

บทบรรณาธิการ

HLA eplet mismatch: future risk stratification in kidney transplantation

ดวงตะวัน ธรรมาณิชา นนท์

ห้องปฏิบัติการตรวจเนื้อเยื่อ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ความแตกต่างของแอนติเจน HLA (HLA mismatch) ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคเป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายไต จำนวนแอนติเจน HLA ที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาคมีความสัมพันธ์กับอัตราการอยู่รอดของไตปลูกถ่าย¹ การใช้ยาคดภูมิคุ้มกันสามารถช่วยให้การปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จได้ แต่ผลการปลูกถ่ายไตในระยะยาวยังคงมีปัญหาโดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 20 สูญเสียไตปลูกถ่ายภายใน 5 ปี² การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียไตปลูกถ่ายภายหลังการปลูกถ่ายไตในระยะยาว ปัจจุบันความสนใจในด้านการแพทย์แม่นยำ (precision medicine) มีเพิ่มขึ้นและมีการนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วย จึงจำเป็นต้องมีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่น่าเชื่อถือซึ่งสัมพันธ์กับผลการปลูกถ่ายเพื่อที่จะเป็นเครื่องมือสำคัญสำหรับแพทย์ในการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยอย่างละเอียด การนำข้อมูลความแตกต่างของ HLA ในระดับโมเลกุล (HLA molecular mismatch) มาใช้ในการประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันจะช่วยเพิ่มความแม่นยำได้มากกว่าการพิจารณาความแตกต่างของแอนติเจน HLA

HLA Eplet

การพิจารณาความแตกต่างของ HLA ในระดับโมเลกุล (HLA molecular mismatch) ที่นิยมใช้และมีการศึกษาตีพิมพ์อย่างกว้างขวางมากที่สุดคือ วิธีการที่ใช้คอมพิวเตอร์อัลกอริทึม HLA Matchmaker³ ซึ่งมี Rene Duquesnoy เป็นผู้ริเริ่ม โดยมีแนวคิดเบื้องต้นดังนี้

โมเลกุล HLA ประกอบด้วยกลุ่มของ epitope ซึ่งแต่ละ epitope มีแอนติบอดีที่มาจับแตกต่างกัน ในแต่ละ epitope มีองค์ประกอบกรดอะมิโน ประจุไฟฟ้า โครงสร้างและรูปร่างสามมิติที่แตกต่างซึ่งจะเป็นปัจจัยสำคัญในการบ่งถึงคุณสมบัติการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดี (immunogenicity) และคุณสมบัติในการที่แอนติบอดีสามารถเข้าถึงและจับกับแต่ละ epitope (antigenicity) ภายในโครงสร้าง epitope (structural epitope) ขนาดใหญ่ มีส่วนเล็กๆ เรียกว่า 'functional epitope' ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 2-5 residue และมีความสำคัญอย่างยิ่งในการจับกับ

แอนติบอดี ในระยะแรกมีการตั้งสมมุติฐานว่าบริเวณ functional epitope ประกอบด้วยกรดอะมิโนในเชิงเรียงติดต่อกันประมาณสาม residue จึงใช้ชื่อเรียกว่า triplet และมีงานวิจัยรายงานความสัมพันธ์ระหว่าง จำนวน triplet ที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค (triplet mismatch) กับการสร้างแอนติบอดีในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและหญิงตั้งครรภ์⁴ หลังจากมีการศึกษาเพิ่มขึ้นจึงพบว่า functional epitope นั้นไม่จำเป็นต้องเกิดจากการเรียงตัวของกรดอะมิโนติดต่อกัน แต่อาจเกิดจาก กรดอะมิโน 2-5 residue ที่ไม่เรียงติดต่อกันแต่อยู่ในตำแหน่งใกล้เคียงกันภายในระยะ 3-3.5 อังสตรอม (angstrom) บริเวณผิวของโมเลกุล HLA ในโครงสร้างสามมิติ จึงเรียกบริเวณ functional epitope นี้ว่า 'eplet'⁵ การบ่งชี้ eplet ทำโดยคำนวณจากโครงสร้างสามมิติของโมเลกุล HLA ด้วยคอมพิวเตอร์ซอฟต์แวร์ NCBI Cn3D structure viewer software (National Center for Biotechnology Information) eplet ที่ได้จากการคำนวณของคอมพิวเตอร์ซอฟต์แวร์เป็น eplet ทางทฤษฎี (theoretical eplet) ต่อมา Duquesnoy ได้พัฒนาคอมพิวเตอร์อัลกอริทึม HLAMatchmaker เพื่อใช้บ่งชี้ความแตกต่างของ eplet ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค โดยการเปรียบเทียบ eplet ซึ่งมีในอัลลีล HLA ของผู้บริจาค แต่ไม่มีในอัลลีล HLA ของผู้ป่วย

การตั้งชื่อ eplet เริ่มจากตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เป็น polymorphic ตำแหน่งแรกในโปรตีน HLA และตามด้วยรหัสของกรดอะมิโน⁶ เช่น 62GE eplet บน A2, B57, B58 145L eplet บน B13 4Q eplet บน DR7, DR9, DR53 จากที่กล่าวไว้ข้างต้นว่า eplet คือ functional epitope ที่เล็กที่สุดของ epitope และสำคัญต่อความจำเพาะในการจับของแอนติบอดี อย่างไรก็ตาม บริเวณโครงสร้าง epitope ที่เหลือก็มีความสำคัญต่อคุณสมบัติการจับกับแอนติบอดี (antigenicity)

ในขณะที่ Duquesnoy นำเสนอแนวคิดของ eplet และ HLA-Matchmaker คณะวิจัยของ Paul Terasaki⁷ ได้ศึกษาการบ่งชี้ epitope โดยใช้เทคนิค adsoption-elution ร่วมกับการใช้ cell lines ที่มีการแสดงออกของโมเลกุล HLA บนผิวเซลล์เพียงแบบเดียว (single recombinant HLA molecule) โดย epitope ที่ค้นพบโดยคณะวิจัยของ Paul Terasaki หมายถึง eplet ร่วมกับ

กรดอะมิโนใกล้เคียงที่มีอิทธิพลต่อการจับของแอนติบอดี การตั้งชื่อ epitope ซึ่งได้รับการยืนยันโดยใช้เทคนิค absorption-elution นี้ ตั้งโดยการเรียกเป็นตัวเลข 1-1,000 สำหรับ class I, 1,001-2,000 สำหรับ HLA-DR, 2,001-3,000 สำหรับ HLA-DQ และ 4,001-5,000 สำหรับ HLA-DP ต่อมาเพื่อให้การเรียกชื่อ eplet เป็นไปแนวทางเดียวกัน ในเว็บไซต์ HLA Epitope Registry (<https://www.epregistry.com.br>) ใช้ชื่อเรียก eplet ตามระบบการเรียกชื่อของ Duquesnoy ในเว็บไซต์ HLA Epitope Registry ยังได้รวบรวมข้อมูล eplet ที่ได้รับการยืนยันในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ eplet ที่ได้รับการยืนยันนี้เรียกว่า 'antibody-verified eplet' การทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่นำมาใช้ในการยืนยัน eplet ว่าเป็น eplet ที่สามารถจับกับแอนติบอดีได้จริงนั้น มีหลายวิธีคือ 1) การวิเคราะห์ single antigen bead assay โดยใช้ human monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ HLA 2) เทคนิค adsorption-elution จากซีรัมผู้ป่วย 3) การวิเคราะห์ single antigen bead assay โดยใช้ซีรัมจากหญิงตั้งครรภ์หรือผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ และ 4) การวิเคราะห์ single antigen bead assay โดยใช้ murine monoclonal antibody ที่จำเพาะ ซึ่งวิธีที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุดในการยืนยัน eplet คือการใช้ human monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ HLA ในการวิเคราะห์

Eplet mismatch load

การคำนวณจำนวน eplet ที่แตกต่างระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค เรียกว่า eplet mismatch load ข้อดีของการนำข้อมูลจำนวน eplet ที่แตกต่างระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค มาใช้ในการประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันคือ เป็นการวัดที่มีความแม่นยำสูงกว่าการคำนวณความแตกต่างของแอนติเจน HLA ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยซึ่งมี HLA-DQ8 (DQA1*03:01, DQB1*03:02) เมื่อได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มี HLA-DQ6 (DQA1*01:02, DQB1*06:01) เปรียบเทียบกับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มี HLA-DQ9 (DQA1*03:02, DQB1*03:03) เมื่อพิจารณาความแตกต่างของแอนติเจน HLA จะพบว่ามีหนึ่งแอนติเจนที่ไม่ตรงกัน เท่ากันในผู้บริจาคทั้งสองคน หมายความว่า การได้รับไตจากผู้บริจาคทั้งสองคนมีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันในตำแหน่ง HLA-DQ เท่ากัน แต่หากพิจารณา eplet mismatch load จะพบว่า HLA-DQ6 มี 23 eplet mismatch ในขณะที่ HLA-DQ9 มี 2 eplet mismatch (Figure 1) ดังนั้นในระดับโมเลกุลหากทำการปลูกถ่ายไตให้ผู้ป่วยคนเดียวกัน ผู้บริจาคที่มี HLA-DQ6 มีความเสี่ยงสูงกว่าผู้บริจาคที่มี HLA-DQ9 เกือบถึง 12 เท่า การใช้จำนวนความแตกต่างของแอนติเจน HLA ในการประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันจึงอาจเป็นข้อมูลที่ไม่ถูกต้อง

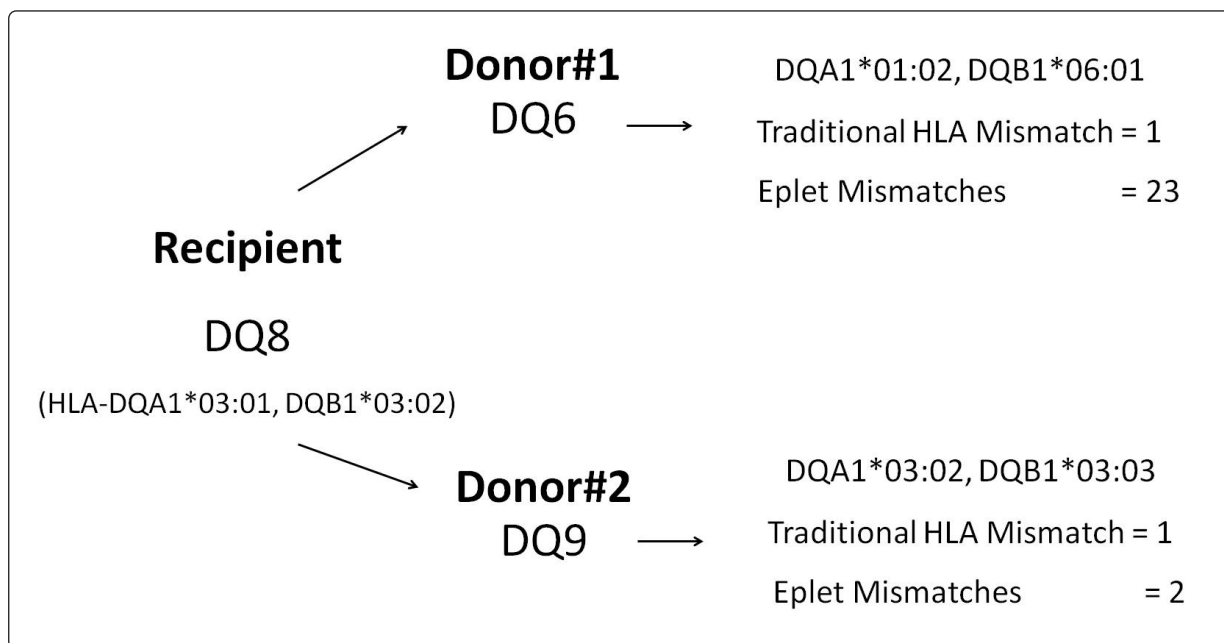


Figure 1 An example of a single HLA antigen mismatch.. A recipient with HLA-DQ8 has a transplanted kidney from a donor with HLA-DQ6 versus a donor with HLA-DQ9. Although both scenarios have one traditional HLA antigen mismatch, the numbers of HLA molecular mismatches are considerably different. Receiving a kidney from donor#1 with HLA-DQ6 is associated with 23 eplet mismatches whereas receiving one from donor#2 with HLA-DQ9 is associated with only two eplet mismatches.

Eplet mismatch load และความสัมพันธ์ทางคลินิก

จากงานวิจัยที่ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่าง eplet mismatch load และการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคที่เกิดขึ้นใหม่หลังการปลูกถ่าย (de novo donor-specific antibody; de novo dnDSA) มีผลการศึกษาเป็นในลักษณะเดียวกันว่า จำนวน class I และ class II eplet mismatch สัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคหลังการปลูกถ่ายไต⁹⁻¹¹ อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาพบความสัมพันธ์เฉพาะ class II eplet mismatch กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของผู้บริจาคหลังการปลูกถ่ายไต แต่ไม่พบความสัมพันธ์ใน class I eplet mismatch การศึกษาโดย Wiebe และคณะ¹¹ ได้วิเคราะห์ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต จำนวน 286 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี eplet mismatch load ในตำแหน่ง HLA-DR และ HLA-DQ ปริมาณน้อย (คือมี HLA-DR eplet mismatch < 10, HLA-DQ eplet mismatch < 17) มีระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตที่ไม่มีการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของผู้บริจาคมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี eplet mismatch load ในตำแหน่ง HLA-DR และ HLA-DQ ปริมาณมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.0001$) การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 110 ราย¹² พบว่า HLA-DR และ HLA-DQ eplet mismatch load สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA-DR และ HLA-DQ ของผู้บริจาคหลังการปลูกถ่ายไตที่เพิ่มขึ้น

นอกจาก eplet mismatch load มีความสัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคที่เกิดขึ้นใหม่หลังการปลูกถ่ายแล้ว ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับการสลายไต (rejection)^{10,13} transplant glomerulopathy¹⁴ และการสูญเสียอวัยวะปลูกถ่าย^{10,15} การศึกษาที่น่าสนใจคืองานวิจัยในประเทศเบลเยียมซึ่งวิเคราะห์ eplet mismatch load กับการสลายไตและการสูญเสียไตปลูกถ่ายในผู้ป่วยจำนวนมากถึง 926 ราย¹⁰ โดยตรวจ HLA typing ในระดับความละเอียดสูง 11 ตำแหน่ง พบว่า แม้จำนวน eplet mismatch load รวมทุกตำแหน่งสัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคที่เกิดขึ้นใหม่หลังการปลูกถ่าย [hazard ratio, HR 1.02, 95% confidence interval (CI): 1.00-1.04, $p = 0.02$] แต่ความสัมพันธ์พบเด่นชัดในตำแหน่ง HLA-DQ มากกว่าตำแหน่งอื่นๆ โดย HLA-DQ eplet mismatch load สัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการสร้างแอนติบอดีต่อ HLA-DQ ของผู้บริจาค (HR 1.14, 95%CI: 1.07-1.22, $p < 0.001$) ในการเกิด antibody-mediated rejection (HR 1.12, 95%CI: 1.04-1.20, $p = 0.002$) และในการสูญเสียไตปลูกถ่าย (HR 1.05, 95%CI: 1.01-1.09, $p = 0.01$)

Eplet mismatch load และการประเมินความเสี่ยงเพื่อลดการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ประโยชน์ของการประเมิน eplet mismatch load ที่มีความสำคัญอย่างยิ่งและสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกคือ การนำมาใช้ประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันเพื่อปรับการให้ยากดภูมิคุ้มกันจากการศึกษาเพื่อหาตัวชี้วัดทางชีวภาพที่เหมาะสมและผลกระทบในการถอนการให้ยา calcineurin inhibitor (CNI) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต¹⁶ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่ถอนการให้ยา CNI และมีการสร้างแอนติบอดีต่อ HLA-DQ ของผู้บริจาคหลังปลูกถ่ายไต มีจำนวน HLA-DQ eplet mismatch load สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการสร้างแอนติบอดี และเมื่อใช้เกณฑ์การจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงคือ มี HLA-DQ eplet mismatch > 16 พบว่า กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงมีอุบัติการณ์การเกิดแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA ของผู้บริจาคสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มี HLA-DQ eplet mismatch ≤ 16 (53.8% vs. 0.0%, $p = 0.02$) การศึกษานี้แนะนำว่า eplet mismatch ที่ตำแหน่ง HLA-DQ สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยเพื่อลดการใช้ยากดภูมิคุ้มกันได้ ส่วน eplet mismatch ในตำแหน่งอื่นๆ ไม่เหมาะในการใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพในการประเมินความเสี่ยงเนื่องจากมีจำนวนการเกิดแอนติบอดีต่อผู้บริจacksonน้อยเกินไป

การนำ eplet mismatch มาใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพเพื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถลดการให้ยากดภูมิคุ้มกันได้ได้รับความสนใจจากหลายกลุ่มวิจัย งานวิจัยที่น่าสนใจคือการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 596 ราย¹⁷ พบว่า HLA-DR และ -DQ eplet mismatch > 11 สัมพันธ์กับการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจน HLA-DR และ -DQ ของผู้บริจาค เมื่อใช้เกณฑ์นี้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความเสี่ยงพบว่า ผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (HLA-DR และ -DQ eplet mismatch > 11) และสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนผู้บริจาคมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นยาต่ำสุด (trough level) ของยา tacrolimus < 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงที่ไม่มีการสร้างแอนติบอดี ในทางตรงกันข้าม กลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงต่ำ (HLA-DR และ -DQ eplet mismatch ≤ 11) ไม่มีการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของผู้บริจาค แม้ว่าจะระดับยา tacrolimus ต่ำ (< 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) บ่งว่าหากผู้ป่วยมี eplet mismatch load สูงและมีระดับยา tacrolimus ต่ำ จะมีความเสี่ยงสูงในการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนผู้บริจาค และเสนอแนะว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันสูงไม่ควรวางเป้าระดับยา tacrolimus < 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

สรุป

การพิจารณา eplet mismatch เพื่อใช้ในการประเมินความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกันก่อนปลูกถ่ายไตจะช่วยเพิ่มความแม่นยำได้มากกว่าการพิจารณาความแตกต่างของแอนติเจน HLA และน่าจะช่วยลดการสร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนผู้บริจาคภายหลังปลูกถ่ายไตได้ นอกจากนี้ยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการปรับการให้ยากดภูมิคุ้มกันได้ อย่างไรก็ตาม eplet แต่ละตัวก็มีความสำคัญทางคลินิกไม่เท่ากัน ดังนั้นในอนาคตงานวิจัยที่ศึกษา eplet mismatch น่าจะมุ่งเน้นการบ่งชี้ eplet ที่สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้สูง (immunodominant หรือ risk eplet) เมื่อข้อมูลของ eplet ที่มีความสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้สูงเพิ่มขึ้นจะสามารถนำ eplet mismatch มาประยุกต์ใช้ในการตัดสินใจในการรับไตได้ และจะไม่เกิดการปฏิเสธการรับไตกรณีที่ผู้บริจาคมี mismatched eplet ที่ไม่ได้มีความสำคัญทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

- Shi X, Liu R, Xie X, Lv J, Han W, Zhong X, et al. Effect of human leukocyte antigen mismatching on the outcomes of pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1939-48.
- Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: kidney. *Am J Transplant*. 2021;21(Suppl 2):21-137.
- Duquesnoy RJ, Askar M. HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. V. Eplet matching for HLA-DR, HLA-DQ, and HLA-DP. *Hum Immunol*. 2007;68:12-25.
- Dankers MK, Witvliet MD, Roelen DL, de Lange P, Korfae N, Persijn GG, et al. The number of amino acid triplet differences between patient and donor is predictive for the antibody reactivity against mismatched human leukocyte antigens. *Transplantation*. 2004;77:1236-9.
- Duquesnoy RJ. A structurally based approach to determine HLA compatibility at the humoral immune level. *Hum Immunol*. 2006;67:847-62.
- Duquesnoy RJ. Update of the HLA class I eplet database in the website based registry of antibody-defined HLA epitopes. *Tissue Antigens*. 2014;83:382-90.
- El-Awar N, Lee JH, Tarsitani C, Terasaki PI. HLA class I epitopes: recognition of binding sites by mAbs or eluted alloantibody confirmed with single recombinant antigens. *Hum Immunol*. 2007;68:170-80.
- Duquesnoy RJ, Marrari M, Mulder A, Sousa LC, da Silva AS, do Monte SJ. First report on the antibody verification of HLA-ABC epitopes recorded in the website-based HLA Epitope Registry. *Tissue Antigens*. 2014;83:391-400.
- Kishikawa H, Kinoshita T, Hashimoto M, Fukae S, Taniguchi A, Yamanaka K, et al. Class II HLA eplet mismatch is a risk factor for de novo donor-specific antibody development and antibody-mediated rejection in kidney transplantation recipients. *Transplant Proc*. 2018;50:2388-91.
- Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Kerkhofs J, Daniëls L, et al. Eplet mismatch load and de novo occurrence of donor-specific anti-HLA antibodies, rejection, and graft failure after kidney transplantation: An observational cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2193-204.
- Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, 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.
- Philogene MC, Amin A, Zhou S, Charnaya O, Vega R, Desai N, et al. Eplet mismatch analysis and allograft outcome across racially diverse groups in a pediatric transplant cohort: a single-center analysis. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:83-94.
- Do Nguyen HT, Wong G, Chapman JR, McDonald SP, Coates PT, Watson N, et al. The association between broad antigen HLA mismatches, eplet HLA mismatches and acute rejection after kidney transplantation. *Transplant Direct*. 2016;2:e120.doi: 10.1097/TXD.0000000000000632.
- Sapir-Pichhadze R, Tinckam K, Quach K, Logan AG, Laupacis A, John R, et al. HLA-DR and -DQ eplet mismatches and transplant glomerulopathy: a nested case-control study. *Am J Transplant*. 2015;15:137-48.
- Sapir-Pichhadze R, Zhang X, Ferradi A, Madbouly A, Tinckam KJ, Gebel HM, et al. Epitopes as characterized by antibody-verified eplet mismatches determine risk of kidney transplant loss. *Kidney Int*. 2020;97:778-85.
- Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, Rush D, Fairchild RL, Poggio ED, et al. Adverse outcomes of tacrolimus withdrawal in immune-quiescent kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:3114-22.
- Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-Hansen T, Gibson IW, et al. Class II eplet mismatch modulates tacrolimus trough levels required to prevent donor-specific antibody development. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3353-62.