

บทบรรณาธิการ

Beyond HLA Typing, What's Next ?

ณัฐฐิยา หิรัญกาญจน์

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าการเข้ากันได้ของเอชแอลเอ (HLA matching) เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการคัดเลือกผู้บริจาคสำหรับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือด ซึ่งจะได้ผลดีที่สุดในการที่มี identical HLA matching จากผู้บริจาคที่เป็นพี่น้อง ในยุคที่ประชากรโลกมีอัตราเกิดลดลงและความนิยมมีบุตรจำนวนน้อยลงในครอบครัวทำให้โอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับ identical HLA donor ลดลง และทำให้แพทย์ต้องอาศัย unrelated hematopoietic stem cell donors (HSCD) เพิ่มขึ้น ในปัจจุบันนี้มีปริมาณมากกว่าร้อยละ 50 ของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทั้งหมดในสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้จากรายงานผลการรักษาโดย haploidentical HSCD พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้นและได้รับความนิยมน่าสนใจอย่างรวดเร็ว ในบทความนี้จะสรุปข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการพิจารณาเลือกผู้บริจาคที่เหมาะสมทั้งที่เกี่ยวข้องกับเอชแอลเอและปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากการเข้ากันได้ของเอชแอลเอด้วย

การเข้ากันได้ของเอชแอลเอ

การศึกษาวัยต่างๆ รายงานตรงกันว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติชัดเจนในการที่มี HLA matching ที่ตำแหน่ง HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1 หรือที่นิยมเรียกสั้นๆ ว่า Match 8/8 และยิ่งดีขึ้นถ้า match ตำแหน่ง HLA-DQB1 เพิ่มด้วย (10/10)^{1,2} เนื่องจาก HLA-DRB1 และ HLA-DQB1 มีการถ่ายทอดไปด้วยกันสูงมาก (tight linkage disequilibrium) จึงทำให้ไม่สามารถศึกษาถึงผลของแต่ละ locus ที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตได้อย่างชัดเจน การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากไขกระดูกของ unrelated donor แบบ T cell replete ในประเทศญี่ปุ่นจำนวน 7,898 คน แสดงให้เห็นว่า mismatch ของ HLA-A, HLA-B, และ HLA-C เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ double mismatch ของ HLA-DRB1 และ HLA-DQB1 ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญร่วมกัน (RR = 1.17, p < 0.001)³

สำหรับ HLA-DRB3/4/5, HLA-DQB1 และ HLA-DP จัดเป็น lesser expressed HLA Loci (LEL) เนื่องจากเป็นโมเลกุลที่มีปริมาณการแสดงออกบนผิวเซลล์น้อยกว่า HLA-DRB1 การศึกษาโดย Fernandez-Vina และคณะ ในปี ค.ศ. 2013 พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ 7/8 HLA mismatch donor และมี mismatch ของ LEL ≥ 3 ตำแหน่งจะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴ สำหรับ HLA-DP มีการศึกษากลุ่ม allele ที่เรียกว่าเป็น HLA-DP permissive mismatch alleles โดยพบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดโดยใช้ 8/8 หรือ 9/10 หรือ 10/10 และมี HLA-DP nonpermissive mismatch จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่า HLA-DP permissive mismatch อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{5,6} ดังนั้นในการที่มีผู้บริจาคให้เลือกได้หลายคน จึงควรพิจารณา HLA-DRB3/4/5 และ HLA-DP permissive mismatch ร่วมด้วย ผู้ที่สนใจสามารถไปค้นหา list ของ HLA-DP permissive mismatch ได้จาก <http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html>

กรณีที่ไม่สามารถคัดเลือกผู้บริจาคที่มี 8/8 HLA match ได้เกณฑ์การคัดเลือก mismatch donor ให้พิจารณาโดยอิงจากผลการวิจัยที่มีมาจนถึงปัจจุบัน ดังต่อไปนี้

1. ไม่พบหลักฐานว่า mismatch ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง (HLA-A, B, C หรือ DRB1) มีความสำคัญต่ออัตราการรอดชีวิตแต่ให้คำนึงถึง linkage disequilibrium ระหว่าง HLA-DRB1 และ HLA-DQB1 เพราะ ถ้ามี mismatch ที่ HLA-DRB1 ก็มักทำให้มี mismatch ของ HLA-DQB1 รวมทั้ง mismatch ของ HLA-DRB3/4/5 ไปด้วย
2. การ mismatch ที่ระดับ antigen และ allele ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ให้พิจารณาตำแหน่ง LEL ได้แก่ HLA-DRB3/4/5, HLA-DQB1 และ HLA-DP ร่วมด้วย โดยเลือก donor ที่มี mismatch ของตำแหน่งเหล่านั้นน้อยที่สุด และเลือก permissive HLA-DP alleles
4. อีกปัจจัยสำคัญที่ควรคำนึงถึงคือโอกาสเกิด HLA antibody ดังนั้นควรเลือก HLA ที่ผู้ป่วยมีโอกาสจะเกิด sensitization น้อยที่สุด

ปัจจัยอื่นๆ ของผู้บริจาค

อายุของผู้บริจาคมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยอย่างชัดเจน โดยผู้บริจาคที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปีให้ผลอัตราการรอดชีวิตต่างจากผู้บริจาคที่มีอายุมากกว่า 46 ปีต่างกันถึงร้อยละ 10 ($p = 0.0002$)^{7,8} โดยพบว่าผู้บริจาคที่มี HLA match และอายุน้อยให้ผลรอดชีวิตดีที่สุด แต่ HLA matching และ อายุของผู้บริจาคสามารถชดเชยกันได้ เนื่องจากผลของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคอายุมากแต่ HLA match (8/8) ให้ผลเหมือนกับ ผู้บริจาคอายุน้อยแต่ HLA mismatch (7/8)^{7,8} ดังนั้นอายุของผู้บริจาคจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญอันดับที่สองรองจากเอชแอลเอ ในกรณีที่มี level HLA matching เท่ากัน ให้ดูอายุของผู้บริจาคเป็นหลักในการคัดเลือกผู้บริจาค

เพศของผู้บริจาคไม่มีความแตกต่างต่ออัตราการรอดชีวิต แต่อย่างไรก็ตามปัจจัยของเพศที่สำคัญอยู่ที่ปริมาณของเซลล์ต้นกำเนิดที่จะได้ ตามปกติแล้วมีโอกาสที่จะได้เซลล์ปริมาณมากกว่าจากผู้บริจาคเพศชายซึ่งมีน้ำหนักร่างกายมากกว่าเพศหญิง ทำให้มีโอกาสเกิด engraftment สูงกว่า อีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญคือ ให้คัดเลือกผู้บริจาคที่มี HLA antibody น้อยที่สุด การให้เซลล์ต้นกำเนิดจากผู้หญิงที่เคยถูก sensitized จากการตั้งครรภ์จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด graft versus host disease (GVHD) โดยเฉพาะ chronic GVHD เพิ่มขึ้น แต่ปัจจัยเรื่องเพศไม่ถือว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญมากต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁹

สถานะซีโรโลยีของการติดเชื้อ CMV ในผู้บริจาคและผู้ป่วยไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกรณีที่ donor CMV - / recipient CMV + จะมีโอกาสเกิด CMV reactivation ได้สูงกว่า donor CMV + / recipient CMV + ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา CMV ได้ เช่น ภาวะ neutropenia เป็นต้น¹⁰ ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ควรพิจารณา match CMV status ด้วย

ภาวะการเข้ากันได้ของหมู่เลือด ABO ไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด โดยพบว่ามีภาวะ ABO incompatibility ได้ประมาณร้อยละ 20-40 โดยมีผลได้ดัง Table 1 ผลการวิจัยส่วนใหญ่พบว่า ABO incompatibility มี

ผลที่หลากหลายมากต่ออัตราการรอดชีวิต บางการศึกษาพบว่าไม่มีผล แต่บางการศึกษาพบว่าเพิ่มอัตราการตายมากขึ้นร้อยละ 10-20¹¹ โดยเชื่อว่าผลที่หลากหลายเป็นเพราะมีความสัมพันธ์กับปัจจัยอื่นๆ ด้วย เช่น ชนิดของโรค ชนิดของเซลล์ต้นกำเนิดที่ใช้ อายุของผู้บริจาค เป็นต้น นอกจากนี้ ABO incompatibility ยังมีผลเพิ่มความยุ่งยากให้การรักษา เช่น การต้องกำจัดเม็ดเลือดแดงหรือ isohemagglutinins รวมทั้งต้องตรวจภาวะ hemolysis เป็นระยะหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เป็นต้น ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ก็ควรจะเลือกผู้บริจาคที่มี ABO ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย

แอนติบอดีต่อเอชแอลเอ (HLA alloantibodies)

จากผลการศึกษามากมายแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าแอนติบอดีต่อเอชแอลเอหรือที่นิยมเรียกกันว่า donor specific antibodies (DSA) ในผู้ป่วยที่เคยถูก sensitized ด้วย HLA antigen มาก่อนมีผลต่อการเกิด engraftment¹² ดังนั้นใน guideline ของ The British Society for Histocompatibility and Immunogenetics (BSHI) แนะนำให้ตรวจหา HLA alloantibodies ในผู้ป่วยตั้งแต่ตอนเริ่มลงทะเบียนหาผู้บริจาคและควรตรวจอีกครั้งเมื่อได้รับผู้บริจาคที่เป็น HLA mismatch และควรหลีกเลี่ยงถ้ามีผู้บริจาคให้เลือก แต่ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ต้องแจ้งทีมแพทย์ผู้รักษาเมื่อพบว่ามี HLA alloantibodies ที่ตรงกับผู้บริจาคซึ่งจะมีผลต่อการเกิด engraftment¹³

เอชแอลเอแอนติเจนจากมารดาที่ไม่ได้ถ่ายทอดมายังลูก (Non-Inherited Maternal Antigens: NIMA)

เอชแอลเอแอนติเจนจากมารดาที่ไม่ได้ถ่ายทอดมายังลูกหรือที่เรียกว่า NIMA เป็นแอนติเจนที่เชื่อว่าลูกได้เรียนรู้ขณะอยู่ในครรภ์มารดา ซึ่งทำให้ลูกจะเกิด tolerance ต่อเซลล์ของมารดาหรืออาจจะเรียกว่ามี tolerance ต่อ NIMA ได้ ในการศึกษา haploidentical HSCT ที่ใช้ T cell deplete พบว่าการใช้มารดาเป็นผู้บริจาคให้ผลดีกว่าบิดา¹⁴ โดยเชื่อว่าเกิดจากการที่ลูกไม่ reject NIMA ของแม่ อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่ใช้

Table 1 Impact of ABO incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation

Donor	Immune Vector	Recipient	Type	Impact
O	→	A	Minor	Hemolytic
A	←	O	Major	Pure red cell aplasia, Delayed donor RBC engraftment
A	↔	B	Bidirectional	

T cell replete ซึ่งยังมี T cells เหลืออยู่ใน graft ทำให้มีความเสี่ยงของการเกิด GVHD มากขึ้น กลับให้ผลที่ตรงข้ามกัน¹⁵ โดยพบว่าผู้ป่วยจากมารดาให้ผลรอดชีวิตน้อยที่สุด เนื่องจาก T cells จากแม่เคยถูก sensitized ด้วยเซลล์ของลูกมาก่อน มีทั้ง HLA antibodies และ alloreactive T cells ต่อ inherited paternal antigen (IPA) ทำให้เกิด GVHD เพิ่มขึ้น ประเด็นสำคัญคือมารดาเห็นเซลล์ลูกเมื่อระบบภูมิคุ้มกัน mature แล้วจึงไม่ได้เกิด tolerance ต่อเซลล์ลูก ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยง GVHD ผู้บริจาคที่ดีที่สุดคือ พี่น้องที่มี HLA ข้างหนึ่งที่มาจากข้างบิดาที่เหมือนกับผู้ป่วย (IPA) และอีกข้างที่เป็น NIMA match ซึ่งจัดเป็น permissive mismatch ได้ ผู้ป่วยจะไม่ reject NIMA เนื่องจากเกิด tolerance ดังกล่าวข้างต้น ในขณะเดียวกัน donor T cells จากพี่น้องก็จะไม่เกิด GVHD ต่อ IMA บนเซลล์ของผู้ป่วยเนื่องจากเกิด tolerance ต่อ HLA ฝั่งที่มาจากมารดาตั้งแต่อยู่ในครรภ์ (Figure 1) ดังนั้นการพิจารณาเลือกผู้บริจาคที่เหมาะสมในกรณี haploidentical HSCT ควรคำนึงถึง NIMA ด้วย โดยควรเลือกผู้บริจาคที่เป็นพี่น้องที่มี NIMA และเลือกผู้บริจาคที่เป็นมารดาเป็นอันดับสุดท้ายในกรณีของ T cell replete

ผลของ Natural Killer (NK) Cell Alloreactivity

ผลของ NK cell alloreactivity เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่ออัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด เนื่องจาก HLA class I ไม่ได้ทำหน้าที่นำเสนอเปปไทด์ให้กับ T cells เพียงอย่างเดียว แต่ HLA class I ยังทำหน้าที่เป็น ligand ให้กับ NK cell receptor ที่เรียกว่า killer cell immunoglobulin like receptor (KIR) โดย KIR มีทั้งชนิดที่เป็น inhibitory และ activating receptors ตามปกติแล้ว self HLA class I จะจับกับ KIR และกระตุ้น inhibitory KIR ยับยั้งไม่ให้ NK cells ทำงาน แต่กรณีที่เกิดการติดเชื้อไวรัสหรือมีเซลล์

มะเร็งที่พยายามจะหลบการถูกฆ่าด้วย cytotoxic T cells โดยการลดการแสดงออกของ HLA class I จะทำให้ลดการจับกับ inhibitory KIR ประกอบกับเซลล์แปลกปลอมเหล่านั้นต้องมี ligand ที่สามารถจับกับ activating KIR ได้ด้วยก็จะทำให้ NK cells ถูกกระตุ้นให้ทำงานฆ่าเซลล์เหล่านั้น กรณีของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด น่าสนใจว่าการคัดเลือกผู้บริจาคที่มี matched HLA กับผู้ป่วยนั้น ไม่จำเป็นต้องมี KIR genes ที่เหมือนกันด้วย เนื่องจาก KIR genes อยู่ต่างโครโมโซมกับ HLA genes จึงไม่ได้ถ่ายทอดไปด้วยกัน

งานวิจัยของ Ruggeri และคณะ ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002¹⁶ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคแบบ haploidentical HSCT ที่มี KIR ligand mismatch เป็นประโยชน์กับผู้ป่วย การศึกษานี้ดูแค่ KIR ligand นั่นคือชนิดของ HLA-C เป็นหลักเพียงอย่างเดียว (โดยไม่ได้ทำ KIR typing) ถ้าผู้บริจาคมี HLA-C1, -C2 แต่ผู้ป่วยเป็น HLA-C2, -C2 ผู้วิจัยจะ assume ว่าเกิด KIR ligand mismatch หรืออาจเรียกว่าเกิด missing self กล่าวคือ inhibitory KIR บน T cells ของผู้บริจาคจะไม่มี HLA-C1 มายับยั้ง เนื่องจาก KIR เป็น inhibitory receptor เมื่อไม่มี HLA class I ที่เหมาะสมจับด้วยจึงทำให้ NK cells ทำงานมากขึ้น และสามารถทำลายเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยได้ดีขึ้น ทำให้อัตราการเกิดมะเร็งซ้ำลดลง และลดอัตราการเสียชีวิต อีกทั้งยังพบว่ามียาอัตราการเกิด GVHD ลดลงด้วย เชื่อว่าเกิดจากการที่ antigen presenting cells ของผู้ป่วยถูกทำลายจาก NK cells^{17,18} อย่างไรก็ตามความสำคัญของ NK cell alloreactivity นี้พบในโรคมะเร็งชนิด acute myeloid leukemia (AML) เป็นหลักเท่านั้น เนื่องจาก AML มี ligand ที่สามารถจับกับ activating KIR ได้ดีมากกว่ามะเร็งชนิดอื่น นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าผลนี้จะพบได้ชัดเจนในกรณีที่ T cell deplete เป็นหลักเนื่องจากไม่มี T cells มาขัดขวางการเจริญ

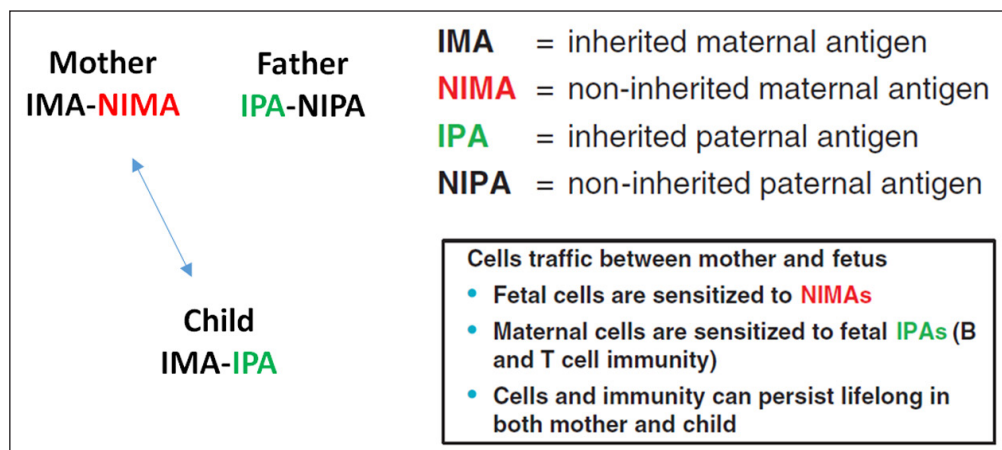


Figure 1 Diagram explaining definitions of IMA, NIMA, IPA and NIPA

เติบโตของ NK cells งานวิจัยช่วงต่อมาจะมีการตรวจ KIR ของผู้บริจาคเพื่อยืนยันเพิ่มเติมนอกเหนือจากการตรวจ HLA class I อย่างเดียวอีกด้วย งานวิจัยที่ศึกษาใน HLA identical donor ที่ทำ T cell replete HSCT ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่า ผู้ป่วย AML ที่ได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาคที่มี KIR receptor - ligand mismatch โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 2 คู่ขึ้นไปจะมีอัตราการเกิด relapse และ GVHD ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹

ต่อมางานวิจัยใน unrelated HSCT รายงานความสำคัญของ KIR gene haplotype โดยพบว่า KIR gene มีลักษณะของ haplotype 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ แบบ A และ B โดย haplotype B จะมี activating KIR genes มากกว่า ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงาน

ของ NK cells ที่เพิ่มมากขึ้น ในผู้บริจาคที่มี KIR เป็นแบบ haplotype B/B จะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²⁰ อย่างไรก็ตามงานวิจัยต่อมาให้ผลที่ยังไม่ชัดเจนนัก ดังนั้นแนวปฏิบัติในปัจจุบันจึงยังไม่ได้แนะนำให้ตรวจ KIR genotyping เป็นการตรวจมาตรฐานในการคัดเลือกผู้บริจาค แต่ห้องปฏิบัติการควรจะเลือกตรวจ KIR โดยพิจารณาตามผลงานตีพิมพ์ที่ใกล้เคียงกับของตนเองมากที่สุด²¹ เนื่องจากยีน KIR มีความซับซ้อนมาก เพื่ออำนวยความสะดวกให้กับห้องปฏิบัติการ ผู้ที่สนใจสามารถเข้าไปตรวจสอบ KIR receptor ligand mismatch และ haplotype ของ KIR ได้ใน <https://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/ligand.html> (Figures 2 and 3)

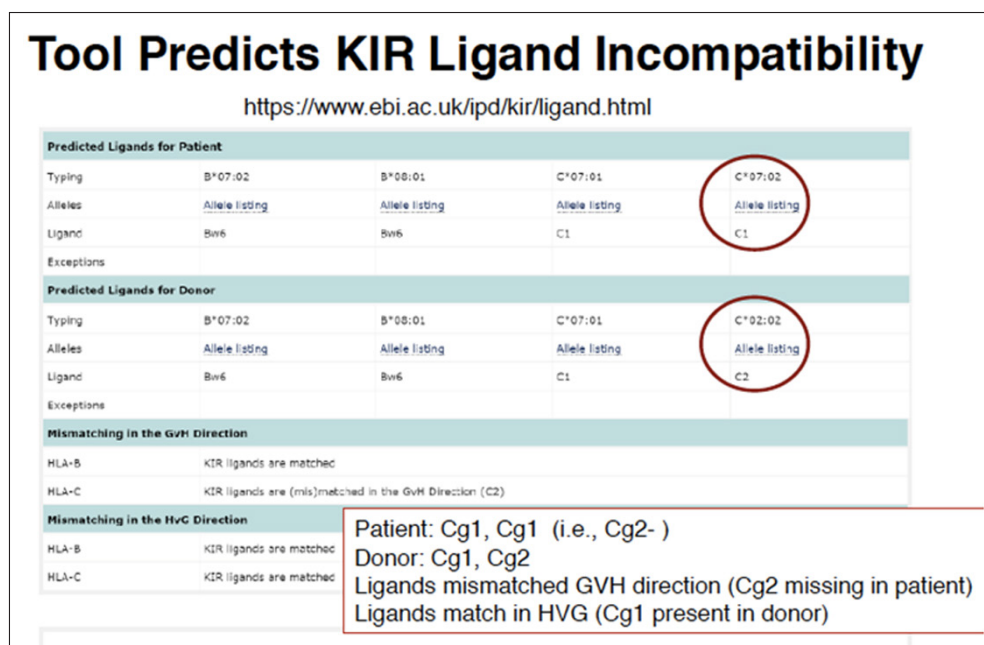


Figure 2 Example of website tool used to predict KIR ligand incompatibility

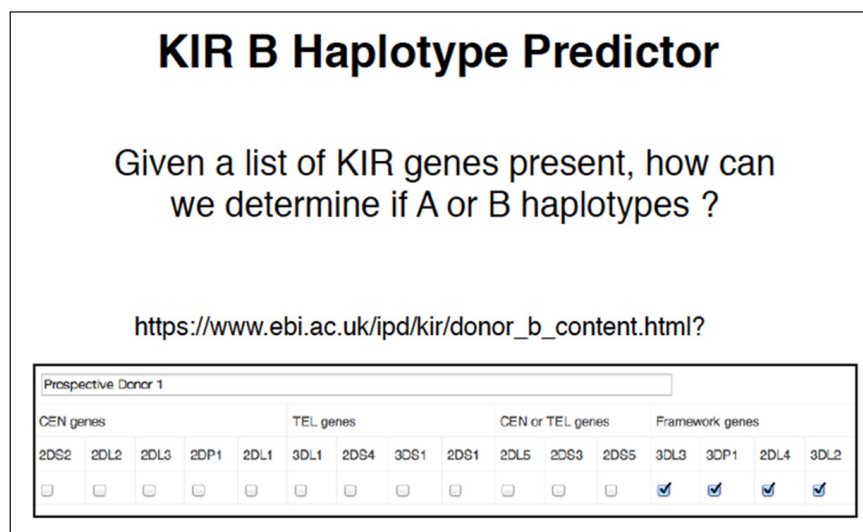


Figure 3 Example of website tool used to predict KIR haplotype

สรุป

ปัจจุบันการรวบรวมข้อมูลจากหลากหลายผลงานวิจัยทำให้ได้ข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อการตัดสินใจทางคลินิกเพิ่มขึ้น ซึ่งผู้เชี่ยวชาญได้นำมาประยุกต์ให้เป็นแนวปฏิบัติการคัดเลือกผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดให้ได้ผลที่ดีที่สุด อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลที่ไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน เช่น KIR genotyping และขึ้นอยู่กับการ transplanted protocol ของแต่ละ center ดังนั้น แพทย์และผู้ปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการจำเป็นต้องติดตามความก้าวหน้าของงานวิจัยต่างๆ เพื่อประยุกต์ใช้เกณฑ์การคัดเลือกผู้บริจาคและการติดตามผู้ป่วยที่เหมาะสม รวมทั้งเก็บรวบรวมสถิติและความสัมพันธ์ต่างๆ ของตนเองเพื่อค้นหาคำตอบที่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-83.
2. Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013;122:3220-9.
3. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125:1189-97.
4. Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121:4603-10.
5. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13:366-74.
6. Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2014;124:2596-606.
7. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*. 2001;98:2043-51.
8. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. *Blood*. 2016;127:260-7.
9. Billen A, Madrigal JA, Szydlo RM, Shaw BE. Female donors and donors who are lighter than their recipient are less likely to meet the CD34+ cell dose requested for peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion*. 2014;54:2953-60.
10. Zhou W, Longmate J, Lacey SF, Palmer JM, Gallez-Hawkins G, Thao L, et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood*. 2009;113:6465-76.
11. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28:315-21.
12. Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch 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;115:2704-8.
13. Little AM, Green A, Harvey J, Hemmatpour S, Latham K, Marsh SG, et al. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2016;43:263-86.
14. van Rood JJ, Loberiza FR, Jr., Zhang MJ, Oudshoorn M, Claas F, Cairo MS, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002;99:1572-7.
15. Wang Y, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Zhang XH, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014;124:843-50.
16. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295:2097-100.
17. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Natural killer cell alloreactivity in allogeneic hematopoietic transplantation. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:142-7.
18. Ruggeri L, Mancusi A, Burchielli E, Capanni M, Carotti A, Aloisi T, et al. NK cell alloreactivity and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells Mol Dis*. 2008;40:84-90.
19. Khanuntong S, Kuptawintu P, Upaisilpsathaporn K, Poolchareon A, Bunworasate U, Hirankarn N. The effect of missing KIR ligands, activating KIR genotype and haplotype on the outcome of T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in Thai patients. *HLA*. 2016;87:422-31.
20. Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010;116:2411-9.
21. Chang YJ, Luznik L, Fuchs EJ, Huang XJ. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? *J Hematol Oncol*. 2016;9:35.

