

บทบรรณาธิการ

Human Leukocyte Antigen Matching in Kidney Transplantation

ดวงตะวัน ธรรมานิชานนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ในการจัดสรรไตปลูกถ่ายจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต ปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการพิจารณาจัดสรรไต คือการเข้ากันได้ของแอนติเจน human leukocyte antigen (HLA) ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคไต (HLA matching) บทความนี้จะกล่าวถึง ความสำคัญของ HLA matching ต่ออัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย (allograft survival) ต่อการได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนของบุคคลอื่น (allo-sensitization) และต่อการสร้างแอนติบอดีจำเพาะต่อแอนติเจนของผู้บริจาคซึ่งเกิดขึ้นใหม่หลังปลูกถ่ายไต (de novo donor-specific antibody; dnDSA) ความสำคัญของแอนติเจน HLA-C matching (ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ได้นำมาใช้ในการพิจารณาการจัดสรรไต) ต่อการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย และระดับความละเอียดของแอนติเจน HLA เพื่อใช้ในการพิจารณา HLA matching

HLA matching ต่อผลการปลูกถ่ายไต

ความสำคัญของ HLA matching ต่ออัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายนั้นได้มีการศึกษามาก่อนแล้ว¹ แต่เนื่องจากต่อมาได้มีการพัฒนาภาคภูมิคุ้มกันและการบริหารจัดการผู้ป่วยได้ดีขึ้น จึงได้เกิดคำถามว่า HLA matching ระหว่างผู้รับและผู้บริจาคไตยังมีความสำคัญอยู่หรือไม่ในปัจจุบัน จากการศึกษาโดย Collaborative Transplant Study (CTS)² ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจำนวน 135,970 ราย และได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยซึ่งปลูกถ่ายไตในช่วงปี ค.ศ. 1985-1994 และกลุ่มผู้ป่วยซึ่งปลูกถ่ายไตในช่วงปี ค.ศ. 1995-2004 พบว่าจำนวนของแอนติเจน HLA ที่แตกต่างกันระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคไต (HLA mismatch) ที่เพิ่มขึ้น ส่งผลให้อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แสดงให้เห็นว่า HLA matching ยังคงเป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายไต และสนับสนุนว่าการพิจารณาการจัดสรรไต ควรต้องคำนึงถึง HLA matching ระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคไตด้วย

HLA matching ต่อการได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนของบุคคลอื่น และการสร้าง dnDSA

ความแตกต่างของแอนติเจน HLA ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคไต นอกจากจะมีผลทำให้อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายลดลงแล้ว ผลกระทบที่สำคัญอีกหนึ่งอย่างคือ ผู้ป่วยจะได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนของบุคคลอื่นมากขึ้น³ ซึ่งจะส่งผลเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้าคิวรอรับไตปลูกถ่ายอีกครั้ง ผู้ป่วยจะมีค่า panel reactive antibody (PRA) เพิ่มขึ้น⁴ ซึ่งค่า PRA ที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด acute rejection และการสูญเสียไต (graft loss) ในการปลูกถ่ายไตครั้งถัดไป และที่สำคัญคือผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนของบุคคลอื่นหลังจากการได้รับไตปลูกถ่ายครั้งแรกที่มีแอนติเจน HLA ซึ่งแตกต่างกัน จะมึระยะเวลารอดของไตปลูกถ่ายนานขึ้น และมีโอกาสที่จะได้รับการปลูกถ่ายไตน้อยลงเมื่อเข้าคิวรอรับไตครั้งใหม่⁵

จากการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตซึ่งไม่มีแอนติบอดีจำเพาะต่อผู้บริจาค (donor-specific antibody; DSA) ก่อนปลูกถ่ายไตพบว่า 15% ของผู้ป่วย ตรวจพบ dnDSA ภายใน 4.5 ปีหลังการปลูกถ่ายไต และพบว่าความแตกต่างของ HLA-DRB1 ระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด dnDSA⁶ จากอีกการศึกษาหนึ่งโดย Everly และคณะ⁷ ก็ยืนยันในลักษณะเดียวกันว่า ในผู้ป่วยซึ่งไม่มี DSA ก่อนปลูกถ่ายไตและมี dnDSA เกิดขึ้นภายหลังปลูกถ่ายไต นอกจากปัจจัยในด้านการได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต และการมีอายุน้อยขณะได้รับการปลูกถ่ายไตแล้ว ความแตกต่างของ HLA-DQ ระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคก็เป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด dnDSA

HLA-C matching ต่ออัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย

ในการจัดสรรไตของผู้บริจาคที่เสียชีวิตโดยทั่วไปนั้น แอนติเจน HLA ที่นำมาใช้พิจารณาเพื่อให้คะแนนของ HLA matching ได้แก่ แอนติเจน HLA-A, HLA-B และ HLA-DR ในขณะที่แอนติเจน HLA-C นั้นโดยปกติไม่คำนึงถึง แต่เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA-C ของผู้บริจาคและเกิด rejection

หลังการปลูกถ่ายไต⁸⁻⁹ จึงนำมาสู่คำถามว่า HLA-C matching ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคมีผลต่อผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายอวัยวะหรือไม่ เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาถึงผล HLA-C matching ต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่ายโดย Collaborative Transplant Study (CTS)¹⁰ ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า PRA > 10% HLA-C mismatch ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคมิมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า PRA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10% นั้น HLA-C mismatch ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคไม่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่าย ($p = 0.75$) ผลที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งของการศึกษานี้คือ เมื่อวิเคราะห์ในระดับ epitope ของ HLA-C พบว่าความแตกต่างของ HLA-C epitope ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคบาง epitope มีผลกระทบต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่ายมากกว่าบาง epitope

HLA matching ในระดับอัลลีล (allele) ต่อการรอดของไตปลูกถ่าย

คำถามสำคัญที่ควรคำนึงในการพิจารณา HLA matching เมื่อทำการจัดสรรไต คือ การตรวจเนื้อเยื่อควรทำในระดับความละเอียดต่ำ (low resolution) หรือระดับความละเอียดสูง (high resolution) ในปัจจุบันนี้การจัดสรรไตโดยสหราชอาณาจักรในประเทศไทย และการจัดสรรไตโดย Eurotransplant ในบางประเทศของทวีปยุโรป พิจารณาโดยดูความแตกต่างที่ตำแหน่ง HLA-A, HLA-B และ HLA-DR ในระดับความละเอียดต่ำ ซึ่งอยู่บนสมมติฐานว่า ความแตกต่างในระดับอัลลีลระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคไม่ส่งผลให้เกิดอาการแสดงการต้านทานไตปลูกถ่ายทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับยาคุมภูมิคุ้มกัน แต่อย่างไรก็ดี ในปี ค.ศ. 2013 Heinold และคณะ¹¹ ได้รายงานไว้ว่า ความแตกต่างในระดับอัลลีลของตำแหน่ง HLA-DRB1 ส่งผลต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่าย โดยคณะผู้วิจัยได้ศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 996 ราย และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งมีประวัติได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อน (retransplant patient) มีความแตกต่างในระดับอัลลีลของ HLA-DRB1*04 ส่งผลต่อการลดลงของอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 3.98, $p = 0.014$) แต่ความแตกต่างในระดับอัลลีลของ HLA-DRB1*04 ไม่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่ายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นครั้งแรก

HLA epitope matching

ปัจจุบันได้มีการเสนอแนวคิดใหม่สำหรับการพิจารณา HLA

matching โดยพิจารณาความเหมือนและความต่างกันของ HLA epitope ระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาค (HLA epitope matching)¹² โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่นิยมใช้สำหรับวิเคราะห์ HLA epitope matching มีชื่อเรียกว่า HLAMatchmaker ซึ่งสามารถบ่งชี้ถึงการตรงกันของ HLA ในระดับโครงสร้าง โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างของลำดับกรดอะมิโนที่มีความหลากหลาย (polymorphic amino acid sequences) ซึ่งอยู่บริเวณผิวของโมเลกุล HLA ในโครงสร้างสามมิติและเป็นตำแหน่งที่แอนติบอดีสามารถจับได้ หย่อมของตำแหน่งของกรดอะมิโนที่มีความหลากหลายนี้เรียกว่า eplet¹² จากข้อมูลการศึกษา eplet ของอัลลีล HLA ต่างๆ บ่งว่า บาง eplet มีความจำเพาะต่ออัลลีล HLA บางอัลลีล ในขณะที่บาง eplet ไม่ได้จำเพาะต่ออัลลีล HLA ใดอัลลีลหนึ่ง แต่ eplet นั้นๆ มีอยู่บนหลากหลายอัลลีล

หลักการพื้นฐานสำหรับการพิจารณา HLA epitope matching คือ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถรู้จักและสร้างแอนติบอดีต่อ HLA epitope ที่ไม่ใช่ของตนเอง ในขณะที่เดียวกันระบบภูมิคุ้มกันจะไม่สนใจ HLA epitope ของตนเอง เมื่อผู้บริจาคมี HLA epitope ที่แตกต่างไปจาก HLA epitope ของผู้รับบริจาค ซึ่งหมายความว่าเกิด HLA mismatch อวัยวะที่ปลูกถ่ายจะสามารถกระตุ้นให้ผู้รับบริจาคเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ epitope ที่แตกต่างกันได้ แต่หากว่าผู้บริจาคแม้จะมีแอนติเจน HLA ที่ไม่ตรงกับผู้ป่วย แต่เมื่อพิจารณา HLA epitope หรือ eplet แล้ว epitope ของแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคเป็น epitope ที่ใช้ร่วมกันกับแอนติเจน HLA ของผู้ป่วย เมื่อทำการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยจะไม่เกิดการสร้าง HLA antibody ต่อแอนติเจนที่ไม่ตรงกัน

จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง HLA class II epitope matching และการสร้าง class II dnDSA ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า จำนวนของ epitope mismatch ที่ตำแหน่ง HLA-DR และ HLA-DQ ระหว่างผู้ปลูกถ่ายและผู้บริจาคไต เป็นตัวทำนายการเกิด HLA-DR และ HLA-DQ dnDSA ได้ดีกว่าจำนวนของ HLA antigen mismatch ไม่ว่าจะเป็นการตรวจ HLA typing ในระดับความละเอียดต่ำและความละเอียดสูง¹³ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า HLA epitope matching ก่อนการปลูกถ่ายไตน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการลดความเสี่ยงของการสร้าง dnDSA นอกจากนี้คณะผู้ศึกษาได้พบว่า HLA epitope บาง epitope มีความสามารถในการชักนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดี (immunogenicity) มากกว่า HLA epitope อื่นๆ ซึ่งบ่งว่านอกจากจำนวนของ epitope ที่ไม่ตรงกันแล้ว ลักษณะทางเคมีกายภาพของกรดอะมิโนที่ถูกทดแทนใน epitope มีส่วนสำคัญต่อการเพิ่มความสามารถในการชักนำให้เกิดการสร้างแอนติบอดี

สรุป

ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันบ่งบอกว่า การจัดสรรไตโดยคำนึงถึง HLA matching ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค เป็นแนวทางที่มีผลให้อัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่ายดีขึ้น แนวทางใหม่ของการพิจารณา HLA matching ไม่ว่าจะเป็น allele matching หรือ epitope matching เพื่อให้เกิดการพิจารณาที่ถูกต้องมากยิ่งขึ้นจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อบุคคลอื่น และอาจจะเป็นประโยชน์สำหรับการใช้พิจารณาจัดสรรไตในอนาคต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับ PRA สูง

เอกสารอ้างอิง

- Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. *Collaborative Transplant Study. Rev Immunogenet* 1999;1:334-42.
- Opelz G, Dohler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation* 2007;84:137-43.
- Zachary AA, Hart JM, Lucas DP, Leffell MS. The cost of mismatching. *Clin Transpl* 2007;261-9.
- Meier-Kriesche HU, Scornik JC, Susskind B, Rehman S, Schold JD. A lifetime versus a graft life approach redefines the importance of HLA matching in kidney transplant patients. *Transplantation* 2009;88:23-9.
- Gralla J, Tong S, Wiseman AC. The impact of human leukocyte antigen mismatching on sensitization rates and subsequent retransplantation after first graft failure in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1218-24.
- Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012;12:1157-67.
- Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation* 2013;95:410-7.
- Baan CC, Vaessen LM, ten Kate F, et al. Rejection of a kidney graft mismatched only for the HLA-C locus and an HLA-BW22 split. *Transplantation* 1993;55:438-9.
- Chapman JR, Taylor C, Ting A, Morris PJ. Hyperacute rejection of a renal allograft in the presence of anti-HLA-Cw5 antibody. *Transplantation* 1986;42:91-3.
- Tran TH, Dohler B, Heinold A, Scherer S, Ruhstroth A, Opelz G. Deleterious impact of mismatching for human leukocyte antigen-C in presensitized recipients of kidney transplants. *Transplantation* 2011;92:419-25.
- Heinold A, Opelz G, Dohler B, et al. Deleterious impact of HLA-DRB1 allele mismatch in sensitized recipients of kidney retransplants. *Transplantation* 2013;95:137-41.
- Duquesnoy RJ, Marrari M. HLAMatchmaker-based definition of structural human leukocyte antigen epitopes detected by alloantibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:403-9.
- Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, et al. Class II HLA epitope matching-a strategy to minimize de novo donor-specific antibody development and improve outcomes. *Am J Transplant* 2013;13:3114-22.

