

บทบรรณาธิการ

HLA-DPB1 Matching in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

ดวงตะวัน ธรรมานิชานนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติ (unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation; UD-HSCT) เป็นวิธีการรักษาที่ช่วยให้ผู้ป่วยโรคเลือดทั้งชนิดที่เป็นมะเร็งและไม่ใช่มะเร็งหายขาดได้ อย่างไรก็ตามปัญหาเรื่อง graft-versus-host disease (GVHD) ยังคงเป็นอุปสรรคสำคัญต่อความสำเร็จในการรักษา ปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญต่อความสำเร็จคือ การตรงกันของ HLA-A, -B, -C, -DRB1 และ -DQB1 (10/10 matched) ในระดับอัลลีลระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค ซึ่งการตรงกันของยีน HLA เหล่านี้จะลดทั้งโอกาสของการเกิด GVHD และอัตราการตายภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต^{1,2} ส่วนการตรงกันในตำแหน่ง HLA-DPB1 ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคมิได้มีการตรวจสอบและนำมาใช้ในการคัดเลือกผู้บริจาคในเวชปฏิบัติ แต่ปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงความสำคัญ HLA-DPB1 matching ต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมากขึ้น

โมเลกุลและยีน HLA-DP

โมเลกุล HLA-DP เป็น heterodimer อยู่บนผิวเซลล์ ประกอบด้วยสาย alpha และ beta ซึ่งเป็นสายโปรตีนที่ถอดรหัสพันธุกรรมจากยีน *DPA1* และ *DPB1* ตามลำดับ HLA-DPA1 และ -DPB1 อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ตำแหน่ง 6p21.3 อยู่ห่างจาก HLA-DR/DQ gene complex ประมาณ 409 กิโลเบสมาทางด้าน centromere HLA-DPB1 มี polymorphism สูง ณ ปัจจุบัน HLA-DPB1 และ HLA-DPA1 มีจำนวน 975 และ 65 อัลลีลตามลำดับ (IMGT/HLA Release 3.32.0, April 2018; www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla) โดยที่ตำแหน่ง DPA1 และ DPB1 มีความสัมพันธ์กันแบบ tight linkage disequilibrium³ ซึ่งหมายความว่า อัลลีลจากทั้งสอง loci นี้จะถ่ายทอดไปด้วยกันในลักษณะ genetic block จึงทำให้การพบบางอัลลีลของ HLA-DPA1 ร่วมกับบางอัลลีลของ HLA-DPB1 เป็นไปมากกว่าปกติ ในทางตรงข้าม เนื่องจากมี "recombination hotspot" ระหว่างตำแหน่ง HLA-DP และ DR/DQ complex ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของ HLA-DP และ HLA-DR, -DQ จึงเป็นแบบ weak linkage disequilibrium ซึ่งส่งผลให้พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ด

โลหิตจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติและมี HLA ตรงกับผู้ป่วยแบบ 10/10 matched unrelated donor นั้นมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 ที่มี HLA-DP mismatch ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค⁴

ความสำคัญของ HLA-DPB1 mismatch ใน UD-HSCT

โมเลกุล HLA-DP มีหน้าที่นำเสนอ processed peptide จาก membrane และ extracellular protein เพื่อที่จะเสนอให้ CD4 T lymphocyte และเกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โมเลกุล HLA-DP มีการแสดงออกบนผิวเซลล์น้อยกว่า HLA-DR และ -DQ หลายเท่า จึงส่งผลให้เกิดการสันนิษฐานว่า HLA-DP มีความสำคัญในด้านภูมิคุ้มกันน้อยกว่า DR และ DQ แต่พบว่าในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตแบบ UD-HSCT ที่ผู้ป่วย มี HLA-DP mismatch กับผู้บริจาค โมเลกุล HLA-DP ซึ่ง mismatch นี้สามารถเป็นเป้าหมายของ direct T cell alloreactivity และกระตุ้นให้เกิด graft rejection หรือ GVHD ภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้⁵⁻⁷ เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับ UD-HSCT จากผู้บริจาคที่มี HLA ไม่ตรงกับผู้ป่วยในตำแหน่ง HLA-DPB1 เพียงตำแหน่งเดียว (HLA-DPB1*10:01 ใน graft-versus-host direction) ผู้ป่วยสามารถเกิด acute GVHD ภายหลังการปลูกถ่าย⁷ เมื่อวิเคราะห์ T cell line จาก skin biopsy ของผู้ป่วยในขณะที่เกิด GVHD พบว่ามี alloreactive T cell ซึ่งจำเพาะต่อ mismatched HLA-DPB1*10:01 ซึ่งเป็นการยืนยันถึงความสำคัญของ HLA-DP mismatch ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค

นอกจากนี้ จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตพบว่า HLA-DPB1 mismatch มีความสัมพันธ์ทั้งต่อโอกาสในการเกิด acute GVHD ที่สูงขึ้น และการเกิด disease relapse ที่ลดลง⁸⁻¹¹

T cell epitope model สำหรับ permissive mismatch

จากข้อมูลการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคแบบ UD-HSCT พบว่า HLA-DP mismatch ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคเกิดขึ้นได้บ่อย ส่งผลให้การหาผู้บริจาคที่จะมีการตรงกันของทั้งตำแหน่ง HLA-DP ร่วมกับ HLA-A, -B, -C, -DRB1 และ -DQB1 เป็นไปได้ยาก

ได้มีการนำเสนอแนวคิดเรื่อง “permissive mismatch” ขึ้น ซึ่งแนวคิดนี้มาจากหลักฐานการศึกษาที่พบว่าบาง HLA mismatch ทำให้เกิด alloreactivity เพียงเล็กน้อย และเพียงพอต่อการเกิด graft-versus-leukemia (GVL) ในขณะที่ บาง HLA mismatch ทำให้เกิด alloreactivity ที่รุนแรงซึ่งส่งผลให้เกิด GVHD ที่มีอาการทางคลินิกรุนแรง^{12,13} ดังนั้น permissive mismatch จึงหมายถึง mismatch ของ HLA ที่ส่งผลให้เกิดผลการรักษาที่ดีจากการที่มี GVL มากกว่า GVHD¹⁴

การพิจารณา HLA-DP permissive mismatch บนพื้นฐานของ T cell epitope นั้น ถูกนำเสนอครั้งแรกในปี ค.ศ. 2004 โดย Zino E และคณะ¹⁵ ซึ่งได้ทำการ clone T cell ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 จากผู้ป่วยที่เกิด rejection ภายหลังจากการทำ UD-HSCT ขึ้นมา โดยได้นำ T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 ไปศึกษาว่า T cell นี้สามารถทำลายเซลล์เป้าหมายที่มี HLA-DPB1 อัลลีลอื่นๆ ได้หรือไม่ และพบว่า T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 สามารถทำลายเซลล์เป้าหมายที่มี HLA-DPB1 อัลลีลอื่นๆ ได้บางอัลลีล แต่บางอัลลีลก็ไม่สามารถทำลายได้ จึงได้แบ่งกลุ่มอัลลีล HLA-DPB1 ตามรูปแบบการถูก T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 ทำลายและตามการแชร์ลำดับกรดอะมิโนของอัลลีลนั้นร่วมกับลำดับกรดอะมิโนของ HLA-DPB1*09:01 และเรียกการจัดกลุ่มอัลลีล HLA-DPB1 แบบนี้ว่า T cell epitope (TCE) model ซึ่งแบ่งอัลลีล HLA-DPB1 ได้เป็น 3 กลุ่มคือ

Group 1 - highly immunogenic คือ อัลลีลที่ทุก T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 สามารถทำลายเซลล์เป้าหมายที่มีอัลลีลในกลุ่มนี้ได้ เนื่องจากอัลลีลในกลุ่มนี้มีการแชร์ลำดับกรดอะมิโนร่วมกับ HLA-DPB1*09:01 มากที่สุด

Group 2 - intermediately immunogenic คือ อัลลีลที่เฉพาะบาง T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 สามารถทำลายเซลล์เป้าหมายที่มีอัลลีลในกลุ่มนี้ได้ เนื่องจากอัลลีลในกลุ่ม

นี้มีการแชร์ลำดับกรดอะมิโนร่วมกับ HLA-DPB1*09:01 ในปริมาณที่น้อยกว่า group 1

Group 3 - poorly immunogenic คือ อัลลีลที่ T cell clone ที่จำเพาะต่อ HLA-DPB1*09:01 ไม่สามารถทำลายเซลล์เป้าหมายที่มีอัลลีลในกลุ่มนี้ได้ เนื่องจากอัลลีลในกลุ่มนี้มีการแชร์ลำดับกรดอะมิโนร่วมกับ HLA-DPB1*09:01 ในปริมาณน้อยมาก (Figure 1)

ใน T cell epitope model นั้น ทำนายว่า การที่มีอัลลีล HLA-DPB1 ไม่ตรงกันระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค แต่เป็นอัลลีลที่อยู่ใน TCE กลุ่มเดียวกัน (permissive mismatch) จะทำให้เกิด T cell alloreactivity ที่น้อยเมื่อเทียบกับ HLA-DPB1 mismatch จากอัลลีลที่อยู่ใน TCE ต่างกลุ่มกัน (nonpermissive mismatch) จากข้อสันนิษฐานดังกล่าวได้มีการศึกษาทั้งใน *in vitro* และการศึกษาทางคลินิก¹⁶⁻¹⁹ ที่ยืนยันได้ตรงกันว่า nonpermissive HLA-DPB1 mismatch ไม่ว่าจะ เป็น graft-versus-host direction หรือ host-versus-graft direction มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิด GVHD และอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นภายหลังการทำ UD-HSCT^{17,18}

การพิจารณา permissive T cell epitope matching ในการคัดเลือก unrelated donor เมื่อผู้ป่วยต้องได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต กรณีที่มีผู้บริจาคที่ HLA-A, -B, -C, -DRB1 และ -DQB1 ตรงกับผู้ป่วยหลายคนนั้น จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วยมากขึ้น ปัจจุบันมีการนำ TCE matching algorithm ใช้ร่วมในเครื่องมือการค้นหา unrelated donors โดย Stem Cell Donor Registries ในประเทศสหรัฐอเมริกา (Hap-Logic; <https://bethematch.org>)²⁰ นอกจากนี้ยังมีการสร้างเครื่องมือทาง online เพื่อช่วยเพิ่มความสะดวกแก่แพทย์ในการทำนาย HLA-DPB1 TCE matching²¹ เครื่องมือทาง online นี้ อยู่ในเว็บไซต์ IMGT/HLA Database และสามารถเข้าไปดูได้ที่ <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html>

TCE group	HLA-DPB1	Immunogenicity
1	09:01, 10:01, 17:01	
2	03:01, 14:01, 45:01	
3	01:01, 02:01, 02:02, 04:01, 04:02, 05:01, 06:01, 11:01, 13:01, 15:01, 16:01, 19:01, 20:01, 23:01, 46:01 + others	

Figure 1 Classification of HLA-DPB1 alleles based on the predicted immunogenicity. HLA-DPB1 alleles were classified into T cell epitope (TCE) group 1-3 according to their immunogenicity with the hierarchy of immunogenicity for alleles from TCE group 1 > group 2 > group 3¹⁶

โดยสรุป การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาตินั้น แม้ว่าผู้บริจาคจะมี 10/10 matched ในตำแหน่ง HLA-A, -B, -C, -DRB1 และ -DQB1 แต่ก็มีโอกาสที่ผู้บริจาคเหล่านั้นจะมี HLA-DPB1 mismatch กับผู้ป่วย โมเลกุล HLA-DPB1 ที่ mismatch นั้นสามารถเป็นเป้าหมายของ alloreactive T cell และทำให้เกิด GVHD และ GVL ได้ ปัจจุบันมีการนำเสนอโมเดลการพิจารณา permissive mismatch สำหรับ HLA-DPB1 ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการคัดเลือกผู้บริจาคกรณีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคที่ไม่ใช่ญาติต่อไป

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. 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.
3. Hollenbach JA, Madbouly A, Gragert L, Vierra-Green C, Flesch S, Spellman S, et al. A combined DPA1 similar to DPB1 amino acid epitope is the primary unit of selection on the HLA-DP heterodimer. *Immunogenetics*. 2012;64:559-69.
4. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Brit J Haematol*. 2001;112:988-94.
5. Shaw BE, Marsh SGE, Mayor NP, Russell NH, Madrigal JA. HLA-DPB1 matching status has significant implications for recipients of unrelated donor stem cell transplants. *Blood*. 2006;107:1220-6.
6. Stevanovic S, van Bergen CAM, van Luxemburg-Heijs SAP, van der Zouwen B, Jordanova ES, Kruisselbrink AB, et al. HLA class II upregulation during viral infection leads to HLA-DP-directed graft-versus-host disease after CD4+donor lymphocyte infusion. *Blood*. 2013;122:1963-73.
7. Gaschet J, Gallot G, Ibisch C, Lim A, Even J, Vivien R, et al. Acute graft-versus-host disease after bone marrow transplantation with a single HLA-DPB1*1001 mismatch: involvement of different TCRBV subsets. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:385-92.
8. Rutten CE, van Luxemburg-Heijs SAP, Griffioen M, Marijt EWA, Jedema I, Heemskerk MHM, et al. HLA-DP as specific target for cellular immunotherapy in HLA class II-expressing B-cell leukemia. *Leukemia*. 2008;22:1387-94.
9. Rutten CE, van Luxemburg-Heijs SAP, Halkes CJM, van Bergen CAM, Marijt EWA, Oudshoorn M, et al. Patient HLA-DP-specific CD4(+) T cells from HLA-DPB1-mismatched donor lymphocyte infusion can induce graft-versus-leukemia reactivity in the presence or absence of graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Tr*. 2013;19:40-8.
10. Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, Madrigal JA, Begovich AB, Horowitz MM, et al. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2007;110:4560-6.
11. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, Apperley JF, Clark RE, Cornish J, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia*. 2010;24:58-65.
12. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, Drago K, Fathman CG, Strober S, et al. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med*. 2003;9:1144-50.
13. van Bergen CAM, van Luxemburg-Heijs SAP, de Wreede LC, Eefting M, von dem Borne PA, van Balen P, et al. Selective graft-versus-leukemia depends on magnitude and diversity of the alloreactive T cell response. *J Clin Invest*. 2017;127:517-29.
14. Fleischhauer K, Beelen DW. HLA mismatching as a strategy to reduce relapse after alternative donor transplantation. *Semin Hematol*. 2016;53:57-64.
15. Zino E, Frumento G, Markt S, Sormani MP, Ficara F, Di Terlizzi S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103:1417-24.
16. Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;114:1437-44.
17. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bady P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13:366-74.
18. 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.
19. Sizzano F, Zito L, Crivello P, Crocchiolo R, Vago L, Zino E, et al. Significantly higher frequencies of alloreactive CD4(+) T cells responding to nonpermissive than to permissive HLA-DPB1 T-cell epitope disparities. *Blood*. 2010;116:1991-2.
20. Dehn J, Setterholm M, Buck K, Kempenich J, Beduhn B, Gragert L, et al. HapLogic: A predictive human leukocyte antigen-matching algorithm to enhance rapid identification of the optimal unrelated hematopoietic stem cell sources for transplantation. *Biol Blood Marrow Tr*. 2016;22:2038-46.
21. Shaw BE, Robinson J, Fleischhauer K, Madrigal JA, Marsh SGE. Translating the HLA-DPB1 T-cell epitope-matching algorithm into clinical practice. *Bone Marrow Transpl*. 2013;48:1510-2.

