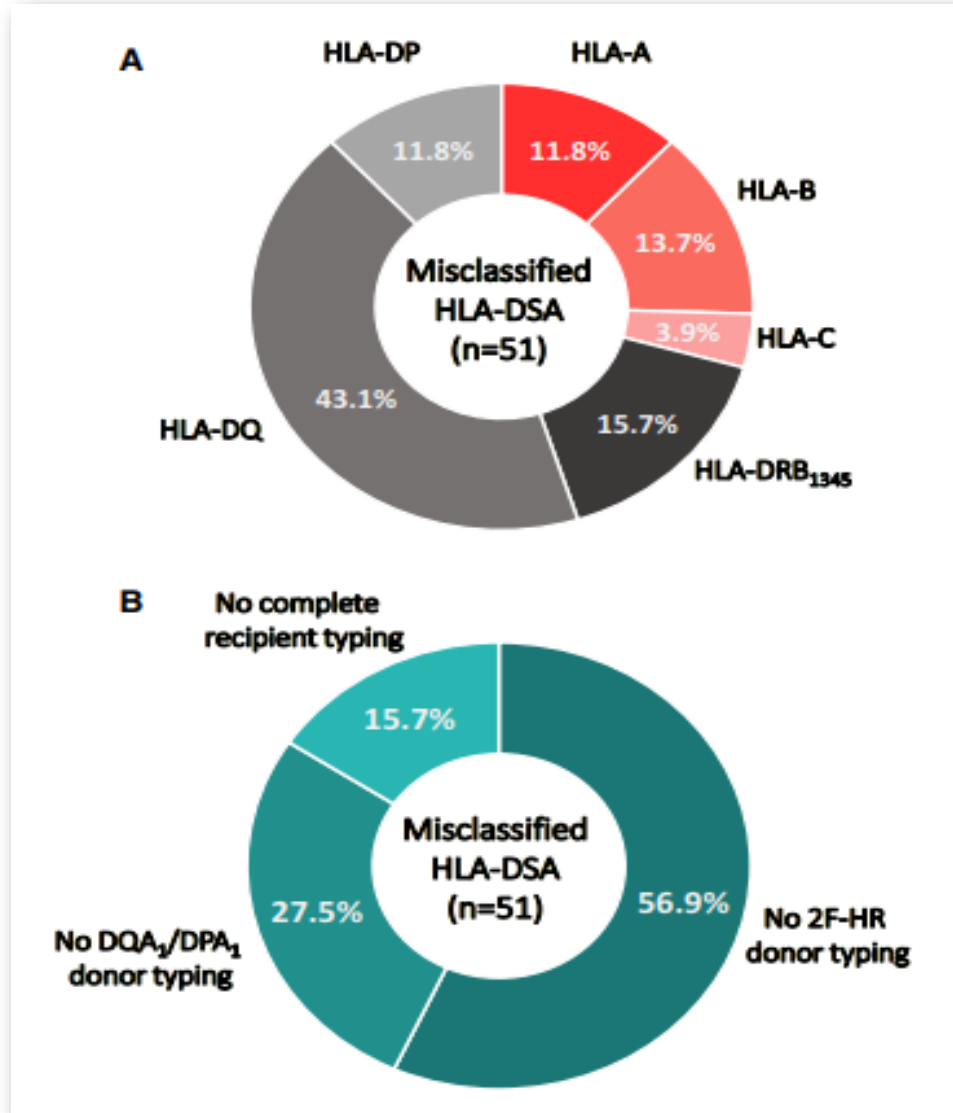
Transplantasyonda Yüksek Çözünürlüklü HLA Tipleme



- **Doğru ve eksiksiz DSA tayini**
- Epitop Bazında Uyum



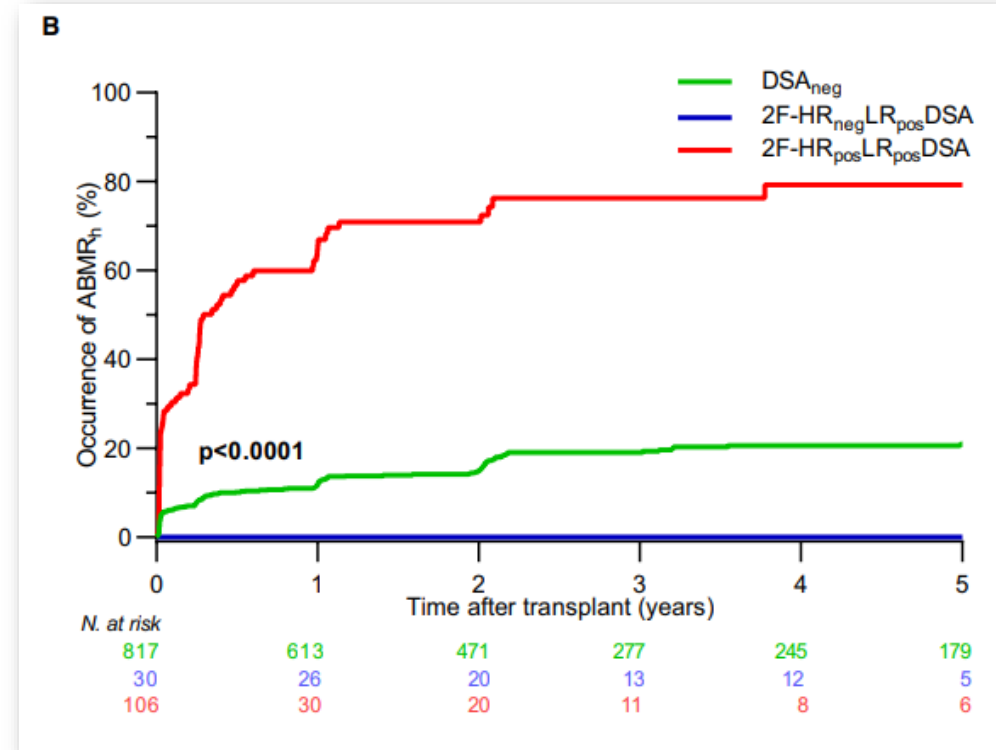
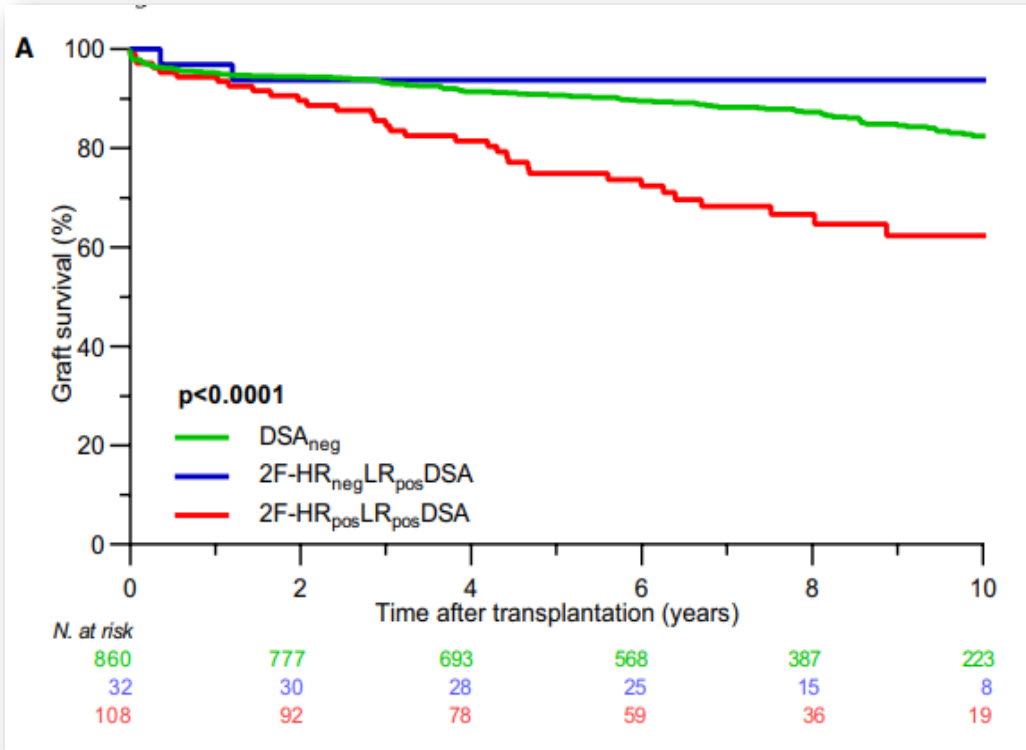
Doğru ve Eksiksiz DSA Tayini



Single antijen bead analizleri,
2F-HR HLA seviyesinde HLA
antikor spesifikliklerini kesin
olarak belirler



Doğru ve Eksiksiz DSA Tayini





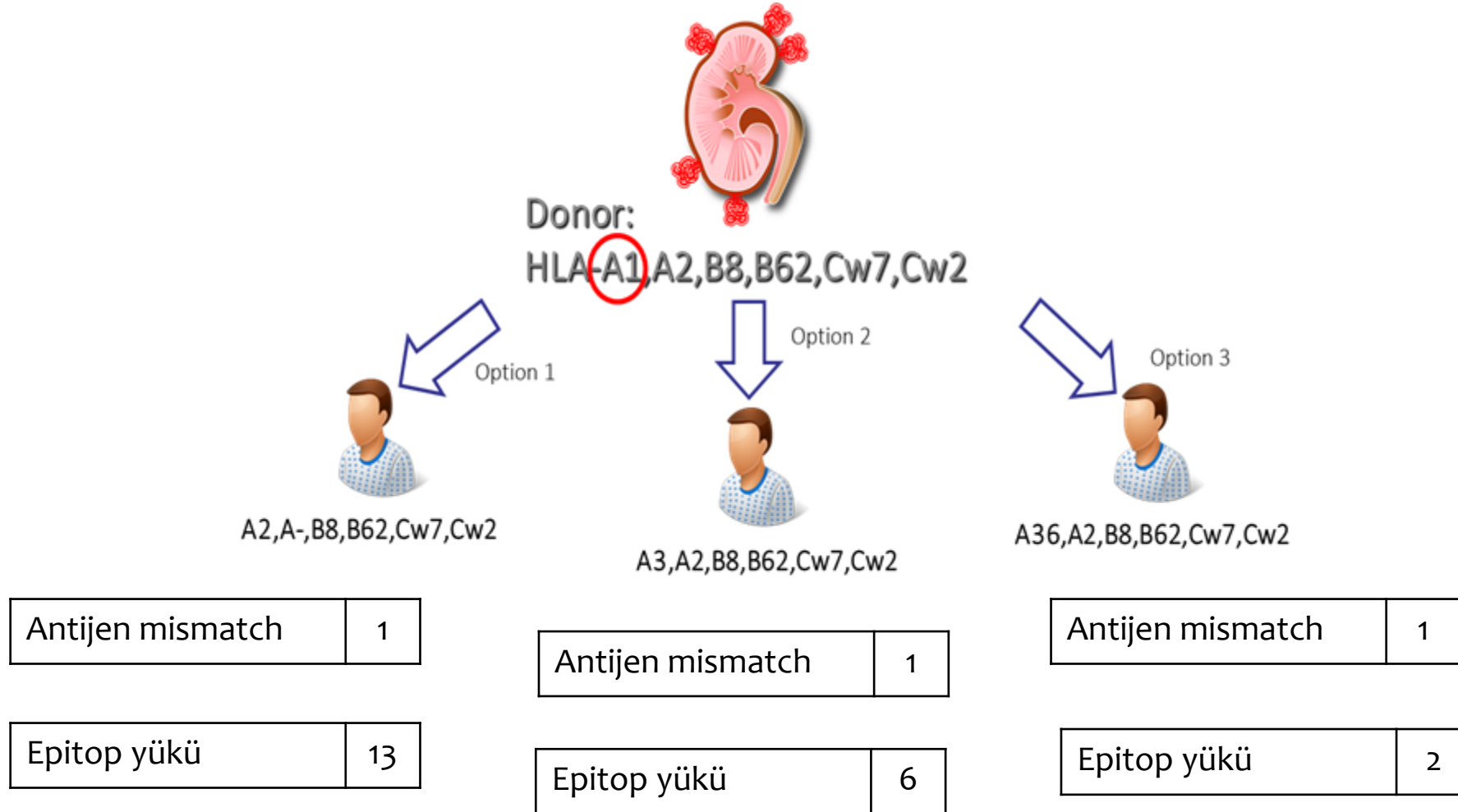
Transplantasyonda Yüksek Çözünürlüklü HLA Tipleme



- Doğru ve eksiksiz DSA tayini
- **Epitop Bazında Uyum**

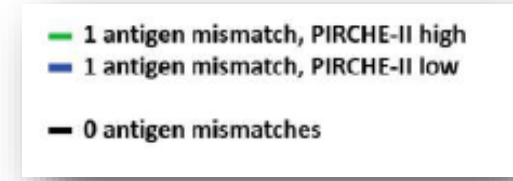
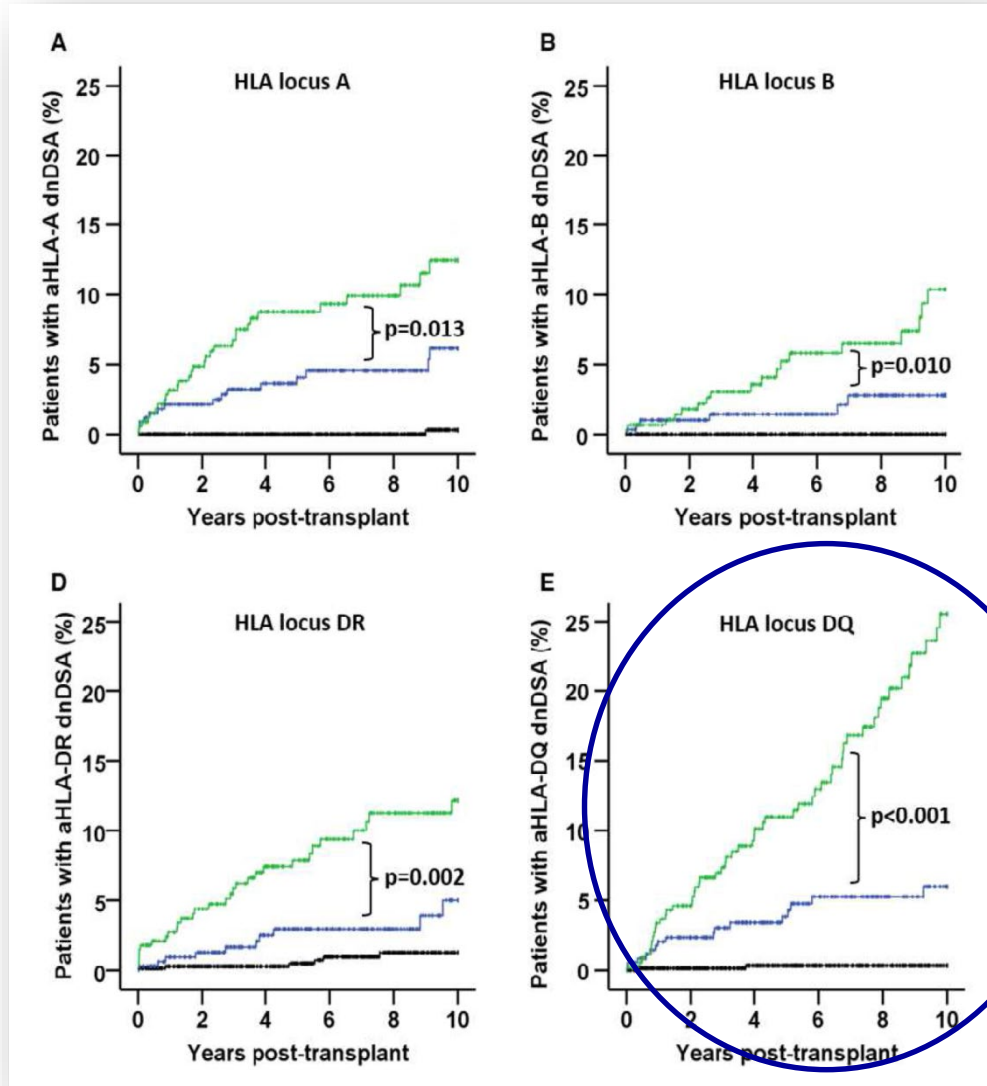


Epitop Bazında Uyum





Epitop Bazında Uyum





Örnek Olgu

2 yaşında

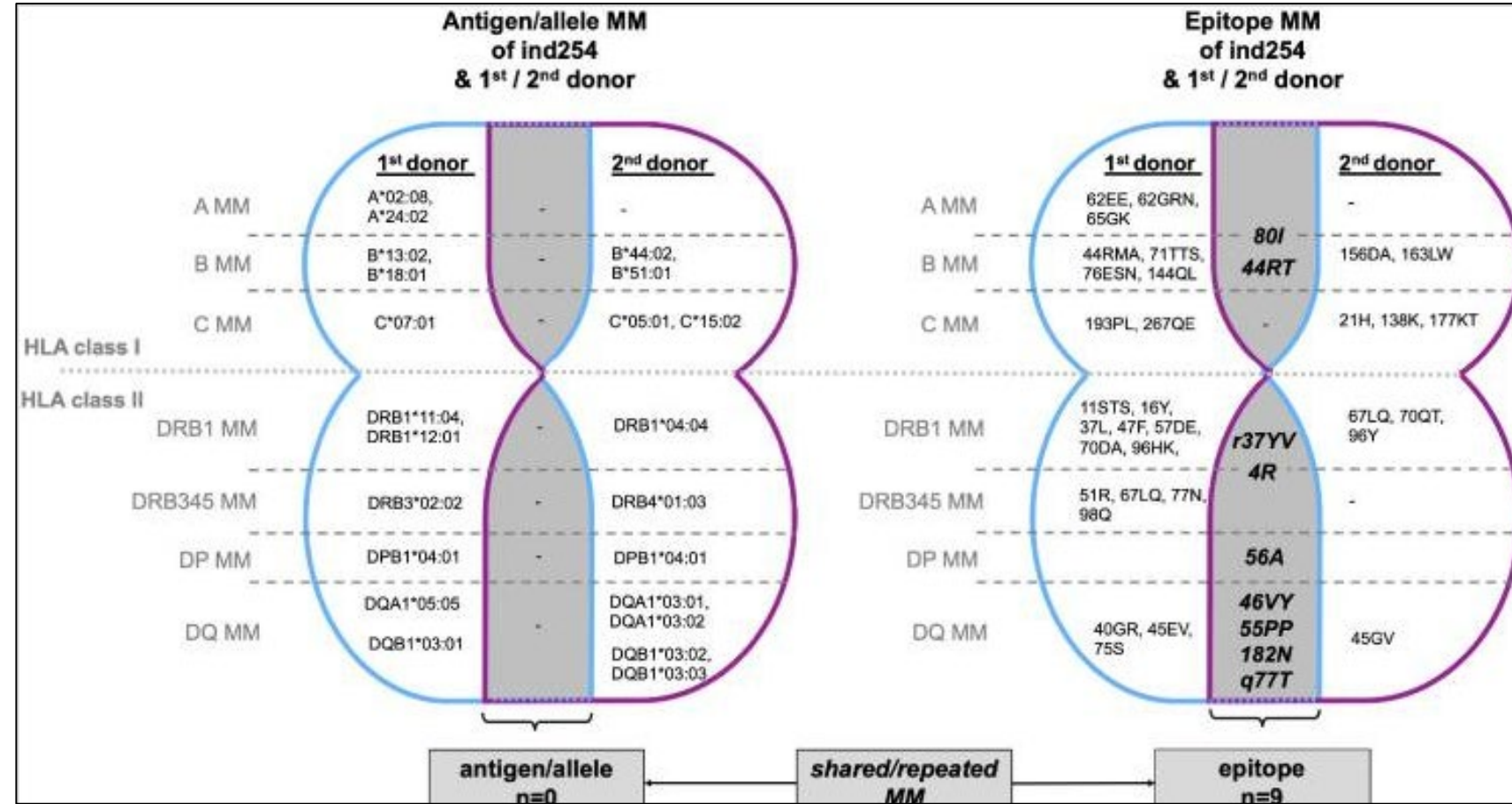
büyükbabasından renal tx

5 yıl sonra diyalize dönüş

2. Nakil kadavra donör

CDC crossmatch negatif

3. haftada ABMR

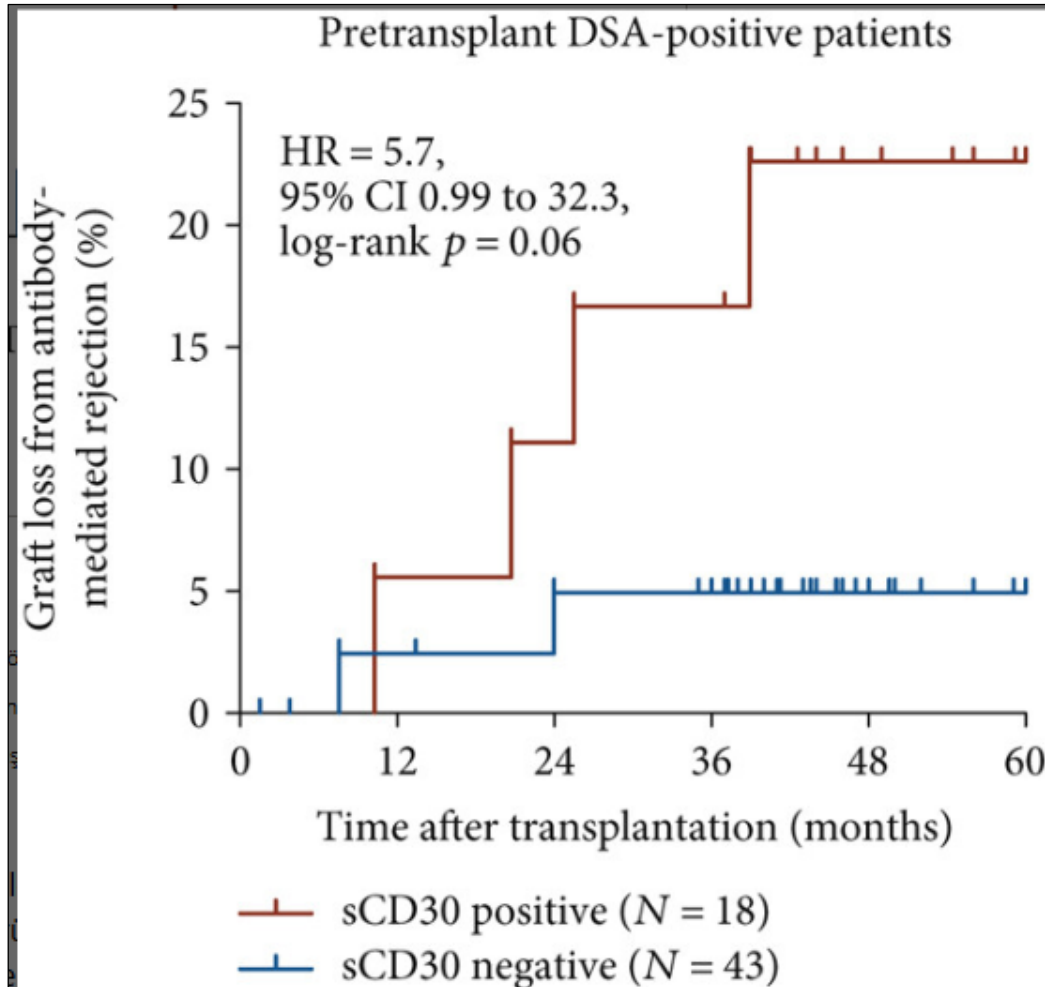




Her DSA greft için eşit derecede mi zararlı?



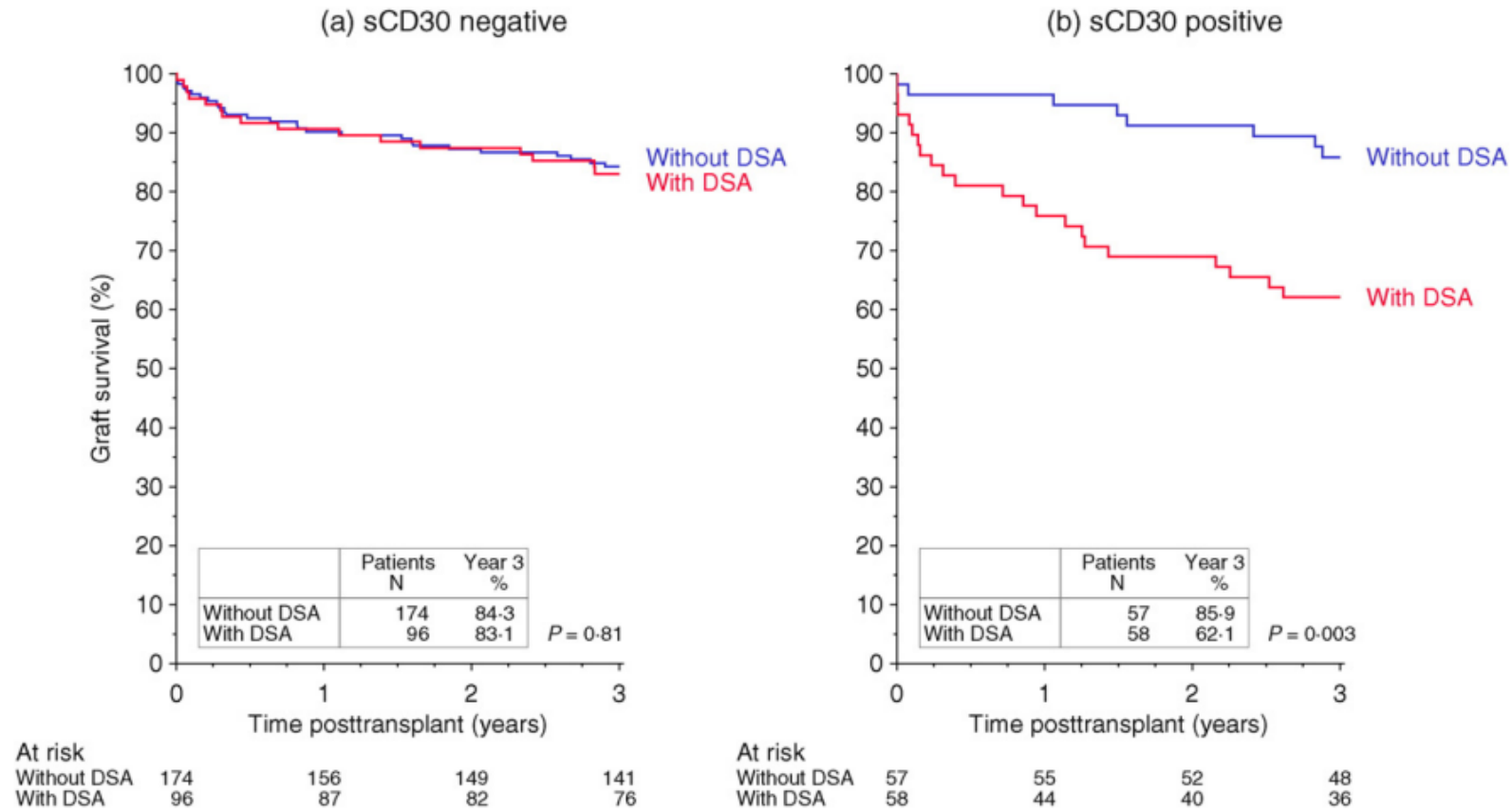
- titresi
- donör hücrelerine bağlanma yetenekleri
- komplemanı bağlama yeteneği
- IgG subgrup
- HLA ekspresyon seviyesi
- nakilden sonra kalıcılığı (Sıfırinci gün DSA ve HLA-DQ DSA sayısı ve yüksek MFI)



Heidelberg Algoritması'nın pretransplant risk tahmininin önemli bir bileşeni; **sCD30**

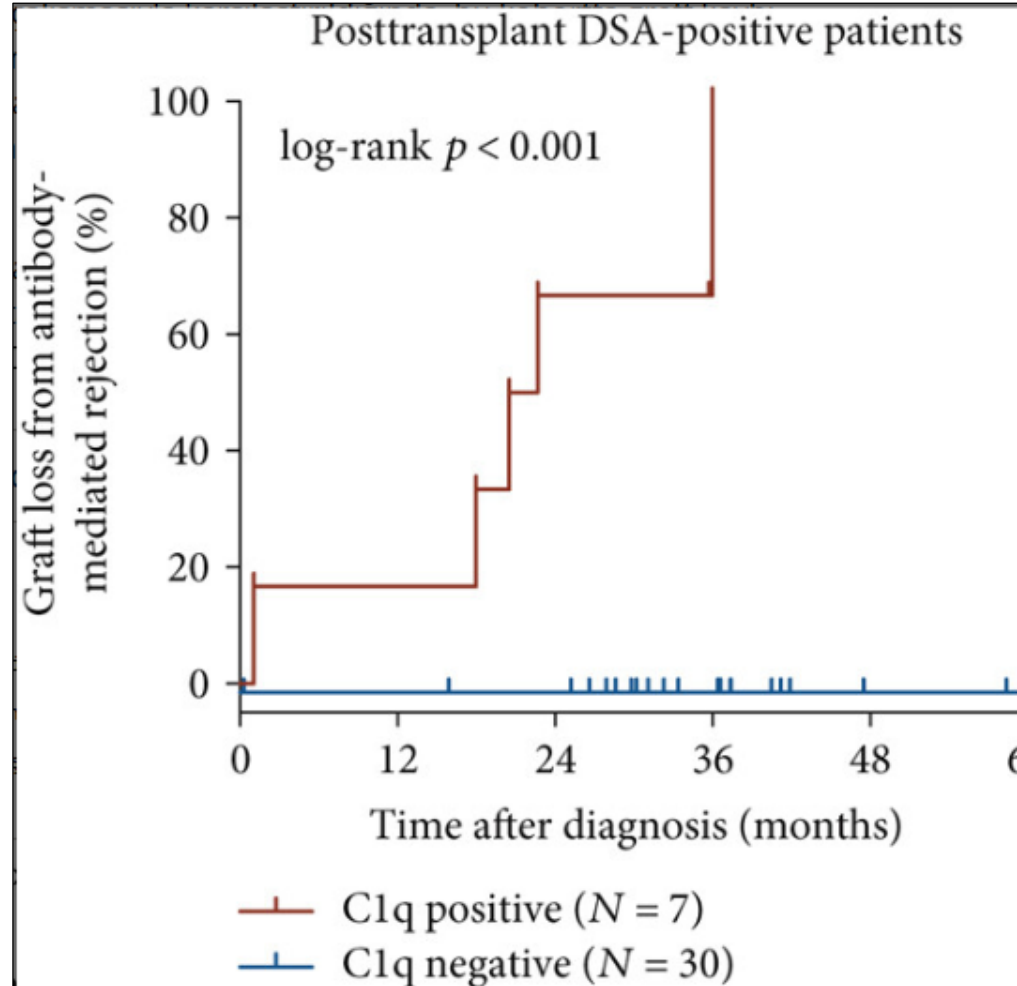


sCD30



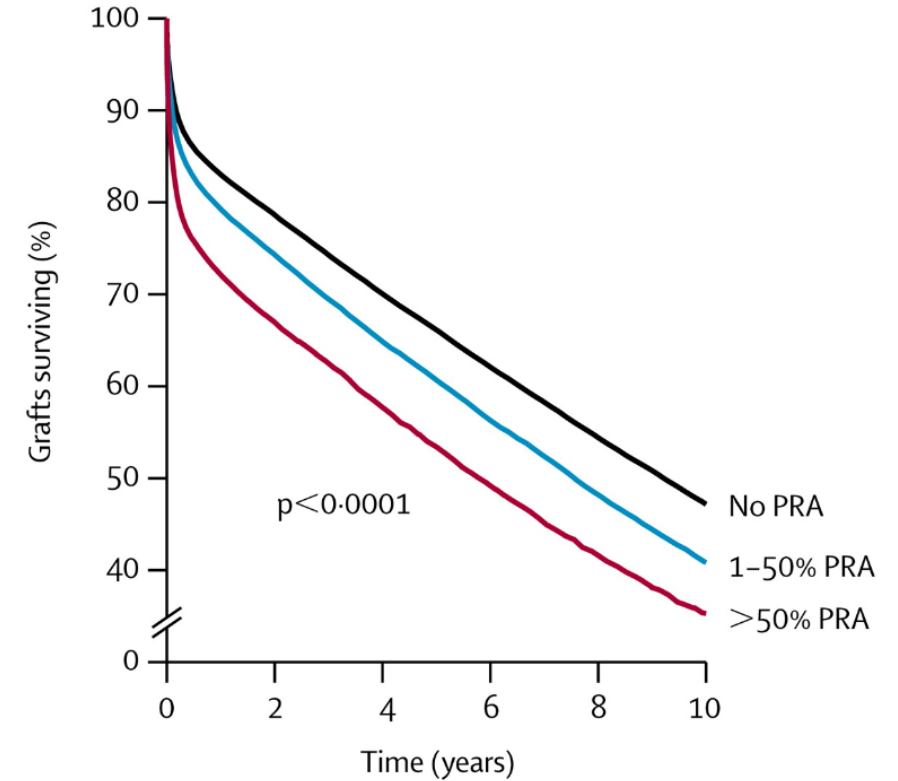
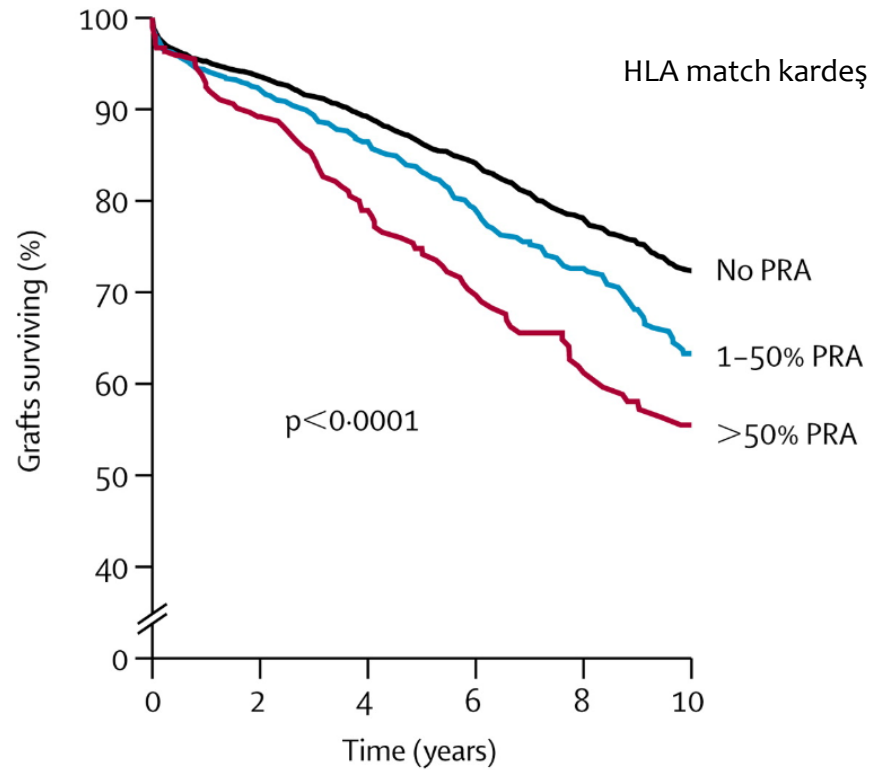


Kompleman Bağlayan DSA





Non-HLA Antikorları



Number of transplants

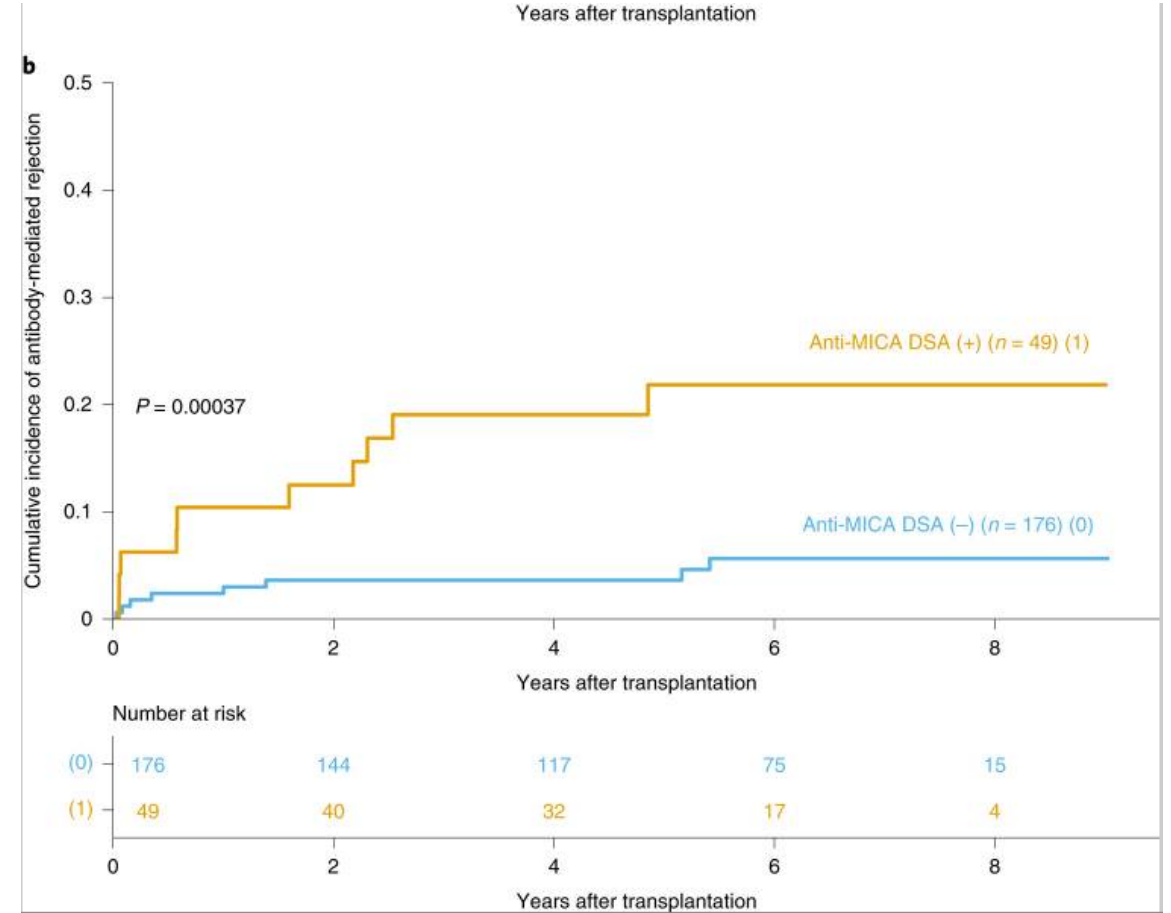
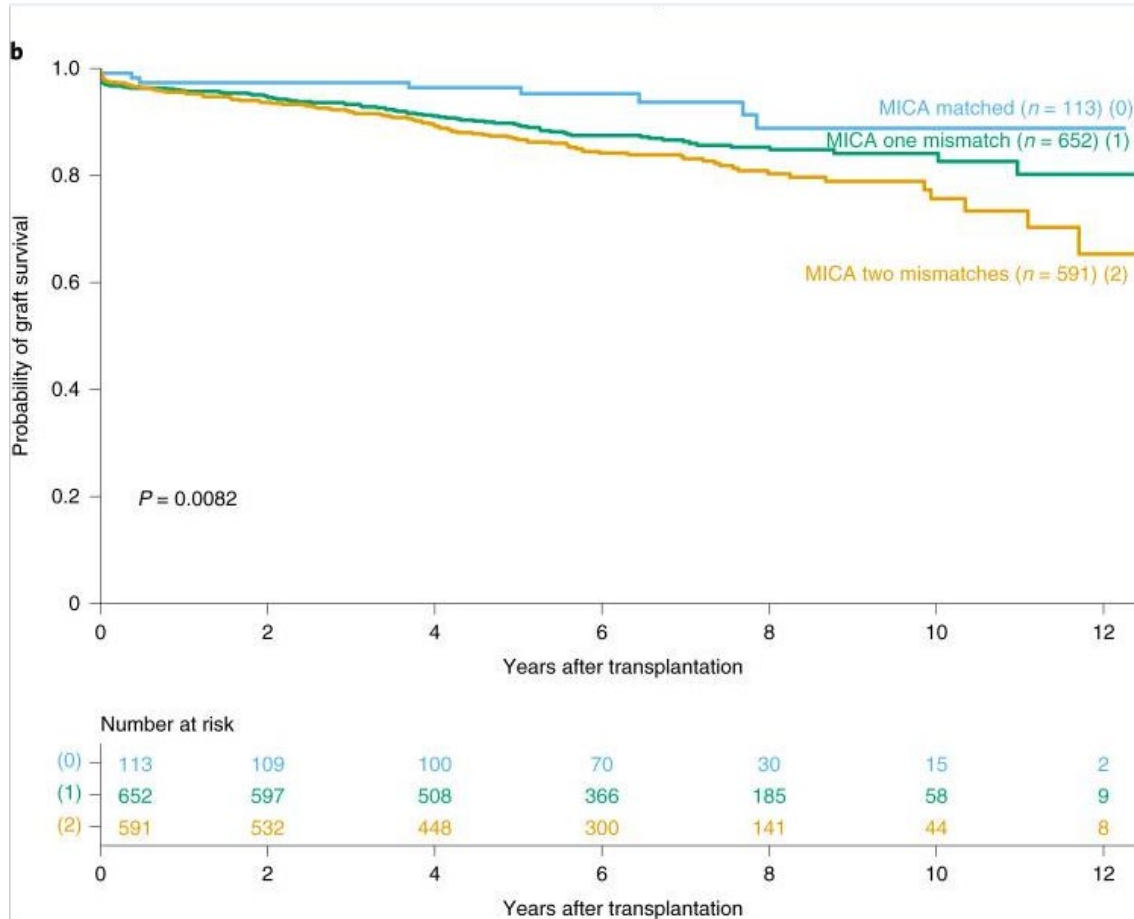
No PRA	3001	2495	1929	1418	989	687
1-50% PRA	803	647	514	362	249	158
>50% PRA	244	192	149	111	84	65

Number of transplants

No PRA	116562	83720	62516	44887	30819	20674
1-50% PRA	36314	25005	18402	12842	8590	5586
>50% PRA	7610	4712	3582	2579	1817	1242

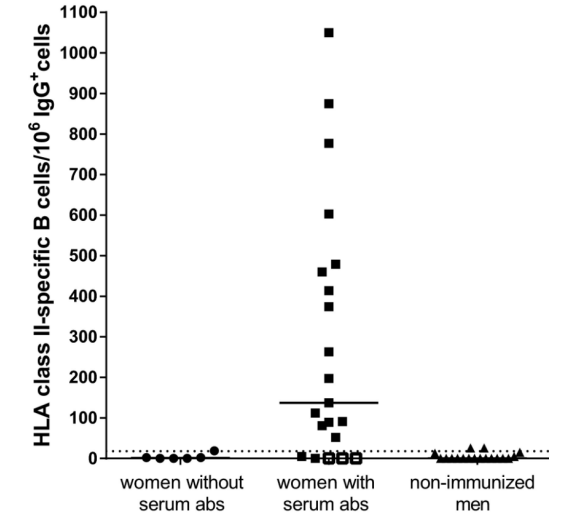
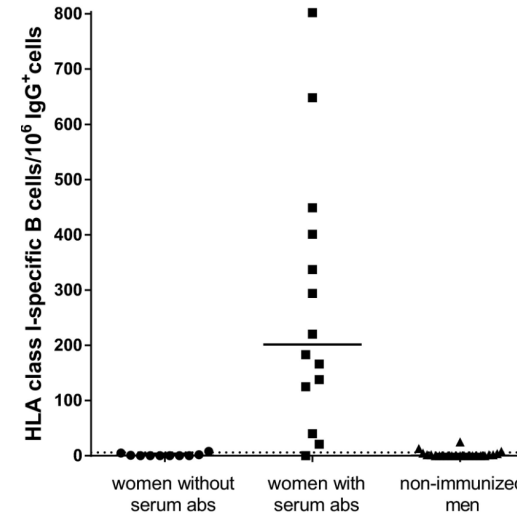
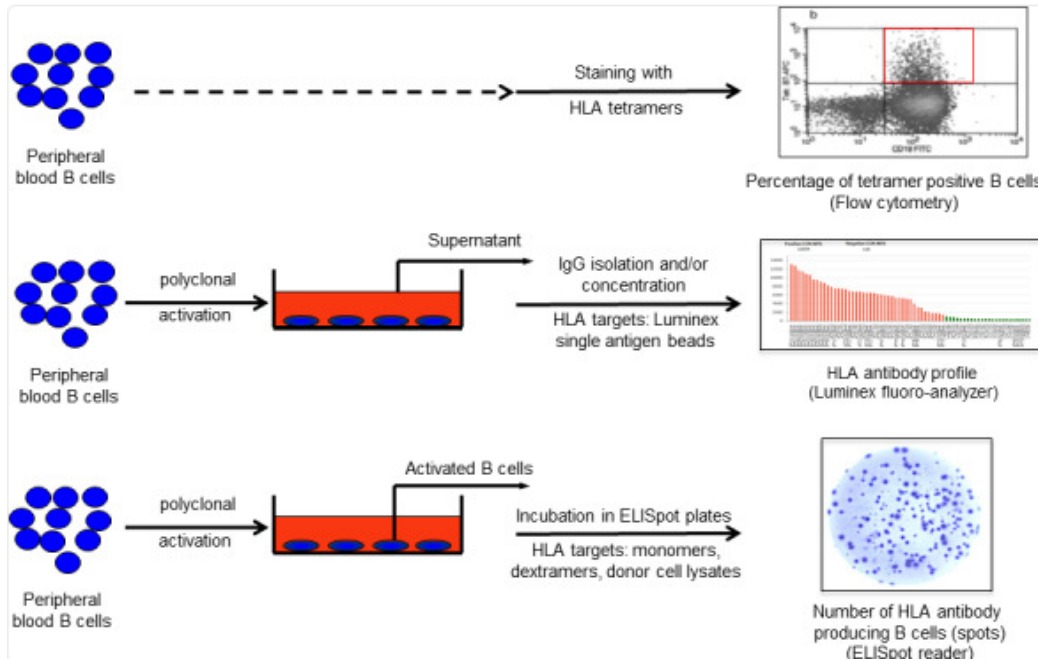


Major histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I zincir ilişkili A (MICA)



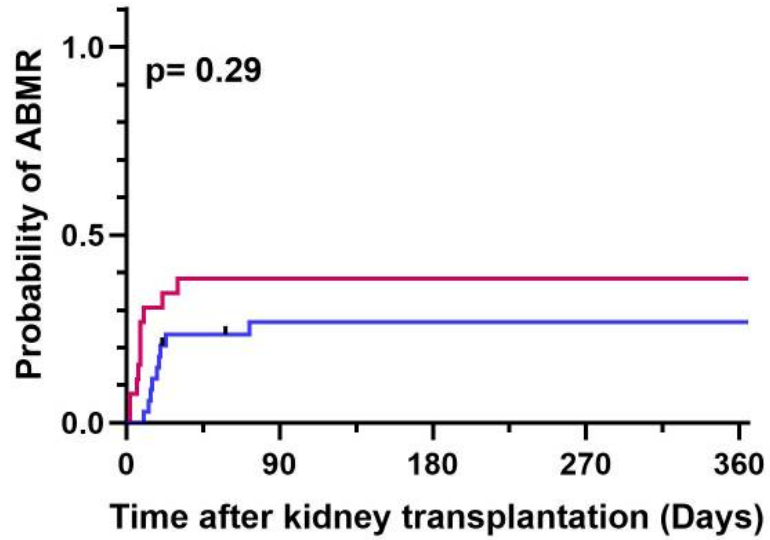


➤ Donöre özgü bellek B hücre analizleri

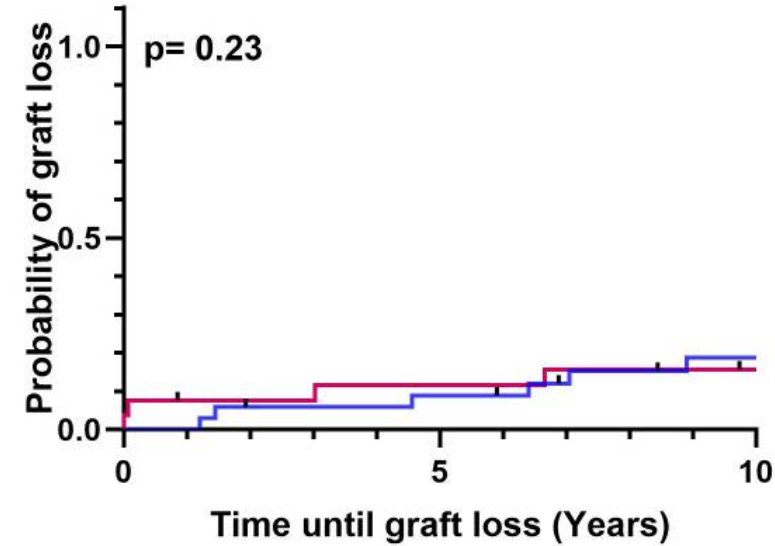




➤ Donöre özgü bellek B hücre antikoru (DSAm)



	0	90	180	270	360
Number of KTRs at risk					
DSAm positive	26	19	18	17	16
DSAm negative	34	33	27	25	23



	0	5	10
Number of KTRs at risk			
DSAm positive	26	21	20
DSAm negative	34	33	28



Diğer İmmünolojik Risk Faktörleri



- Kadavra donörden nakillerde immünolojik risk yüksek (IRI)
- Yaşlı veya marjinal donörler daha immünojenik (yüksek inflamasyon)
- Tedaviye uyumsuzluk
- Primer tanı



- Moleküler HLA mismatch skorları ((Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes (PIRCHE-II), HLA-Matchmaker, Amino Acid Mismatch Score and Electrostatic Mismatch Score 3D)) immünolojik riski sınıflandırmasına yardımcı olabilir, ancak hangi algoritmanın ve kesme noktasının kullanılacağı konusunda bir fikir birliği olmadan bilgileri klinik uygulamaya entegre etmek zordur
- DSA patojenitesi aydınlatmaya yönelik bilgiler sınırlıdır
- Anti-donör hücresel hafıza (T/B hücresi ELISpot testleri)'yi belirlemeye yönelik testleri valide etmek zordur ve klinik doğrulama yetersiz
- Non-HLA DSA gibi diğer immün testlerin daha fazla klinik doğrulaması gereklidir
- Doğal immün alloreaktiviteyi güvenilir şekilde ölçen rutin klinik testler eksiktir



Desensitizasyon Protokolü Uygulanan Hastalarda İmmünolojik Takip



NAKİL ÖNCESİ İMMÜNOGENETİK TESTLER			
CANLI NAKİL	İLK BAŞVURU	HASTA	3 LOKUS SSO TİPLENDİRME (HLA-A, -B, -DRB1)
			11 LOKUS NGS TİPLENDİRME (HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1)
			ANTI-HLA TARAMA (Class I/II)
			ANTI-HLA SINGLE ANTİGEN (Class I/II) Dilüsyon: 1:1 DSA (+) hastalara 1/8 serum dilüsyonu yapılır; MFI düşmesi \geq %25 desensitizasyon programına Gerileme istenen düzeyde değil ise kadavra ya da Çapraz Nakil Programı'na yönlendirir sCD30
		VERİCİ	3 LOKUS SSO TİPLENDİRME (HLA-A, -B, -DRB1)
			11 LOKUS NGS TİPLENDİRME (HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1)
	CROSSMATCH	CDC (Total \pm DTT/T/B, Otolog/Allojenik); Dilüsyon: 1:1; 1:2	
		FLOW (T/B, Otolog/Allojenik); Dilüsyon: 1:1; 1:2	
	DESENSİTİZASYON TEDAVİSİ SONRASI, NAKİL ÖNCESİ	HASTA	ANTI-HLA SINGLE ANTİGEN (Class I/II)
			CDC (Total \pm DTT/T/B, Otolog/Allojenik); Dilüsyon: 1:1; 1:2
FLOW (T/B, Otolog/Allojenik); Dilüsyon: 1:1; 1:2			



Riskli Hastalarda İmmünolojik Takip

			Başvuru	Pre-TX (5 PPH sonrası)	Pre-TX (Desensitizasyon uzarsa)	Post-Op 7. gün	Post-Op 1. Ay	Post-Op 3. Ay	Post-Op 6. Ay	Post-Op 1. Yıl	Endikasyon biyopsisi	Endikasyon biyopsisi	Endikasyon biyopsisi
CDC-XM			X	X	X								
T - FCXM			X	X	X								
B - FCXM			X	X	X								
DSA Class I & II (Tip ve MFI)			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C1q (Tip ve MFI)													
Non-HLA antikorlar	anti-MICA		X	X	X								
	anti-AT1R		X	X	X								
	ARHGDI B		X	X	X								
ddcfDNA													
ELISpot Testi			X										
sCD30			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

YÜKSEK RİSK

- Desensitizasyon Hastası
- Sınıf I ve II Antikor Pozitif
- Re-Tx
- Kocasından karısına/Çocuktan anneye nakil



Teşekkürler



QR kodunu okutarak
websitemizi ziyaret edebilirsiniz

