

HLA mismatching within or outside of cross-reactive groups (CREGs) is associated with similar outcomes after unrelated stem cell transplantation.

Wade JA, Hurley CK, Takemoto SK et al. *Blood* 2007; 109: 4064-4070

Úvod: U nepříbuzenských transplantací krvetvorných buněk (SCT) nejsou často k dispozici zcela HLA shodní nepříbuzní dárce a v těchto případech neexistuje jednoznačný konsenzus ve strategii výběru optimálního, pouze částečně shodného dárce. Některá transplantační centra zde preferují dárce, kteří jsou s pacientem neshodní v alelách (antigenech) patřících do stejných HLA-A a HLA-B zkříženě-reagujících antigenních skupin („cross-reactive groups“ – CREGs), před dárce, kteří jsou neshodní mimo CREGs. Vycházejí z teorie, že selekce HLA-A,-B neshodných dárce s větší antigenní podobností (sdílejících stejné „public“ epitopy, tj. „uvnitř“ CREGs), by mohla evokovat méně výraznou aloreakci a tedy znamenat tzv. přípustnou („permissivní“) neshodu. Nicméně studie zkoumající tuto problematiku jsou velmi limitované co do počtu pacientů a jejich výsledky jsou kontroverzní. Tato studie byla provedena k ověření hypotézy, že neshody HLA-A a -B antigenů uvnitř CREGs („minor“) mají menší negativní vliv na výsledek SCT než neshody mimo CREGs („major“) a to u pacientů transplantovaných s nepříbuzným dárce shodným v HLA-DRB1 alelách.

Metodika: Retrospektivní studie 2709 nepříbuzensky transplantovaných (BM i PBSC) z databáze NMDP (národní registr USA). Všechny páry byly retrospektivně DNA retypizovány na „high-resolution“ úrovni, výsledek zpětně konvertován na sérologické ekvivalenty. HLA-A nebo -B neshoda byla definována buď jako „major“ zahrnovala-li různé CREGs nebo jako „minor“ byla-li „uvnitř“ jedné CREGs. Bylo provedeno srovnání HLA-A,-B,-DRB1 shodných a HLA-A nebo -B neshodných. Zde pak zvlášť srovnávány *major (non-CREG)* a *minor (CREG)* HLA-A/-B neshody. S ohledem na velké množství srovnávaných parametrů byly za statisticky signifikantní považovány pouze hodnoty $P < .01$.

Výsledky: Z celého souboru bylo 396 párů (15 %) s 1 neshodou v HLA-A nebo -B alelách, ale jinak shodných. Výsledky multivariantační regresní analýzy pro celkové přežití a aGVHD gr.III-IV shrnuje tabulka. Jak patrné, nebyl rozdíl mezi „minor“ a „major“ neshodami, signifikantní rozdíl byl zaznamenán pouze mezi plně shodnými a neshodnými bez ohledu na typ neshody. Univariantační analýza neprokázala též rozdíl mezi „minor“ a „major“ neshodami pokud jde o engraftment (85% vs. 82 %, $p=.67$) a cGVHD (39% vs. 40 %, $p=.44$).

Faktor	RR (95 % CI)	p	Příznivé („favorable“)
Gr. III-IV aGVHD*			
HLA-A, HLA-B shoda	1.00	NA	NA
Minor neshoda	1.52 (1,21-1,91)	.001	Shoda
Major neshoda	1.45 (1,21-1,91)	.005	Shoda
Minor vs. Major	1.04 (0,76-1,43)	.784	Žádné
Celkové přežití**			
HLA-A, HLA-B shoda	1.00		NA
Minor neshoda	1.51 (1,23-1,86)	<.001	Shoda
Major neshoda	1.40 (1,19-1,64)	<.001	Shoda
Minor vs. Major	1.08 (0,85-1,37)	.525	Žádné

*model stratifikovaný dle nemoci, T-deplece a roku tx. Adjustováno pro typ conditioningu a zdroj buněk

**Stratifikováno dle věku pacienta a shody pohlaví. Adjustováno pro D-R CMV status, Karnofsky skóre v době tx, nemoc a stav nemoci.

Interpretace a závěry: Pro výsledek nepříbuzenské SCT je zásadní úplná HLA-shoda. Jakákoliv izolovaná neshoda v HLA-A nebo HLA-B sérologické determinantě (antigenu) signifikantně zhoršuje výsledek SCT a to bez ohledu na to, jsou-li neshodné antigeny příjemce-dárce ze stejné CREGs či patří-li do různých CREGs. Neshoda mezi dárce a příjemcem v antigenech stejné CREG skupiny tedy nelze považovat za „přípustnější“ neshodu než neshodu mimo CREG a každou neshodu v HLA-A nebo HLA-B je nutno považovat za stejně významnou. Proto u pacientů s nedostupností kompletně HLA shodného dárce můžeme částečně HLA-A/-B neshodné dárce selektovat především dle ostatních non-HLA parametrů (věk, pohlaví, CMV status) a nemusíme výběr limitovat shodou/neshodou ve zkříženě reagujících antigenech (CREGs).

Zpracoval: MUDr. Pavel Jindra, Český Národní Registr Dárců Dřené & Hematologicko-Onkologické oddělení FN Plzeň