

## ANALISI DELL' "eplet mismatches" NEL TRAPIANTO DI RENE: KTA vs LDKT

S. Fornaciari<sup>1</sup>, M. Curcio<sup>1</sup>, C. Biagini<sup>1</sup>, F. Vistoli<sup>3</sup>, M.F. Egidi<sup>2</sup>, U. Boggi<sup>3</sup>, A. Mazzoni<sup>1</sup>, F. Salvadori, M.L. Mariotti<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Division of Transfusion Medicine and Transplant Biology, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy; <sup>2</sup>Nephrology, Transplants and Dialysis Unity, Pisa University Hospital, via Paradisa, 56126, Pisa, Italy; <sup>3</sup>Division of General and Transplant Surgery, University of Pisa, 56124, Pisa, Italy.

La presenza di DSA rappresenta una forte controindicazione al trapianto di rene ed è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza del "graft". Nella moderna era trapiantologica è necessario considerare che un paziente, soprattutto se giovane, potrebbe necessitare di più di un trapianto nel corso della sua vita. Di conseguenza uno stato di allo-immunizzazione, soprattutto se con elevato PRA (Panel Reactive Antibody), complica l'allocazione dell'organo con conseguenti tempi molto lunghi di permanenza in lista. Per tali ragioni, al fine di supportare la scelta della migliore coppia donatore/ricevente, si sta vagliando la possibilità dell'introduzione in ambito clinico di "tools" informatici come ad es. MatchMaker (1-3). Quest'ultimo si basa sul concetto di "eplet" che rappresenta dal punto di vista antigenico la porzione funzionale dell'"epitopo" (Fig.1). I vantaggi clinici dell'utilizzo del carico degli eplets-HLA al posto degli antigeni-HLA, nella fase di allocazione degli organi, rimangono tuttavia dibattuti. In un nostro precedente studio abbiamo osservato che l'utilizzo del carico degli "eplets" non fornisce informazioni aggiuntive, sul rischio della formazione di dnDSA, rispetto a quanto ottenuto dall'analisi degli antigeni-HLA (metodo classico). Partendo, quindi, dall'assunto che le informazioni immunologiche fornite dagli "eplets" e dagli "antigeni" sono pressoché equivalenti, questo lavoro si pone l'obiettivo di verificare se ci sono differenze tra la distribuzione del carico degli "eplets-mismatches" (EpMM) tra la popolazione dei pazienti trapiantati di rene da donatore deceduto (KTA) vs quelli da Donatore Vivente (LDKT) ponendo particolare attenzione ai pazienti che hanno sviluppato "de-novo DSA".

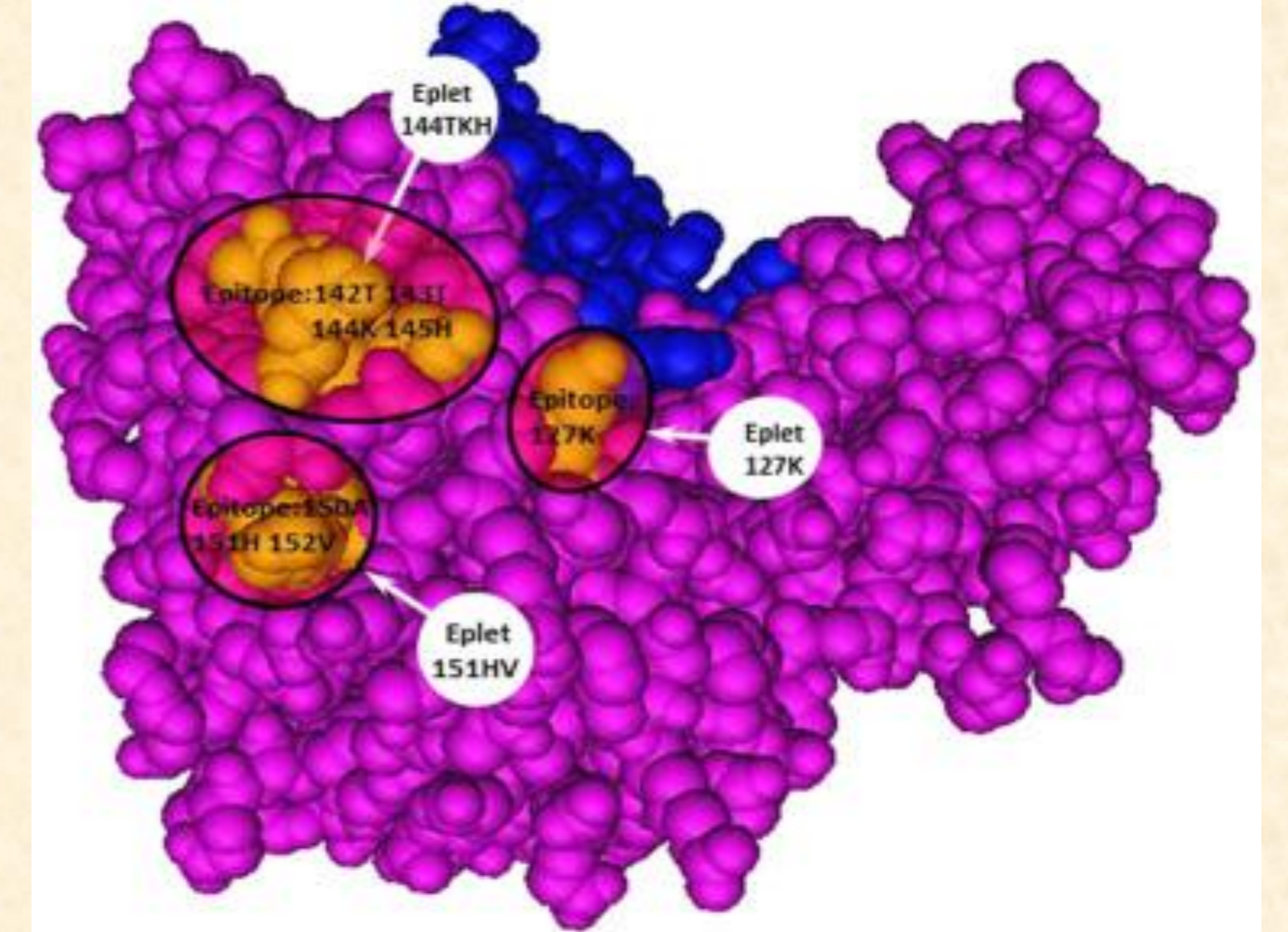


Figura.1 Rappresentazione schematica degli eplets su una molecola HLA di Classe II. Tratta dal lavoro di A. Lobashevsky et al; Transplant Immunology Volumes 43-44, August 2017, Pages 42-48

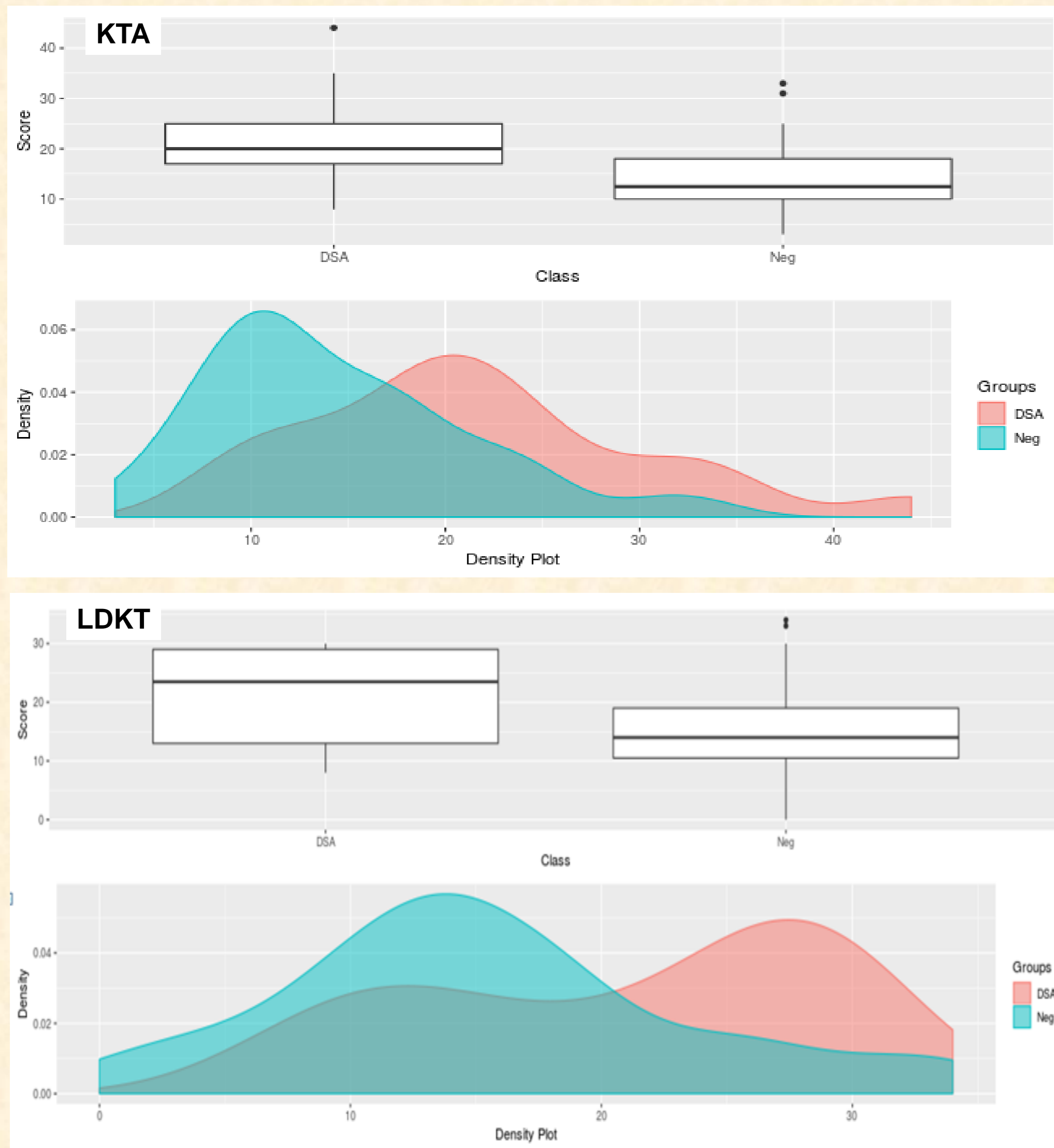


Figura. 2. Grafico di distribuzione del carico degli eplet-mismatches nelle due popolazioni (KTA e LDKT). Non sono evidenti differenze statisticamente significative nella distribuzione di densità fra le due popolazioni (Mann-Whitney test,  $p=0.992$ ).

### MATERIALE E METODI e RISULTATI

Nello studio sono stati arruolati 63 pazienti sottoposti a KTA e 55 a LDKT con follow-up medio di circa  $30 \pm 19.9$  mesi. Per la valutazione del EpMM è stato utilizzato l'algoritmo HLA-Matchmaker. I pazienti sono stati suddivisi in: KTA-Pos ( $n=21$ ; 33%) e LDKT-Pos ( $n=20$ ; 36,4%). Come mostrato nella Fig.2 i pazienti che sviluppano de-novo DSA presentano un carico di EpMM maggiore rispetto ai pazienti "Neg" (Mann-Whitney-U-test  $p<0.01$ ). Nessuna differenza statisticamente significativa nella distribuzione del carico degli EpMM, tra KTA-Neg vs LDKT-Neg e tra EpMM tra KTA-Pos vs LDKT-Pos, è stata trovata (Fig.3).

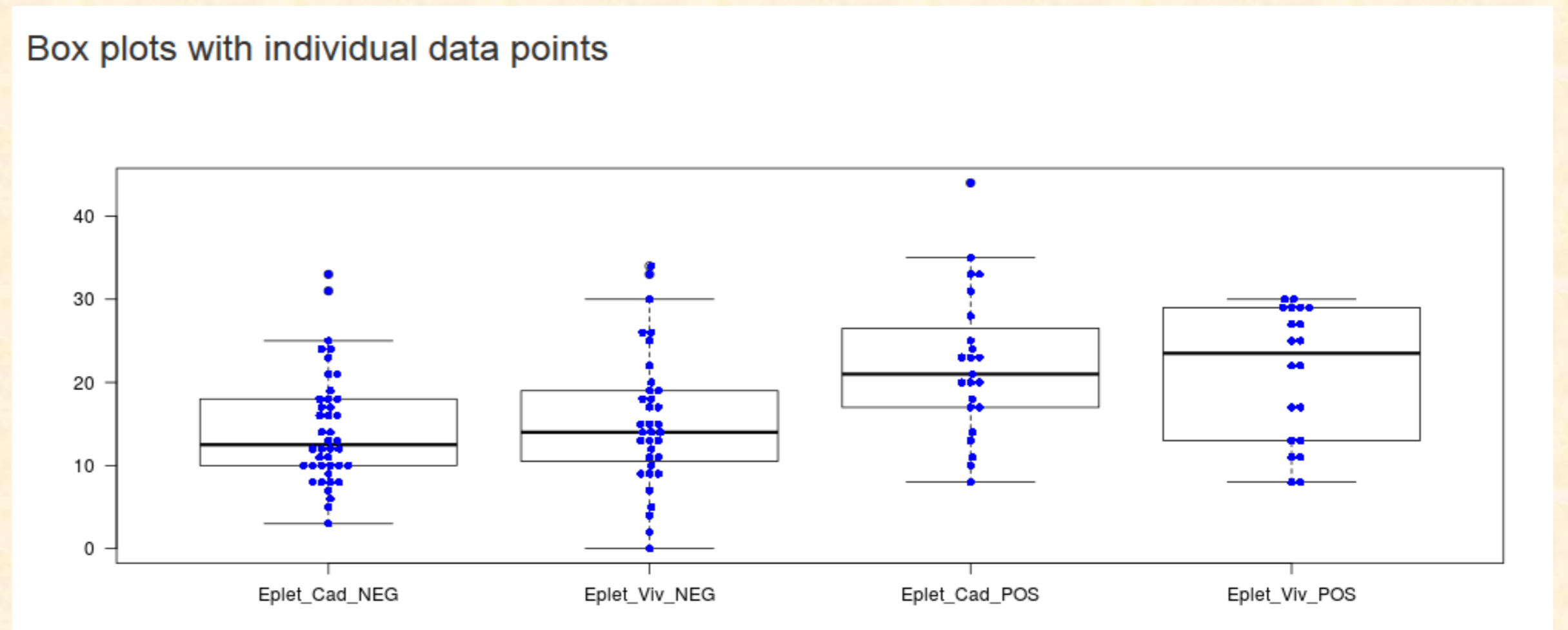


Figura.3 Rappresentazione statistica di box-plot dei quattro sottogruppi in esame. Sull'asse dell'ascisse sono riportate le popolazioni dei pazienti mentre sulle ordinate è riportato il carico degli EpMM. Non sono evidenti differenze statisticamente significative nella distribuzione di densità fra i sottogruppi Eplet\_Cad\_Neg vs Eplet\_Viv\_Neg e Eplet\_Cad\_Pos vs Eplet\_Viv\_Pos (Mann-Whitney test,  $p=0.992$ ).

### DISCUSSIONE

Tutti i pazienti arruolati nello studio possono essere considerati a basso rischio immunologico, in quanto al primo trapianto, e negativi allo studio pre-TX per la ricerca di anticorpi anti-HLA. I dati indicano che un maggior carico EpMM correla con lo sviluppo di dnDSA ( $p<0.01$ ). La principale variabile che differenzia le due popolazioni (KTA vs LDKT) è la modalità di allocazione dell'organo. Negli LDKT: a) non è previsto un punteggio conseguente al match-HLA, b) sono teoricamente assenti quei mediatori dell'infiammazione innescati dall'ischemia fredda. Nonostante alcune variabili differenzino le due popolazioni i nostri dati dimostrano che le sottopopolazioni KTA-Neg vs LDKT-Neg e KTA-Pos vs LDKT-Pos presentano una distribuzione praticamente sovrapponibile.

### Bibliografia

- 1-Duquesnoy RJ, Askar M. HLA-Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. V. Eplet matching for HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP. Hum Immunol 2007; 68:12-25
- 2-Duquesnoy RJ. Are We Ready for Epitope-Based HLA Matching in Clinical Organ Transplantation? Transplantation 2017; 101:1755-65.
- 3-Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. Transplantation 2007; 84:137-43.
- 4-Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. Transplantation 2011; 91:1103-9.
- 5-Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival. Am J Transplant 2015; 15:2197-202.
- 6-Dellion A, Girerd S, Duarte K, Girerd N, Schikowski J, Kessler M, Frimat L, Aarnink A. Which is the best predictor of de novo donor-specific antibodies in a cohort of non-sensitized first kidney transplantation: Antigenic, allelic, epitope, or physicochemical HLA mismatches? Clin Transplant. 2019 Apr;33