

บทบรรณาธิการ

HLA in organ transplantation: beyond A, B, DR

ดวงตะวัน ธรรมานิชานนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ระบบเอชแอลเอ (human leukocyte antigen system; HLA) เป็นแอนติเจนที่มีความสำคัญต่ออัตราการรอดของอวัยวะและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในการจัดสรรไตจากผู้บริจาคสมองตายแก่ผู้ป่วยที่รอปลูกถ่ายไตนั้นโดยปกติคำนึงถึง 6 แอนติเจนจาก HLA 3 ตำแหน่ง ได้แก่ HLA-A, -B และ -DR ในระยะหลังมานี้มีการศึกษาถึงความสำคัญของ HLA ตำแหน่งอื่นต่อการปลูกถ่ายอวัยวะมากขึ้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงความสำคัญของ HLA-DQ และ HLA-DP ต่อการปลูกถ่ายอวัยวะทั้งในแง่ HLA-DQ matching แอนติบอดีต่อ HLA-DQ ที่ตรงกับแอนติเจนของผู้บริจาค (donor-specific antibodies; DSA) และ แอนติบอดีต่อ HLA-DP ที่ตรงกับแอนติเจนของผู้บริจาค

การตรงกันของแอนติเจน HLA-DQ (HLA-DQ matching)

การพิจารณา HLA-DQ matching ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคอวัยวะไม่ได้อยู่ในเกณฑ์การคำนวณคะแนนการจัดสรรไตเนื่องจากแนวคิดว่ามี linkage disequilibrium ระหว่าง HLA-DR และ HLA-DQ ดังนั้น หากผู้ป่วยและผู้บริจาคมี HLA-DR ตรงกันจึงน่าจะมี HLA-DQ ที่ตรงกันด้วย แต่ยังมีพบว่ามีประมาณร้อยละ 15.1 ของผู้ป่วยที่มี HLA-DR ตรงกับผู้บริจาค มี HLA-DQ แตกต่างกับผู้บริจาค¹ เนื่องจากมี HLA-DR บางแอนติเจนที่มี linkage disequilibrium ได้กับ HLA-DQ หลายแอนติเจน เช่น HLA-DR15 มีความสัมพันธ์กับ HLA-DQ5 และ HLA-DQ6, HLA-DR12 มีความสัมพันธ์กับ HLA-DQ7 และ HLA-DQ5 เป็นต้น จากการศึกษาความหลากหลายของ HLA class II ในผู้เข้าร่วมโครงการวัคซีนป้องกัน HIV-1 ชาวไทยจำนวน 450 ราย² พบว่า HLA-DRB1*15:02-DQB1*05:01:01G มีความถี่ร้อยละ 10.9, HLA-DRB1*15:01:01G-DQB1*06:01:01G มีความถี่ร้อยละ 5.2, HLA-DRB1*12:02-DQB1*03:01:01G มีความถี่ร้อยละ 12.5 และ HLA-DRB1*12:02-DQB1*05:02:01G มีความถี่ร้อยละ 4.1 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า แม้ผู้ป่วยกับผู้บริจาคจะมี HLA-DR ที่ตรงกัน แต่ก็มีโอกาสที่จะมี HLA-DQ ที่แตกต่างกันได้

การศึกษาผลของ HLA-DQ mismatch ต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตซึ่งตีพิมพ์เมื่อหลายปีก่อน ได้รายงานว่า HLA-DQ mismatch ไม่มีผลต่ออัตราการรอดของไต^{3,4} แต่เนื่องจากเทคนิคการตรวจ HLA-DQ typing ในอดีตยังไม่ได้พัฒนาและมีความถูกต้องน้อยกว่าเทคโนโลยีในปัจจุบัน เมื่อเทคนิคการตรวจ HLA-DQ typing มีการพัฒนาขึ้น จึงได้มีการศึกษาความสำคัญของ HLA-DQ matching ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตโดยใช้ผลการตรวจ HLA-DQ typing ที่เป็นเทคนิคที่ใช้ในปัจจุบัน จากการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในฐานข้อมูลของ United Network Organ Sharing (UNOS) จำนวนมากกว่า 90,000 รายในสหรัฐอเมริกา⁵ พบว่า HLA-DQ mismatch มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตปลูกถ่าย (graft loss) ที่สูงขึ้นทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (hazard ratio, HR 1.18; 95% confidence interval, 95%CI: 1.07-1.30; $p < 0.001$) และในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตายที่มี cold ischemic time ≤ 17 ชั่วโมง (HR 1.12; 95%CI: 1.02-1.27; $p = 0.02$) นอกจากนี้ยังพบว่า HLA-DQ mismatch สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดสไลต์ไตเฉียบพลัน (acute rejection) ที่เพิ่มขึ้นทั้งผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต และผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคสมองตาย ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคสมองตายจำนวน 383 รายซึ่งพบว่า HLA-DQ mismatch มีความสัมพันธ์กับการเกิดสไลต์ไตเฉียบพลัน (adjusted HR 4.35; 95%CI: 1.41-13.42; $p = 0.01$)⁶ และสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ป่วยชาวออสเตรเลียและนิวซีแลนด์จำนวน 788 รายซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับไตที่มี HLA-DQ mismatch มีความเสี่ยงต่อการเกิดสไลต์ไตสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับไตที่มี HLA-DQ แบบ 0 mismatch (adjusted HR 1.54; 95%CI: 1.08-2.19; $p = 0.02$)¹ ที่น่าสนใจคือ Leeaphorn และคณะได้ทำการวิเคราะห์หาแอนติเจน HLA-DQ ของผู้บริจาคที่ไม่ตรงกับผู้รับอวัยวะที่มีผลต่อการสไลต์ไตเฉียบพลันและการสูญเสียไตปลูกถ่ายและพบว่า HLA-DQ5 mismatch ของผู้บริจาคมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตปลูกถ่ายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต และ HLA-DQ8 mismatch ของผู้บริจาคมีความสัมพันธ์กับการสไลต์ไตเฉียบพลันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตและผู้บริจาคสมองตาย⁵

แอนติบอดีสร้างใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะต่อแอนติเจน HLA-DQ ของผู้บริจาค (de novo DQ DSA)

นอกเหนือจากการที่ HLA-DQ mismatch มีผลต่ออัตราการรอดของไตและการสลายไตแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่มี HLA-DQ mismatch มีโอกาสที่จะเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ HLA-DQ ของผู้บริจาคได้ และจากหลายรายงานซึ่งศึกษาความถี่ของการเกิด de novo DQ DSA (DQ dnDSA) ภายหลังการปลูกถ่ายไต (Table 1) ได้รายงานสอดคล้องกันว่าแอนติบอดีต่อ HLA-DQ เป็นแอนติบอดีที่สร้างใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายไตที่พบได้บ่อยที่สุดโดยพบได้ถึงร้อยละ 54-77 ของผู้ป่วยที่มี de novo DSA (dnDSA)⁷⁻⁹

จากรายงานของหลายการศึกษายืนยันชัดเจนว่า DQ dnDSA ที่พบหลังการปลูกถ่ายไต มีความสำคัญต่อผลการปลูกถ่ายไต Willicombe และคณะศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในสหราชอาณาจักรจำนวน 505 ราย พบว่า DQ dnDSA มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียไตปลูกถ่าย (OR 4.10; 95%CI: 1.64-18.28; p = 0.0026), antibody-mediated rejection (OR 15.6; 95%CI: 6.19-39.29; p < 0.0001) และ transplant glomerulopathy (OR 10.93; 95%CI: 3.86-31.06; p < 0.0001)⁹ Devos และคณะได้ศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร่วมกับตับอ่อนจำนวน 347 ราย ในสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยที่มี DQ dnDSA มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียไตปลูกถ่าย และมีการทำงานของไตที่เสื่อมลงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี DSA โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มี

ค่า mean fluorescence intensity (MFI) ของ DQ DSA สูงมากกว่า 4,000⁷ ส่วน Freitas และคณะศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ East Carolina University ประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 284 ราย พบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี DQ dnDSA มีการเกิดการสลายไตเฉียบพลันมากกว่าและมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียไตปลูกถ่ายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี DSA¹⁰

ความสำคัญของ DQ dnDSA ต่อการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นนอกเหนือจากการปลูกถ่ายไตได้มีการศึกษารายงานเช่นกัน จากการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจำนวน 50 ราย ที่รายงานในปี ค.ศ. 2015 พบว่า DQ DSA ที่ตรวจพบภายหลังการปลูกถ่ายตับมีความสัมพันธ์กับ de novo autoimmune hepatitis (DAIH) และการสลายตับเฉียบพลัน (acute cellular rejection) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odd ratio 12.5, p = 0.004 และ odd ratio 10.8, p = 0.006 ตามลำดับ)¹¹ และจากรายงานการศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายปอดจำนวน 340 ราย พบว่า DQ dnDSA เป็นแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดภายหลังการปลูกถ่ายปอด และ DQ dnDSA มีความสัมพันธ์กับการเสื่อมของปอดปลูกถ่ายเรื้อรัง (chronic lung allograft dysfunction) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹² ส่วนความสำคัญของ DQ dnDSA ในการปลูกถ่ายหัวใจนั้นได้มีการรายงานโดย Cole และคณะซึ่งศึกษาผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจจำนวน 122 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่สร้าง DQ dnDSA สูงถึงร้อยละ 61.3 ของผู้ป่วยที่สร้าง dnDSA ทั้งหมด และเมื่อเปรียบเทียบกับ non-DQ dnDSA พบว่า แอนติบอดีต่อ DQ มีค่า MFI สูงกว่า และคงอยู่

Table 1 Studies of de novo DQ DSA and clinical outcomes in organ transplantation

Authors	Year	Number of patients	Organ	% DQ DSA of patients with dnDSA (%)	Association of DQ DSA with transplant outcomes
Willicombe et al. ⁹	2012	505	Kidney	54	with ABMR, TG and allograft loss
Devos et al. ⁷	2012	347	Kidney	77.4	with worse renal function and allograft loss
Freitas et al. ¹⁰	2013	284	Kidney	69	with acute rejection and allograft loss
Wozniak et al. ¹¹	2015	50	Liver	66.7	with DAIH and late ACR
Tikkanen et al. ¹²	2016	340	Lung	76	with CLAD
Lee et al. ⁸	2016	263	Kidney	73.3	with chronic ABMR
Cole et al. ¹³	2017	122	Heart	61.3	with death or graft dysfunction
Omrani et al. ¹⁴	2018	127	Heart	77	with ABMR, death and decreased in LVEF

ABMR indicates antibody-mediated rejection; ACR, acute cellular rejection; CLAD, chronic lung allograft dysfunction; DAIH, de novo autoimmune hepatitis; dnDSA, de novo donor-specific antibody; LVEF, left ventricular ejection fraction; TG, transplant glomerulopathy

นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี DQ dnDSA มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือการเสื่อมของหัวใจบริจาคสูงกว่าผู้ป่วยที่มี non-DQ dnDSA หรือผู้ป่วยที่ไม่มี dnDSA มากกว่าถึงหกเท่า ความสำคัญของ DQ dnDSA ในการปลูกถ่ายหัวใจนั้นได้รับการยืนยันจากรายงานการศึกษาผู้ป่วยเปลี่ยนหัวใจ ณ ประเทศซาอุดีอาระเบียจำนวน 127 ราย พบว่า DQ dnDSA เป็นแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดภายหลังการปลูกถ่ายหัวใจ คิดเป็นร้อยละ 77 ของผู้ป่วยที่สร้าง dnDSA ทั้งหมด และ DQ dnDSA มีความสัมพันธ์กับความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกจากหัวใจล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction) ลดลง ทำให้เกิดการสลายหัวใจปลูกถ่ายมากขึ้น และการเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴

แอนติบอดีสร้างใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะต่อแอนติเจน HLA-DP ของผู้บริจาค (de novo DP DSA)

ความสำคัญของ de novo DP DSA (DP dnDSA) ต่อการปลูกถ่ายอวัยวะนั้นมีการศึกษาน้อย เนื่องจากเดิมการทดสอบหาแอนติบอดีต่อ DP ทำได้ยาก และการทดสอบยังถูกรบกวนด้วยแอนติบอดีต่อ DR และ DQ อีกด้วย จนกระทั่งมีเทคโนโลยี solid phase immunoassay ร่วมกับ single antigen bead จึงทำให้สามารถตรวจและบ่งชี้แอนติบอดีจำเพาะต่อ DP ได้สะดวกและถูกต้องมากขึ้น

HLA-DP mismatch ไม่มีความสัมพันธ์ต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายไตครั้งแรก¹⁵ แต่การที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตที่มี HLA-DP mismatch และมีการสร้างแอนติบอดีต่อ HLA-DP จะมีผลต่อการปลูกถ่ายไตครั้งถัดไปได้ เนื่องจากพบว่า แอนติบอดีต่อ DP มีความสัมพันธ์กับการเกิดการสลายไตปลูกถ่ายและพบแอนติบอดีต่อ DP ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วสูงมากกว่าในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการปลูกถ่ายไต¹⁶ ความถี่ของการพบแอนติบอดีต่อ DP ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีความถี่ตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึง 12.5^{17,18}

การตรวจพบแอนติบอดีต่อ DP ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะมีความถี่ต่ำ และส่วนใหญ่พบได้ควบคู่ไปกับแอนติบอดีต่อ HLA

class II อื่นๆ ได้แก่ DR และ DQ ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาความสำคัญของแอนติบอดีต่อ DP เพียงอย่างเดียวต่อผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายอวัยวะ อย่างไรก็ตามมีรายงานผู้ป่วยอยู่หลายรายซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของ DP dnDSA และมีผลต่อการเกิด antibody-mediated rejection ภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยไม่สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนอื่นๆ ร่วมด้วย¹⁹⁻²¹ ลักษณะที่โดดเด่นของแอนติบอดีต่อ DP คือ ส่วนใหญ่แอนติบอดีต่อ DP เกิดปฏิกิริยาต่ออัลลีลในกลุ่มที่มีการใช้ epitope ร่วมกัน (shared epitope) ในโมเลกุลของ HLA-DP มีตำแหน่งที่มี hypervariable region ซึ่งถอดรหัสพันธุกรรมได้เป็น epitope ที่ต่างกันอยู่ 6 แห่ง ได้แก่ HVR A-F โดย HVR-C และ HVR-F เป็นตำแหน่งที่มี epitope ที่กระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดสองอันดับแรก²² HVR-C คือตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 55-57 มี epitope ที่กระตุ้นการเกิดแอนติบอดีที่พบได้บ่อยคือ 56A และ 56E²³ ส่วนตำแหน่งใน HVR-F (กรดอะมิโนที่ 84-87) มี epitope ที่กระตุ้นการเกิดแอนติบอดีที่พบได้บ่อยคือ 84DEAV และ 85GPM ซึ่งมีปฏิกิริยาข้ามกันคนละกลุ่มอัลลีล (Table 2) จากการวิเคราะห์น้ำเหลืองผู้ป่วยรอปลูกถ่ายไตที่มีแอนติบอดีต่อ DP พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อ epitope ใน 2 ตำแหน่งดังกล่าว²⁴ ข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาข้ามในกลุ่มที่มี epitope ดังกล่าวเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพิจารณาการปฏิเสธการรับไตบริจาคจากผู้บริจาคสมองตายในกรณีผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อ DP

สรุป

ด้วยเทคโนโลยีการตรวจ HLA typing และแอนติบอดีต่อ HLA ที่ได้พัฒนาให้มีความถูกต้องและจำเพาะได้มากขึ้น ส่งผลให้มีการศึกษาถึงความสำคัญของ HLA-DQ matching ต่อผลการปลูกถ่ายไตขึ้นมากอีกครั้ง จากเดิมเคยมีรายงานว่า HLA-DQ matching ไม่มีผลต่อผลลัพธ์การปลูกถ่ายไต แต่การศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่า HLA-DQ matching มีความสัมพันธ์ต่อการสลายไตที่เพิ่มขึ้นและอัตราการอยู่รอดของไตที่ลดลง นอกจากนี้แอนติบอดีต่อ DQ ของผู้บริจาคเป็นแอนติบอดีที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีการ

Table 2 Prominent HLA-DPB1 epitopes²³

DPB1 epitope	Polymorphic residue descriptions	Hypervariable region (amino acids)	Epitope-carrying alleles in Luminex kits
56A	56A57E	C (55-57)	DP1, DPB1*02:02, DPB1*04:01, DP5, DP11, DP13, DP19, DP23
56E	56E	C (55-57)	DP1, DPB1*02:01, DP3, DPB1*04:02, DP6, DP9
84DEAV	84D85E86A87V	F (84-87)	DP1, DP3, DP5, DP6, DP9, DP10, DP11, DP13, DP14, DP16, DP17, DP19
85GPM	85G86P87M	F (84-87)	DP2, DP4, DP15, DP18, DP23, DP28

สร้าง dnDSA และเป็นแอนติบอดีที่มีผลเสียต่อผลลัพธ์ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งพบได้ทั้งในการปลูกถ่ายไต หัวใจ ปอด และตับ ส่วนแอนติบอดีต่อ DP ของผู้บริจาค นั้น แม้ว่าจะพบความถี่ต่ำ แต่มีกรณีผู้ป่วยหลายรายซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของแอนติบอดีต่อ DP และการเกิดการสลายไต ดังนั้นในอนาคตการตรวจ HLA-DQ และ HLA-DP ในผู้รับและผู้บริจาคอวัยวะอาจมีความสำคัญและจำเป็นในทางคลินิกเพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Lim WH, Chapman JR, Coates PT, Lewis JR, Russ GR, Watson N, et al. HLA-DQ mismatches and rejection in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephro*. 2016;11:875-83.
2. Baldwin KM, Ehrenberg PK, Geretz A, Prentice HA, Nitayaphan S, Rerks-Ngarm S, et al. HLA class II diversity in HIV-1 uninfected individuals from the placebo arm of the RV144 Thai vaccine efficacy trial. *Tissue Antigens*. 2015;85:117-26.
3. Freedman BI, Thacker LR, Heise ER, Adams PL. HLA-DQ matching in cadaveric renal transplantation. *Clin Transplant*. 1997;11:480-84.
4. Sasaki N, Idica A. The HLA-matching effect in different cohorts of kidney transplant recipients: 10 years later. *Clin Transplant*. 2010;26:1-82.
5. Leeaphorn N, Pena JRA, Thamcharoen N, Khankin EV, Pavlakakis M, Cardarelli F. HLA-DQ mismatching and kidney transplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephro*. 2018;13:763-71.
6. Khongjaroensakun N, Kitpoka P, Wiwattanathum P, Sakulchairungrueng B, Thammanichanon D. Influence of HLA-DQ matching on allograft outcomes in deceased donor kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2018;50:2371-6.
7. Devos JM, Gaber AO, Knight RJ, Land GA, Suki WN, Gaber LW, et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int*. 2012;82:598-604.
8. Lee H, Min JW, Kim JI, Moon IS, Park KH, Yang CW, et al. Clinical significance of HLA-DQ antibodies in the development of chronic antibody-mediated rejection and allograft failure in kidney transplant recipients. *Medicine*. 2016;95:e3094.
9. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94:172-7.
10. Freitas MCS, Rebellato LM, Ozawa M, Nguyen A, Sasaki N, Everly M, et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes. *Transplantation*. 2013;95:1113-9.
11. Wozniak LJ, Hickey MJ, Venick RS, Vargas JH, Farmer DG, Busuttil RW, et al. Donor-specific HLA antibodies are associated with late allograft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2015;99:1416-22.
12. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, Li YH, Binnie M, Chaparro C, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *Am J Resp Crit Care*. 2016;194:596-606.
13. Cole RT, Gandhi J, Bray RA, Gebel HM, Morris A, McCue A, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with worse outcomes compared to non-DQ de novo donor-specific antibodies following heart transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31:e12924.
14. Omrani O, Alawwami M, Buraiki J, Selimovic N. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after heart transplantation. *Ann Saudi Med*. 2018;38:97-104.
15. Mytilineos J, Deufel A, Opelz G. Clinical relevance of HLA-DPB1 locus matching for cadaver kidney retransplants. *Transplantation*. 1997;63:1351-4.
16. Callender CJ, Fernandez-Vina M, Leffell MS, Zachary AA. Frequency of HLA-DP-specific antibodies and a possible new cross-reacting group. *Hum Immunol*. 2012;73:175-9.
17. Billen EVA, Christiaans MHL, Doxiadis IIN, Voorter CEM, van den Berg-Loonen EM. HLA-DP antibodies before and after renal transplantation. *Tissue Antigens*. 2010;75:278-85.
18. Qiu JX, Cai JC, Terasaki PI, El-Awar N, Lee J. Detection of antibodies to HLA-DP in renal transplant recipients using single antigen beads. *Transplantation*. 2005;80:1511-3.
19. Cippa PE, Gaspert A, Etter C, Guenduez Z, Ferrari-Lacraz S, Rusi B, et al. Late antibody-mediated rejection by de novo donor HLA-DP-specific antibody after renal transplantation: a case report. *Hum Immunol*. 2014;75:462-5.
20. Thammanichanon D, Parapiboon W, Mongkolsuk T, Worawichawong S, Tammakorn C, Kitpoka P. Acute antibody-mediated rejection by de novo Anti-HLA-DP beta and -DP alpha antibodies after kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2018;50:2548-52.
21. Thauinat O, Hanf W, Dubois V, McGregor B, Perrat G, Chauvet C, et al. Chronic humoral rejection mediated by anti-HLA-DP alloantibodies: insights into the role of epitope sharing in donor-specific and non-donor specific alloantibodies generation. *Transpl Immunol*. 2009;20:209-11.
22. Simmons DP, Kafetzi ML, Wood I, Macaskill PC, Milford EL, Guleria I. Antibodies against HLA-DP recognize broadly expressed epitopes. *Hum Immunol*. 2016;77:1128-39.
23. Duquesnoy RJ, Marrari M, Tambur AR, Mulder A, Sousa LCDD, da Silva AS, et al. First report on the antibody verification of HLA-DR, HLA-DQ and HLA-DP epitopes recorded in the HLA Epitope Registry. *Hum Immunol*. 2014;75:1097-103.
24. Cano P, Fernandez-Vina M. Two sequence dimorphisms of DPB1 define the immunodominant serologic epitopes of HLA-DP. *Hum Immunol*. 2009;70:836-43.