

บทบรรณาธิการ

Role of non-HLA antibody in kidney transplantation

ดวงตะวัน ธรรมานิชานนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การปลูกถ่ายไตเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย แม้ว่าในช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมาอัตราการรอดของไตที่ปลูกถ่าย (graft survival) ในระยะสั้นจะดีขึ้นมาก แต่ปัญหาภาวะสลัดไตจากแอนติบอดี (antibody-mediated rejection) ยังคงเป็นสาเหตุหลักของการเกิดสูญเสียไต (graft loss) และการทำงานของไตที่ลดลงในระยะยาว¹ สาเหตุส่วนใหญ่ของการสลัดไตจากแอนติบอดีคือ การที่ผู้รับไตมีแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA (human leukocyte antigen) ของผู้บริจาค (donor-specific HLA antibody, DSA) แต่อย่างไรก็ตามแอนติบอดีต่อแอนติเจนอื่นๆ ที่มีไม่ใช่ HLA (non-HLA antibody) ก็สามารถทำให้เกิดการสลัดไตได้ จากรายงานการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับไตจากพี่น้องที่มีแอนติเจน HLA ตรงกัน (HLA identical sibling)² และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมดวงตาที่ไม่มีแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาค³ มีกลุ่มผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เกิดภาวะสลัดไต บ่งถึงความสำคัญของ non-HLA antibody ในการเกิดภาวะสลัดไต ทั้งนี้ non-HLA antibody แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ

1) แอนติบอดีต่อแอนติเจนที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphic antigens) ซึ่งแอนติเจนของผู้ป่วยและผู้บริจาคมีความแตกต่างกัน แอนติเจนที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ Major histocompatibility complex (MHC) class I-related chain genes A (MICA)

2) แอนติบอดีต่อ self-antigen (autoantibody) ในภาวะปกติ autoantigen เหล่านี้ส่วนใหญ่ไม่มีการแสดงออก แต่เมื่อเกิดภาวะเนื้อเยื่อถูกทำลายเช่น ภาวะขาดเลือด (ischemia-reperfusion) หรือ การสลัดไตระยะปลูกถ่าย จะเป็นการกระตุ้นให้เกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ autoantigen เหล่านี้ขึ้น แอนติบอดีต่อแอนติเจนในกลุ่มนี้มีมากมาย เช่น แอนติบอดีต่อ angiotensin II type I receptor, endothelin type A receptor (ETAR), C-terminal laminin G motif (LG3, a fragment of perlecan), peroxisomal-trans-2-enoyl-coA-reductase (PECR), Rho GDP-dissociation inhibitor 2 (ARHGDI2), agrin, Lamin B1, BPI fold-containing family B member 1 (LPLUNC1) และ phospholipase A2 receptor เป็นต้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ non-HLA antibody ที่มีความสำคัญทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายอวัยวะและมีการศึกษาที่มีหลักฐานชัดเจนแสดงถึงความสัมพันธ์ต่อผลการปลูกถ่ายไต

แอนติบอดีต่อ MICA

MICA เป็นยีนที่มี polymorphism สูง ในปัจจุบันมีรายงานทั้งหมด 223 อัลลีล (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/stats.html>; release 3.41.0, July 2020) ส่วน MHC class I-related chain B (MICB) นั้นมีรายงาน 138 อัลลีลและยังไม่มีการศึกษาชัดเจนถึงความสำคัญของ MICB ต่อผลการปลูกถ่ายอวัยวะ⁴ แอนติเจน MICA สามารถกระตุ้นการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันให้เกิดการสร้างแอนติบอดี และเมื่อแอนติบอดีจับกับเป้าหมายสามารถกระตุ้นระบบ complement ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ได้ ดังแสดงให้เห็นจากการศึกษาเมื่อนำ mouse MICA monoclonal antibody และ human alloantibody ทำปฏิกิริยากับแอนติเจน MICA พบว่า สามารถกระตุ้นการเกิด complement-dependent cytotoxicity ได้⁵

MICA มีการแสดงออกบนเซลล์บางชนิดเท่านั้น ซึ่งแตกต่างจากการแสดงออกของแอนติเจน HLA class I การแสดงออกของแอนติเจน MIC พบบน endothelial cell, gastrointestinal tract, fibroblast, monocyte, keratinocyte และ dendritic cell⁶ นอกจากนี้ยังพบการแสดงออกของ MICA บนชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) และตับอ่อนด้วย⁷ เนื่องจาก MICA ไม่มีการแสดงออกบน lymphocyte และ immature dendritic cell^{8,9} จึงไม่สามารถตรวจหาแอนติบอดีต่อ MICA ด้วยการทดสอบความเข้ากันได้ก่อนปลูกถ่ายไต (lymphocyte crossmatching) ได้

จากการที่ MICA มีการแสดงออกบน endothelial cell จึงมีความเป็นไปได้สูงที่แอนติเจนนี้จะเป็เป้าหมายสำคัญของการเกิดภาวะสลัดไต การศึกษาที่แสดงถึงความสำคัญของแอนติบอดีต่อ MICA ในการปลูกถ่ายไตอาจแบ่งได้เป็น การศึกษาของแอนติบอดีที่มีก่อนการปลูกถ่ายไต (pretransplant MICA antibody) และแอนติบอดีที่พบภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยการศึกษาที่แสดงถึงความสำคัญของแอนติบอดีต่อ MICA ซึ่งมีอยู่ก่อนการปลูกถ่ายไตที่น่าสนใจคือ การศึกษาของ Zou และคณะ¹⁰ ซึ่งได้ศึกษาผู้ป่วย

1,910 ราย พบว่าผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อ MICA ก่อนการปลูกถ่ายไต มีอัตราการรอดของไต 1 ปีหลังการปลูกถ่าย (1-year graft survival) ร้อยละ 88.3 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติบอดีต่อ MICA ที่มีอัตราการรอดของไตร้อยละ 93.5 ($p = 0.01$) แต่ต่อมามีการรายงานที่ขัดแย้งกันโดยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อ MICA และกลุ่มที่ไม่มีแอนติบอดีต่อ MICA ทั้งสองกลุ่มมีอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายไม่แตกต่างกัน^{11,12}

สำหรับความสัมพันธ์ของแอนติบอดีต่อ MICA ที่พบภายหลังการปลูกถ่ายไตกับการเกิดการสลายไตนั้น ในการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยในระยะสั้น ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{12,13} แต่การศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยนาน 2-10 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไตพบว่า แอนติบอดีต่อ MICA ที่พบภายหลังการปลูกถ่ายไตมีความสัมพันธ์กับการเกิดการสลายไต¹⁴⁻¹⁶ อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างแอนติบอดีต่อ MICA ที่พบภายหลังการปลูกถ่ายไตกับอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากผลรายงานการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน^{13,15,17} เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาแอนติบอดีต่อ MICA ในระยะแรก (ก่อนปี ค.ศ. 2009) ยังไม่มีการตรวจว่าแอนติบอดีนั้นจำเพาะต่อแอนติเจน MICA ของผู้บริจาคหรือไม่ (MICA-donor specific antibody) จึงควรใช้วิจารณญาณในการวิเคราะห์ผลการศึกษา

นอกจากแอนติเจน MICA มีในรูปแบบโมเลกุลบนผิวเซลล์ (membrane bound form) ซึ่งสามารถกระตุ้น T cell และ B cell ได้แล้วนั้น MICA ยังมีรูปแบบเป็น soluble form^{18,19} ที่สามารถจับกับ receptor ของ natural killer cell (natural killer cell-activating receptor; NKG2D) ทำให้เกิดการทำลาย receptor-ligand complex และเกิดการยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันด้าน innate immunity ผ่านทาง NKG2D บน NK cell¹⁸ ซึ่งส่งผลให้สามารถลดการเกิดภาวะสลายไตด้วย (graft rejection) ได้ ดังการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะสลายหัวใจมีระดับ soluble MICA สูงกว่ากลุ่มที่เกิดภาวะสลายหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁰

นอกจากกลไกดังกล่าวแล้ว อีกกลไกที่น่าสนใจของ MICA ต่อผลการปลูกถ่ายอวัยวะ คือ การมี dimorphism ของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 129 ใน $\alpha 2$ domain ของ MICA โดยหากกรดอะมิโนตำแหน่งนี้เป็น methionine (MICA-129 met) จะเกิดการจับกับ NKG2D receptor ที่แข็งแรง แต่หากเป็น valine (MICA-129 val) ลักษณะการจับจะเป็นการจับแบบไม่แข็งแรง²¹ ซึ่งมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันในส่วน innate immunity ได้มีการศึกษาความ

สัมพันธ์ระหว่าง MICA-129 dimorphism ในหลากหลายโรค เช่น hepatocellular carcinoma²², psoriasis²³, acute graft versus host disease ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก²⁴ เป็นต้น ในปัจจุบันข้อมูลความสัมพันธ์ของ MICA ต่อระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะผ่านทางกลไกด้านนี้ยังไม่ชัดเจนเพียงพอที่จะสรุปได้ชัดเจน

แอนติบอดีต่อ angiotensin II type I receptor (anti-AT1R Ab)

Angiotensin type 1 receptor (AT1R) เป็น receptor ซึ่งแสดงออกบนผิวเซลล์ของ endothelial cell การจับกันระหว่าง angiotensin II และ AT1R มีบทบาทต่อการเกิด vasoconstriction, cell migration, protein synthesis, inflammation และ fibrosis²⁵ แอนติบอดีต่อ AT1R เป็น angiotensin II agonist ซึ่งหมายถึงมีการทำงานที่เลียนแบบ angiotensin II แอนติบอดีต่อ AT1R มีบทบาทในหลายโรคที่เกี่ยวข้องกับเส้นเลือดและความดันโลหิตสูง ได้แก่ per-eclampsia²⁶, malignant hypertension²⁷ และ systemic sclerosis²⁸

ความสำคัญของ anti-AT1R Ab ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีรายงานเป็นครั้งแรกเมื่อพบ anti-AT1R Ab ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการสลายไตและ malignant hypertension²⁵ ต่อมา มีหลายการศึกษายืนยันความสัมพันธ์ระหว่าง anti-AT1R ที่พบก่อนการปลูกถ่ายไต กับการสลายไต^{29,30} และการสูญเสียไตปลูกถ่าย³¹ ส่วนความสำคัญของ anti-AT1R ที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไตพบว่า anti-AT1R ที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไตมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตปลูกถ่าย³²

แอนติบอดีต่อ endothelin-1 type A receptor (anti-ETAR Ab)

ETAR เป็น receptor สำหรับ endothelin-1 ETAR มีการแสดงออกบนผิวเซลล์ของ endothelial cell การจับกันระหว่าง endothelin-1 และ ETAR ทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัว (vasoconstriction) จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมความดันโลหิต³³ นอกจากนี้ยังมีบทบาทด้านการกระตุ้นการอักเสบด้วย³⁴

แอนติบอดีต่อ ETAR เป็นหนึ่งใน non-HLA antibody ที่ได้รับความสนใจในการปลูกถ่ายไต เนื่องมาจากการศึกษาที่พบว่าแอนติบอดีต่อ ETAR ซึ่งตรวจพบก่อนการปลูกถ่ายไตสัมพันธ์กับการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ลดลง และการเกิด intimal arteritis ที่เพิ่มขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไต³⁵ และมีรายงานว่า แอนติบอดีต่อ ETAR สัมพันธ์กับความเสี่ยงสูงขึ้นในการสูญเสียไตปลูกถ่าย³⁶

แอนติบอดีต่อ Rho GDP-dissociation inhibitor 2 (ARHGDIB/RhoGDI2)

โปรตีน Rho GDP-dissociation inhibitor 2 (ARHGDI2) หรือ RhoGDI2 มีหน้าที่ยับยั้งการแยกตัวของ GDP จาก Rho guanosine triphosphate (RhoGTP) ase ดังนั้น RhoGDI2 จึงทำงานควบคุมเอนไซม์ RhoGTPase ส่งผลให้มีบทบาทในด้าน actin reorganization, vascular remodeling และการกระตุ้น lymphocyte ในไตปลูกถ่ายปกติ มีการแสดงออกของ ARHGDI2 ในระดับต่ำ แต่ในไตปลูกถ่ายที่มี acute tubular necrosis พบการแสดงออกของ ARHGDI2 บน endothelial cell ในระดับสูง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย และ non-HLA antibodies 14 ชนิด ในซีรัมผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายไตจำนวน 4,770 ราย พบว่า จาก non-HLA antibody 14 ชนิด มีเพียงแอนติบอดีต่อ ARHGDI2 ที่มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตปลูกถ่ายในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตาย³⁷ ซึ่งความสัมพันธ์นี้ได้รับการยืนยันจากอีกการศึกษาหนึ่งเช่นเดียวกัน³⁸

สรุป

ปัจจุบันความสำคัญของ non-HLA antibody ในการปลูกถ่ายไตได้รับความสนใจเพิ่มขึ้น มี non-HLA antibody จำนวนมากที่ได้รับการศึกษา แต่กลไกในการทำให้เกิดการสลายไตโดยแอนติบอดีเหล่านี้ยังไม่ทราบชัดเจน อย่างไรก็ตาม non-HLA antibody เหล่านี้อาจเป็นอีกปัจจัยที่ช่วยประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยซึ่งจะส่งผลให้การดูแลผู้ป่วยและอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Lamb KE, Lodi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: A critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11:450-62.
- Opelz G, Transp GOC. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies. *Lancet.* 2005;365:1570-6.
- Amico P, Honger G, Biemann D, Lutz D, Garzoni D, Steiger J, et al. Incidence and prediction of early antibody-mediated rejection due to non-human leukocyte antigen-antibodies. *Transplantation.* 2008;85:1557-63.
- Baranwal AK, Mehra NK. Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) molecules: Relevance in solid organ transplantation. *Front Immunol.* 2017;8:182.
- Zou YZ, Mirbaha F, Lazaro A, Zhang YZ, Lavingia B, Stastny P. MICA is a target for complement-dependent cytotoxicity with mouse monoclonal antibodies and human alloantibodies. *Hum Immunol.* 2002;63:30-9.
- Zwirner NW, Dole K, Stastny P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum Immunol.* 1999;60:323-30.
- Hankey KG, Drachenberg CB, Papadmitriou JC, Klassen DK, Philosophie B, Bartlett ST, et al. MIC expression in renal and pancreatic allografts. *Transplantation.* 2002;73:304-6.
- Jinushi M, Takehara T, Kanto T, Tatsumi T, Groh V, Spies T, et al. Critical role of MHC class I-related chain A and B expression on IFN-alpha-stimulated dendritic cells in NK cell activation: Impairment in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol.* 2003;170:1249-56.
- Moliner LL, Domaica CI, Fuertes MB, Girart MV, Rossi LE, Zwirner NW. Intracellular expression of MICA in activated CD4 T lymphocytes and protection from NK cell-mediated MICA-dependent cytotoxicity. *Hum Immunol.* 2006;67:170-82.
- Zou YZ, Stastny P, Susal C, Dohler B, Opelz G. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *New Engl J Med.* 2007;357:1293-300.
- Lemy A, Andrien M, Wissing KM, Ryhahi K, Vandersarren A, Racape J, et al. Major histocompatibility complex class 1 chain-related antigen A antibodies: Sensitizing events and impact on renal graft outcomes. *Transplantation.* 2010;90:168-74.
- Solgi G, Furst D, Mytilineos J, Pourmand G, Amirzargar AA. Clinical relevance of pre and post-transplant immune markers in kidney allograft recipients: Anti-HLA and MICA antibodies and serum levels of sCD30 and sMICA. *Transpl Immunol.* 2012;26:81-7.
- Lemy A, Andrien M, Lionet A, Labalette M, Noel C, Hiesse C, et al. Posttransplant major histocompatibility complex class I chain-related gene A antibodies and long-term graft outcomes in a multicenter cohort of 779 kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93:1258-64.
- Cox ST, Stephens HAF, Fernando R, Karasu A, Harber M, Howie AJ, et al. Major histocompatibility complex class I-related chain A allele mismatching, antibodies, and rejection in renal transplantation. *Hum Immunol.* 2011;72:827-34.
- Panigrahi A, Gupta N, Siddiqui JA, Margoob A, Bhowmik D, Guleria S, et al. Post transplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. *Hum Immunol.* 2007;68:362-7.
- Suarez-Alvarez B, Alonso-Arias R, Bravo-Mendoza C, Lopez-Vazquez A, Ortega T, Baltar JM, et al. Identification of epitopes and immunodominant regions on the MICA protein defined by alloantibodies from kidney transplant patients. *Transplantation.* 2009;88:S68-S77.
- Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant.* 2007;7:408-15.
- Groh V, Wu J, Yee C, Spies T. Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation. *Nature.* 2002;419(6908):734-8.

19. Salih HR, Rammensee HG, Steinle A. Cutting edge: Down-regulation of MICA on human tumors by proteolytic shedding. *J Immunol.* 2002;169:4098-102.
20. Suarez-Alvarez B, Lopez-Vazquez A, Diaz-Pena R, Diaz-Molina B, Blanco-Garcia RM, Alvarez-Lopez MR, et al. Post-transplant soluble MICA and MICA antibodies predict subsequent heart graft outcome. *Transpl Immunol.* 2006;17:43-6.
21. Li PW, Morris DL, Willcox BE, Steinle A, Spies T, Strong RK. Complex structure of the activating immunoreceptor NKG2D and its MHC class I-like ligand MICA. *Nat Immunol.* 2001;2:443-51.
22. Tong HV, Toan NL, Song LH, Bock CT, Kremsner PG, Velavan TP. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: functional roles of MICA variants. *J Viral Hepatitis.* 2013;20:687-98.
23. Pollock RA, Chandran V, Pellett FJ, Thavaneswaran A, Eder L, Barrett J, et al. The functional MICA-129 polymorphism is associated with skin but not joint manifestations of psoriatic disease independently of HLA-B and HLA-C. *Tissue Antigens.* 2013;82:43-7.
24. Isernhagen A, Malzahn D, Viktorova E, Elsner L, Monecke S, von Bonin F, et al. The MICA-129 dimorphism affects NKG2D signaling and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Embo Mol Med.* 2015;7:1480-502.
25. Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *New Engl J Med.* 2005;352:558-69.
26. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT(1) receptor. *J Clin Invest.* 1999;103:945-52.
27. Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: Preeclampsia and beyond. *Circ Res.* 2013;113:78-87.
28. Riemekasten G, Philippe A, Nather M, Slowinski T, Muller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:530-6.
29. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K, Kaminska D, Bartoszek D, Zabinska M, et al. The influence of non-HLA antibodies directed against angiotensin II type 1 receptor (AT1R) on early renal transplant outcomes. *Transpl Int.* 2014;27:1029-38.
30. Reinsmoen NL, Lai CH, Heidecke H, Haas M, Cao K, Ong G, et al. Anti-angiotensin type 1 receptor antibodies associated with antibody mediated rejection in donor HLA antibody negative patients. *Transplantation.* 2010;90:1473-7.
31. Giral M, Foucher Y, Dufay A, Van Huyen JPD, Renaudin K, Moreau A, et al. Pretransplant sensitization against angiotensin II type 1 receptor is a risk factor for acute rejection and graft loss. *Am J Transplant.* 2013;13:2567-76.
32. Taniguchi M, Rebellato LM, Cai J, Hopfield J, Briley KP, Haisch CE, et al. Higher risk of kidney graft failure in the presence of anti-angiotensin II type-1 receptor antibodies. *Am J Transplant.* 2013;13:2577-89.
33. Rautureau Y, Coelho SC, Fraulob-Aquino JC, Huo KG, Rehman A, Offermanns S, et al. Inducible human endothelin-1 overexpression in endothelium raises blood pressure via endothelin type A receptors. *Hypertension.* 2015;66:347-55.
34. Michielsen LA, van Zuilen AD, Krebber MM, Verhaar MC, Otten HG. Clinical value of non-HLA antibodies in kidney transplantation: Still an enigma? *Transplant Rev-Orlan.* 2016;30:195-202.
35. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K, Krajewska M, Mazanowska O, Kaminska D, et al. The impact of non-HLA antibodies directed against endothelin-1 type A receptors (ETAR) on early renal transplant outcomes. *Transpl Immunol.* 2014;30:24-9.
36. Banasik M, Boratynska M, Koscielska-Kasprzak K, Kaminska D, Zmonarski S, Mazanowska O, et al. Non-HLA antibodies: angiotensin II type 1 receptor (anti-AT1R) and endothelin-1 type A receptor (anti-ETAR) are associated with renal allograft injury and graft loss. *Transpl Proc.* 2014;46:2618-21.
37. Kamburova EG, Gruijters ML, Kardol-Hoefnagel T, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, et al. Antibodies against ARHGDI B are associated with long-term kidney graft loss. *Am J Transplant.* 2019;19:3335-44.
38. Senev A, Otten HG, Kamburova EG, Callemeyn J, Lerut E, Van Sandt V, et al. Antibodies against ARHGDI B and ARHGDI B gene expression associate with kidney allograft outcome. *Transplantation.* 2020;104:1462-71.