

Analiza występowania oraz wpływu przeciwciał anti-HLA u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych od częściowo niezgodnych w układzie HLA dawców niespokrewnionych

Analysis and influence of anti-HLA antibodies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-mismatched unrelated donors

Anna Kocłęga¹, Mirosław Markiewicz¹, Urszula Siekiera², Alicja Dobrowolska², Monika Dzierżak-Mietła¹, Sylwia Mizia³, Patrycja Zielińska¹, Małgorzata Kopera¹, Sławomira Kyrzc-Krzemień¹

STRESZCZENIE

Przeciwciała skierowane przeciw głównemu układowi zgodności tkankowej są istotnym czynnikiem odpowiedzialnym za odrzucenie przeszczepu w przypadku transplantacji narządów litych. Ich wpływ na wyniki allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, szczególnie od dawcy niezgodnego w układzie HLA, nie został dotychczas poznany. Wobec wzrastającej liczby allotransplantacji komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych nie w pełni zgodnych w układzie HLA, zaistniała potrzeba zbadania występowania oraz wpływu przeciwciał anti-HLA na wyniki procedury przeszczepowej. Celem naszej pracy było zbadanie występowania, swoistości oraz wpływu przeciwciał anti-HLA na wyniki przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych nie w pełni zgodnych w układzie HLA z biorcą przeszczepu. Do badania włączono 30 pacjentów poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku SUM w Katowicach w latach 2001–2007. Przeciwciała anti-HLA były wykrywane przy użyciu techniki DynaChip w surowicach pobranych od chorych w różnym czasie od przeprowadzonej procedury przeszczepowej. Technika DynaChip łączy w sobie zmodyfikowaną metodę ELISA z techniką microchipów wykorzystującą rozpuszczalne, oczyszczone glikoproteiny HLA zarówno klasy I, jak i II, opłaszczone na powierzchni studzienek. Wstępne obserwacje wskazują, że po allotransplantacji są wytwarzane przeciwciała skierowane przeciw głównemu układowi zgodności tkankowej i mogą one mieć potencjalny wpływ na wyniki procedury transplantacyjnej.

Słowa kluczowe: przeciwciała anti-HLA, allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych, dawca niespokrewniony niezgodny w układzie HLA

SUMMARY

Antibodies against human leukocyte antigen (anti-HLA Abs) are important factors responsible for graft rejection in solid organ transplantation, but their role in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is unknown. As the number of patients who are treated with HLA-mismatched HSCT (including cord blood, haploidentical and unrelated HSCTs) constantly increases, the presence and influence of anti-HLA antibodies on the HSCT outcome is unknown. Thus we have examined incidence and influence of anti-HLA antibodies on outcomes of allo-HSCT from HLA-mismatched unrelated donors. Abs were identified in sera collected from 30 recipients. We have used automated DynaChip assay which uses microchips bearing purified class I and II HLA antigens for detection of anti-HLA Abs. The preliminary results indicate that anti-HLA Abs appear post transplant in mismatched allo-HSCT recipients and may be potentially responsible for the occurrence of post-transplant complications.

Key words: Anti-HLA antibodies, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), HLA-mismatch unrelated donor

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 21.05.2012
Zaakceptowano: 26.08.2012

¹ Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
SUM w Katowicach

Kierownik:
prof. dr hab. n. med. Sławomira Kyrzc-Krzemień

² Pracownia Immunogenetyki Układu HLA Regionalnego
Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa
w Katowicach

³ Dolnośląskie Centrum Transplantacji Komórkowych
we Wrocławiu

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu.

Adres do korespondencji:
Anna Kocłęga
Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku
ul. Dąbrowskiego 25
40-032 Katowice
email: annakkoc@wp.pl

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (4): 349–354

Wstęp

Przeszczepianie komórek krwiotwórczych jest szeroko stosowaną metodą leczenia wielu ciężkich, wrodzonych oraz nabytych zaburzeń hematopoezy, a także licznych nowotworów układu krwiotwórczego. Transplantacja allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) należy jednocześnie do największych ingerencji człowieka w żywy organizm, zwłaszcza w przypadku przeszczepienia od dawcy częściowo

niezgodnego w układzie zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigens*) [1]. Warunkiem podjęcia leczenia przeszczepowego jest znalezienie dawcy zgodnego w układzie HLA. Zgodność ta jest determinowana przez geny głównego układu zgodności tkankowej. W przypadku dawcy niespokrewnionego przy doborze pary dawca–biorca wymagana jest zgodność w przynajmniej 8 spośród 10 badanych genów HLA.

U chorych po allo-HSCT antygeny HLA, będąc same przedmiotem rozpoznania, są odpowiedzialne

Tabela I. Dane demograficzne grupy (n=30)

Table I. Patients characteristics (n=30)

Wiek (lata)		Mediana (zakres)		
Biorca		37 (13–54)		
Dawca		35 (20–52)		
Czas od rozpoznania do przeszczepu (lata)		1,57 (0,31–5,29)		
		n	%	
Płeć	Dawca	M	17	56,6
		K	13	43,4
	Biorca	M	19	63,4
		K	11	36,6
	Dawca/Biorca	M/M	12	40
		K/K	5	23,3
		M/K	7	16,7
	K/M	6	20	
Nie zgodność w układzie HLA	Antygen A	0	0	
	Antygen B	0	0	
	Antygen C	16	53,3	
	Antygen DRB1	0	0	
	Antygen DQB1	3	10	
	Allel A	1	3,3	
	Allel B	4	13,3	
	Allel C	2	6,6	
	Allel DRB1	0	0	
	Allel DQB1	3	10	
	Allel B+ Antygen C	1	3,3	
Rozpoznanie	ALL	4	13,4	
	AML	7	23,4	
	CML	17	56,6	
	SAA	2	6,6	
Przygotowanie do przeszczepienia		n	%	
Chemioterapia	Busulfan + Cyklofosfamid	8	26,6	
	Treosulfan + Fludarabina	14	46,6	
	Cyklofosfamid	1	1,33	
	Treosulfan + Cyklofosfamid + Gemtuzumab ozogamycin	1	1,33	
	Treosulfan + Cyklofosfamid	1	1,33	
	TBI+ Cyklofosfamid	1	16,6	
Profilaktyka GVHD	Cyclosporyna+Metotrexat+ATG	13	43,3	
	Cyclosporyna+Metotrexat+Tymoglobulina	17	56,6	
Źródło komórek	Szpik kostny	17	56,6	
	Krew obwodowa	13	43,3	

za przebieg zarówno reakcji odrzucania przeszczepu, jak też reakcji przeszczep-przeciw-gospodarzowi (*graft versus host disease*; GVHD), gdyż nieidentyczne antygeny HLA rozpoznawane są przez odpowiedzialne za te reakcje limfocyty T cytotoksyczne [2]. W odpowiedzi immunologicznej inicjowanej przez obce cząsteczki HLA nie uczestniczy wyłącznie odpowiedź komórkowa, ale także może brać w niej udział odpowiedź humoralna poprzez formowanie swoistych przeciwciał, skierowanych przeciw niezgodnym antygenom HLA. Wpływ odpowiedzi humoralnej na losy przeszczepionej tkanki doskonale został poznany w przypadku przeszczepów narządowych w szczególności w transplantacji nerek, gdzie przy doborze dawcy również szczególną uwagę zwraca się na zgodność w układzie HLA (A, B, DR) [3,4]. Przeciwciała anty-HLA odgrywają kluczową rolę w nadoстрыm oraz ostrym przyspieszonym odrzucaniu przeszczepu nerki [5]. Przeciwciała anty-HLA mają również znaczenie w transfuzjologii klinicznej. Obecność przeciwciał anty-HLA u biorców koncentratu płytek krwi sprzyja oporności pacjenta na transfuzję, a z kolei obecność przeciwciał anty-HLA w preparatach krwiopochodnych może brać udział w patogenezie jednego z powikłań potransfuzyjnych, jakim jest ostra niewydolność płuc z obustronnymi naciekami wymagająca tlenoterapii (*transfusion related acute lung injury*; TRALI) [6].

Powstaje zatem nierozstrzygnięte do tej pory pytanie o wpływ przeciwciał anty-HLA na losy przeszczepu komórek krwiotwórczych – tym bardziej intrygujące, jeżeli weźmiemy pod uwagę ich niezwykle różnorodność, dzięki której są zdolne do rozpoznawania i wiązania milionów różnych antygenów, a także zdolność syntezy różnych klas przeciwciał o tej samej swoistości antygenowej [7]. Kolejnym ciekawym zjawiskiem jest występowanie tzw. grup krzyżowo-reaktywnych (*crossreactive groups of antigens*; CREG). Powstanie grup krzyżowo-reaktywnych jest spowodowane tym, że pojedynczy epitop budujący cząsteczkę HLA jest produktem kilku różnych antygenów MHC. Prowadzi to do syntezy przeciwciał skierowanych przeciw różnym antygenom HLA należącym do tej samej grupy [8]. Sugeruje się, że występowanie niezgodności antygenów HLA w obrębie tej samej grupy krzyżowo-reaktywnej jest mniej immunogenne niż występowanie niezgodności między antygenami należącymi do różnych CREG [8].

Materiał

Badaniu poddano 30 pacjentów, u których wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego nie w pełni zgodnego w układzie HLA (niezgodność antygenowa, alleliczna lub antygenowa i alleliczna) w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpitala Śląskiego Uniwer-

sytetu Medycznego w Katowicach w latach 2001–2007. Do badań pobierano od biorców przeszczepu próbki 10 ml krwi obwodowej w różnych odstępach czasu po przeszczepieniu, średnio 1009 (114–2156) dni. Dokładną charakterystykę grupy badanej przedstawiono w tabeli I. Następnie analizę pobranego materiału przeprowadzono w Pracowni Immunogenetyki Układu HLA Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Katowicach.

Metody

Do identyfikacji przeciwciał anty-HLA wykorzystana była metoda DynaChip, która łączy test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) z technologią mikroczipów. W skład systemu wchodzi mikroczipy DynaChip™ (zawierające szeroki panel antygenów HLA zarówno klasy I, jak i klasy II, opłaszczonych na powierzchni studzienek), robot do automatycznego przeprowadzania analizy, procesor oraz oprogramowanie umożliwiające automatyczną analizę wyników i automatyczne obliczanie PRA.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej przy użyciu testu χ^2 z poprawką Yatesa. Za istotne statystycznie uznawano wyniki przy poziomie istotności $p < 0,05$. Niezgodność w HLA pary dawca/biorca oraz swoistość wykrytych przeciwciał przedstawiono w tabeli II.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w dniu 06.02.2007 r. (Uchwała numer: NN-6501-14/07).

Wyniki

W badanej grupie 30 chorych u 17 (56,6%) zidentyfikowano przeciwciała anty-HLA. W 6 przypadkach były to przeciwciała do wielu swoistości. Natomiast u 13 (43,3%) badanych nie udało się zidentyfikować przeciwciał.

Ostra choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (aGVHD) wystąpiła u 14 osób (82%) z przeciwciałami i u 6 (46%) bez przeciwciał. Przewlekła choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi (cGVHD) wystąpiła u 10 osób (59%) z przeciwciałami i u 5 (38%) bez przeciwciał. Brak wszczepu (*graft failure*; GF) obserwowano u 1 (7,6%) pacjenta, u którego nie zidentyfikowano przeciwciał (u tego pacjenta w odstępie 2 miesięcy wykonano następną allotransplantację) oraz u 1 (5,8%) pacjenta ze zidentyfikowanymi przeciwciałami, który również został poddany następnej procedurze transplantacyjnej. W grupie 17 pacjentów z przeciwciałami 16 pacjentów (94%) osiągnęło pełny (100%) chimeryzm dawcy, ale u 8 (50%) z nich nastąpił spadek chimeryzmu (do minimum 25% dawcy).

Tabela II. Pary biorca/dawca macierzystych komórek krwiotwórczych oraz przeciwciała anty-HLA zidentyfikowane w odstępie czasowym od 115 do 2156 dni od przeszczepienia

Table II. Recipient/donor pairs and HLA-antibodies detected 115 to 2156 days after allo-HSCT

Lp	Biorca	Dawca	Niezgodność HLA	Przeciwciała anty-HLA
1	A0206, DPB1 0501	A0201, DPB1 0101	1 all A	B46
2	C0701	C0602	1 ant C	
3	B3503/33, C0202	B3501/15, C01	1 all, B, 1 ant C	
4	C1702	C0702	1 ant C	A1,A31,B8,B39,DR7,DQ2
5	C0501	C1203	1 ant C	Do wielu swoistości
6	DQB1 0501	DQB1 0504	1 all DQB1	
7	B1302	B1301	1 all B	Do wielu swoistości
8	C0102/05	C0303/11/12	1 ant C	B51
9	DQB1 0303/12	-	1 all DQB1	
10	C0701	C12	1 ant C	
11	-	C0304	1 ant C	A24,30,B13,B60,Cw6,Cw7
12	C1203	C0701	1 ant C	
13	C0303	C0102	1 ant C	DRB1*04, DQB1*03
14	C1203	C0701	1 ant C	DRB1*04
15	C0501	C0701	1 ant C	
16	C0702	C1703	1 ant C	Do wielu swoistości
17	B3508	B3501	1 all B	
18	DQB1 0303	DQB1 0202	1 ant DQB1	DRB1*04, DQB1*03
19	C 0102/07	C 0202	1 ant C	
20	C 0304	C 0303	1 all C	
21	C1203	C 0701	1 ant C	Do wielu swoistości
22	C0602	C 0304	1 ant C	
23	DQB1 0302	DQB1 0402	1 ant DQB1	B45
24	B 2705/13	B 2702	1 all B	
25	DQB1 0603	DQB1 0602	1 all DQB1	DR13
26	C 1203	C 1601	1 ant C	DRB1*07,DRB1*04,DRB1*09
27	B 2705	B 2702	1 all B	kl, I do wielu swoistości kl, II DR- do wielu swoistości m,in, DRB1*03 DRB1*07
28	DQB1 0303	DQB1 02	1 ant DQB1	B67
29	C0701 1203	C070i	1 all C	
30	C0303 1202	C0401 1202	1 ant C	Do wielu swoistości

1 osoba (5,8%) w ogóle nie osiągnęła pełnego chimerizmu dawcy (maksymalnie 80% dawcy). W grupie, w której nie udało się zidentyfikować przeciwciał, 13 osób (100%) osiągnęło pełny chimeryzm dawcy, natomiast u 4 osób (30%) obserwowano spadek chimerizmu dawcy (do minimum 58%). Do wznowy choroby podstawowej doszło u 3 osób (17%) w grupie z przeciwciałami oraz u 5 osób (38%) w grupie bez przeciwciał. W grupie, w której nie udało się zidentyfikować przeciwciał, 2 (15,3%) pacjentów zmarło. Natomiast w grupie z przeciwciałami zmarł 1 (5,8%) pacjent. Pomiędzy wyżej opisanymi zmiennymi nie stwierdzono statystycznie znamiennych zależności ($p > 0,05$). Jedynie w przypadku ostrej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (aGVHD) stwierdzono tendencję do wpływu obecności u chorych przeciwciał anty-HLA na występowanie aGVHD ($0,05 < p < 0,10$).

U jednego z badanych zidentyfikowano przeciwciała anty-HLA przeciwko niezgodnemu antygenowi biorcy przeszczepu (biorca: DQB1*0303, dawca: DQB1*0202, swoistość zidentyfikowanych przeciwciał: anty DQB1*03). Pacjent ten został poddany allotransplantacji z powodu ostrej białaczki szpikowej (AML-M4) w fazie CR2 z dodatnim wynikiem badania fluorymetrycznego choroby resztkowej (MRD) $> 0,1/100$ komórek jądrzastych). Pacjent ten osiągnął pełny (100%) chimeryzm dawcy i nie obserwowano u niego ani ostrej, ani przewlekłej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi, pozostaje on do chwili obecnej (ostatnia wizyta 01.02.2012 r.) pod kontrolą Poradni Transplantacji Szpiku.

Analizę wyników allo-HSCT w zależności od występowania przeciwciał anty-HLA badanych po allotransplantacji przedstawiono w tabeli III.

Tabela III. Porównanie wyników transplantacji u pacjentów z przeciwciałami anti-HLA oraz bez przeciwciał identyfikowanych po transplantacji

Table III. Outcomes of allo-HSCT in patients with or without anti-HLA antibodies detected post-transplant

	Przeciwciała anti-HLA po allotransplantacji		p-value (test χ^2 z poprawką Yatesa)
	obecne (n=17)	nieobecne (n=13)	
aGVHD	82% (14)	46% (6)	0,090
cGVHD	59% (10)	38% (5)	0,461
Ciężkie infekcje	29% (5)	38% (5)	0,896
100% chimeryzm dawcy	94% (16)	100% (13)	0,891
Utrata 100% chimeryzmu dawcy	50% (8)	30% (4)	0,599
Wznowa choroby podstawowej	17% (3)	38% (5)	0,389
Zgon	5,8% (1)	15,3% (2)	0,806

Omówienie

Do uczulenia antygenami HLA może dochodzić podczas ciąży (stopień uczulenia zwiększa się z każdą kolejną ciążą), w następstwie leczenia preparatami krwiopochodnymi lub w wyniku wcześniejszych transplantacji. Przeciwciała anti-HLA mogą więc występować w zdrowej populacji, jednak pacjenci z chorobami hematologicznymi są bardziej narażeni na styczność z obcymi antygenami HLA ze względu na liczne transfuzje preparatów krwiopochodnych [9]. Do wytworzenia swoistych przeciwciał anti-HLA dochodzi w około 33% przypadków [10]. Zbieg okoliczności może spowodować, że będą to przeciwciała wymierzone przeciwko niezgodnemu antygenowi lub allelowi układu HLA dawcy przeszczepu. Obecność takich swoistych przeciwciał anti-HLA u biorcy, jak też produkcja przeciwciał po przeszczepieniu przez przetrwałe komórki biorcy, może mieć wpływ na losy przeszczepu [10]. Spellman oraz Bray w retrospektywnym badaniu wykazali, że obecność specyficznych przeciwciał anti-HLA jest wyższa u niespokrewnionych biorców allogenicznych przeszczepów komórek krwiotwórczych, u których występowała niepełna zgodność w układzie HLA, co zostało powiązane z brakiem wszczepu [11]. Również u biorców krwi pępowinowej stwierdzono obecność swoistych przeciwciał anti-HLA, których obecność wiązała się ze wzrostem ryzyka braku wszczepu, wydłużeniem czasu potransplantacyjnej neutropenii, zwiększeniem ryzyka wczesnej śmiertelności oraz wznowy choroby podstawowej [12].

Istnienie swoistych przeciwciał już w momencie transplantacji stanowi odrębny problem kliniczny. Z drugiej jednak strony po uzyskaniu wszczepu komórek dawcy dochodzi do rekonstrukcji układu immunologicznego. Najwcześniej do +100 doby po przeszczepieniu dochodzi do regeneracji granulocytów, monocytów, makrofagów oraz komórek NK, natomiast limfocyty T oraz B podejmują swoją funkcję dopiero po kilku miesiącach, a nawet do roku po przeszczepieniu [13]. Najwcześniej w 6 miesięcy od

procedury przeszczepowej pacjenci mogą być poddawani szczepieniom ochronnym, gdyż dopiero wówczas ich układ odpornościowy może być zdolny do odpowiedzi immunologicznej. Intrygujące zatem jest pytanie, czy komórki dawcy produkują swoiste przeciwciała skierowane przeciw niezgodnemu HLA biorcy i jakie to może mieć implikacje kliniczne, czy wiąże się z obecnością powikłań lub czy potęguje efekt przeciwbiałaczkowy GVL (*graft versus leukemia*)?

W badaniach prospektywnych dotyczących przeszczepień narządowych zauważony został wpływ nie tylko przeciwciał istniejących już w momencie przeszczepienia, ale także przeciwciał skierowanych przeciwko biorcy, pojawiających się w okresie potransplantacyjnym, na funkcjonowanie przeszczepionego narządu. Przeciwciała skierowane przeciw antygenom HLA klasy II były znaczącym czynnikiem ryzyka wczesnego (<1 roku) odrzucania przeszczepu oraz przewlekłego odrzucania przeszczepu [14]. Specyficzne przeciwciała skierowane przeciw niezgodnym allelom HLA, wytwarzane po transplantacji, korelowały z immunologicznymi komplikacjami, włącznie z odrzucaniem przeszczepu. Wykazano również silną zależność między obecnością przeciwciał nieskierowanych przeciw niezgodnym allelom ani nienależących do grup krzyżowo-reaktywnych a odrzuceniem przeszczepionego narządu [15]. Odkrycia te stały się podstawą opracowania leczenia mającego na celu zahamowanie odrzucania przeszczepionego organu poprzez terapię immunoglobulinami lub zastosowanie zabiegu plazmaferezy [4].

Na modelach zwierzęcych (u myszy) wykazano udział odpowiedzi humoralnej w przewlekłej chorobie przeszczep-przeciwko-gospodarzowi, która jest jednym z istotnych czynników wnikających allo-HSCT. W przebiegu cGVHD dochodzi do zajęcia m.in. płuc (pod postacią zarostowego zapalenia oskrzelików – *bronchiolitis obliterans*) oraz wątroby. W preparatach histopatologicznych z tych narządów obserwowano w okolicy naczyń krwionośnych, przewodów żółciowych w wątrobie i wokół oskrzelików w płucach nacieki składające

się z limfocytów T (CD4+), limfocytów B (CD22+) oraz złogi immunoglobulin (IgG2b oraz IgG2c). Przeszczepienie komórek krwiotwórczych od myszy niezdolnych do produkcji immunoglobulin skutkowało mniejszą częstością występowania cGVHD, włącznie z zarostowym zapaleniem oskrzelików [16].

Przedstawione w niniejszej pracy badanie występowania i znaczenia przeciwciał anti-HLA wpisuje się w stale podejmowane próby znalezienia przyczyny niepowodzeń w przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych nie w pełni zgodnych w układzie HLA. Pogłębienie wiedzy dotyczącej patomechanizmów leżących u podłoża powikłania dawałoby szansę wdrożenia odpowiedniej procedury leczniczej i zapobiegawczej. W leczeniu zaburzeń związanych z występowaniem przeciwciał anti-HLA mogłyby znaleźć zastosowanie zabiegi plazmaferezy, podanie Rituximabu, transfuzje koncentratu krwinek płytkowych wykazujących ekspresję antygenów HLA, przeciwko którym w surowicy pacjenta obecne są przeciwciała, lub leczenie dużymi dawkami immunoglobulin [17]. W badanej przez nas grupie pacjentów poddanych procedurze transplantacyjnej udało nam się zidentyfikować przeciwciała skierowane przeciwko głównemu układowi zgodności tkankowej oraz określić ich swoistość. W obrębie badanej grupy nie stwierdziliśmy znamiennych statystycznie zależności występowania aGvHD, cGvHD, ciężkich infekcji, osiągnięcia 100% chimeryzmu dawcy bądź jego utraty, występowania wznowy choroby podstawowej lub zgonu między chorymi, u których przeciwciała były lub nie były obecne. Niewielka liczebność badanej grupy obejmującej łącznie 30 chorych mogła przyczynić się do niewykazania znamiennego wpływu wykrytych przeciwciał anti-HLA na przebieg przeszczepienia, dlatego badanie będzie kontynuowane.

Piśmiennictwo:

- Jędrzejczak WW. Inne ważne zagadnienia w hematologii. Transplantacja komórek krwiotwórczych jako metoda leczenia chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Wielka Interna. Hematologia. Red. Dmoszyńska A. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011:724-738.
- Markiewicz M. Wpływ doboru dawcy w układzie HLA oraz występowanie niezgodności słabych antygenów zgodności tkankowej na wyniki allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych, Rozprawa habilitacyjna, Śląska Akademia Medyczna Katowice 2007:1-101.
- Patel R, Terasaki PI. Significance of positive crossmatch in kidney transplantation. *N Engl J Med* 1969;280(14):735-739.
- Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG. et al. The impact of HLA-mismatches on the survival of first cadaveric kidney transplants. *New Engl J Med* 1994;331(12):765-770.
- Vasilescu ER, Ho EK, Colovani AI. et al. Alloantibodies and outcome of cadaver kidney allografts. *Human Immunology* 2006;67:597-604.
- Yoshihara S, Taniguchi K, Ogawa H, Saji H. The role of HLA antibodies in allogeneic SCT: is the type-and-screen strategy necessary not only for blood type but also for HLA? *Bone Marrow Transpl.* 2012;1-8.
- Rodey GE, Fuller TC. Public epitopes and the antigenic structure of HLA molecules. *Crit Rev Immunol* 1987;7(3):229-267.
- Laundy GJ, Bradley BA: The predictive value of epitope analysis in highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(8):1207-1213.
- Idica A, Sasaki N, Hardy S, Terasaki P. Unexpected frequencies of HLA antibody specificities present in sera of multitransfused patients. *Clin Transpl* 2006;139-159.
- Ciurea SO, Thall PF, Wang X. et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(22):5957-5964.
- Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S. et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704-2708.
- Corey C, Haesook TK, Lixian S. et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011;118:6691-6696.
- Toubert A. Immune reconstitution after allogeneic HSCT. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Red. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. The EBMT Handbook* 2012:235-245.
- Muller-Steinhardt M, Fricke L, Kirchner H, Hoyer J, Kluter H. Monitoring of anti-HLA class I and class II antibodies by flow cytometry in patients after first cadaveric kidney transplantation. *Clin Transplant* 2000;14(1):85-89.
- Pelletier RP, Hennessy PK, Adams PW, et al. Clinical significance of MHC-reactive alloantibodies that develop after kidney or kidney-pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2002;(2):134-141.
- Srinivasan M, Flynn R, Price A, et al. Donor B-cell alloantibody deposition and germinal center formation are required for the development of murine chronic GVHD and bronchiolitis obliterans. *Blood* 2012;119(6):1570-1580.
- Nordlander A, Uhlin M, Ringden O, Kumlien G, Hauzenberger D, Mattson J. Immune modulation to prevent antibody-mediated rejection after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Immunology* 2011;(25):153-158.