

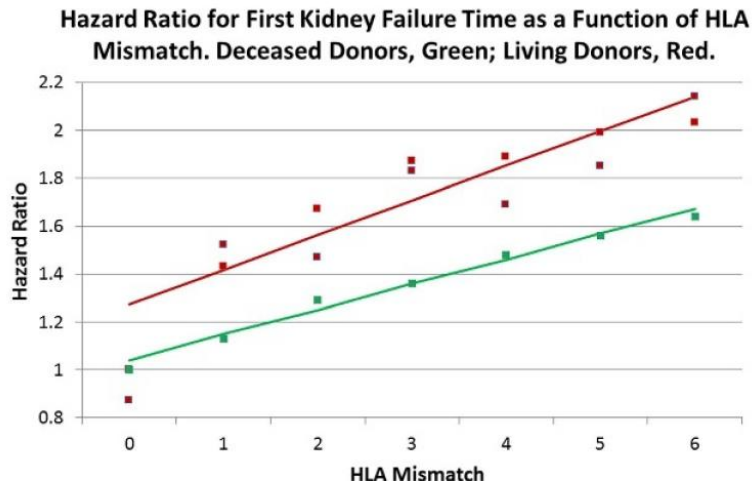
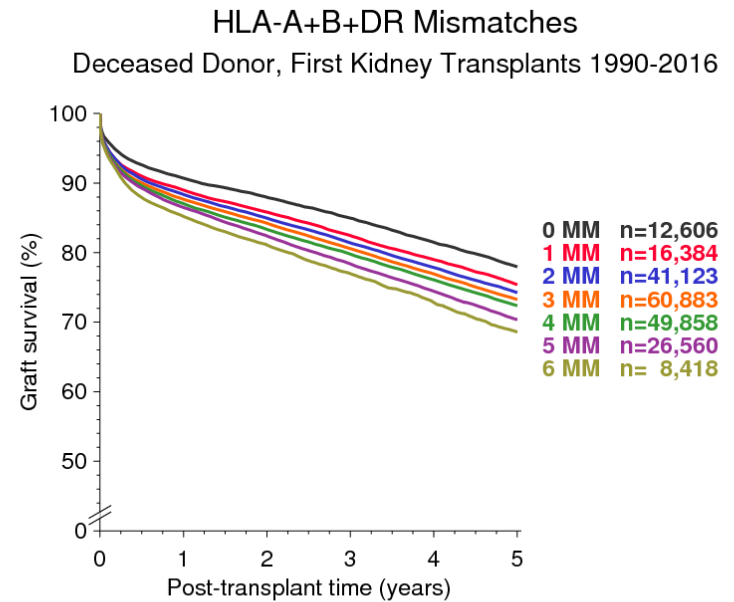
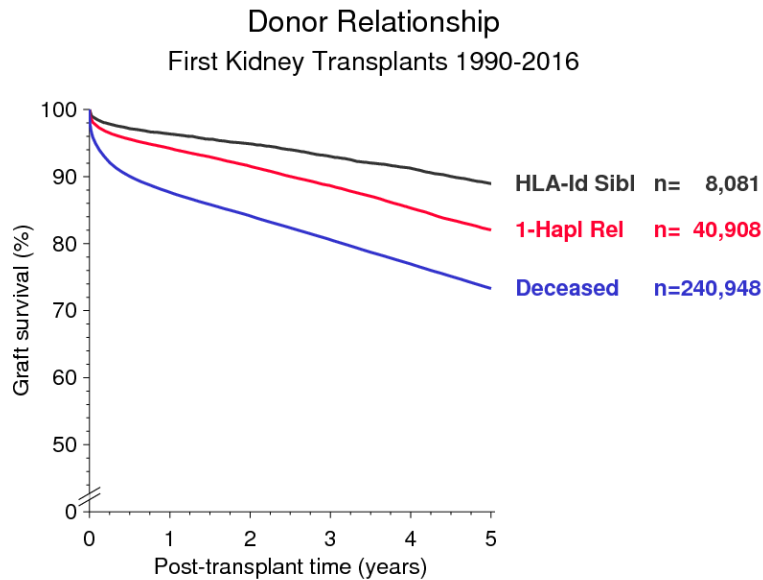
COMPATIBILIDAD ALÉLICA O MOLECULAR PARA LA ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS

Eduard Palou

17º Congreso SCT

22/03/2023

Donor-Recipient HLA Mismatches

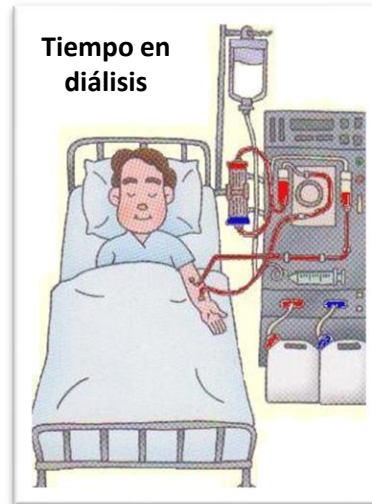


Williams et al,
Transplantation Direct 2017

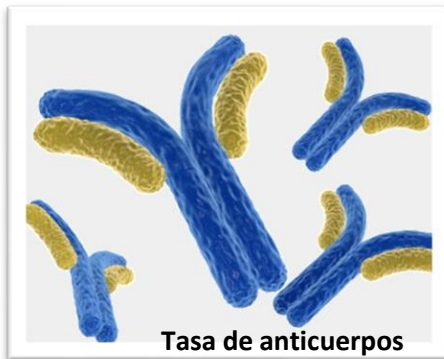
Asignación Renal en Trasplante de Donante Cadáver

Cálculo SCORE

Para receptores con el mismo grupo sanguíneo que el donante y con una diferencia de edad de máximo 15 años se valora:



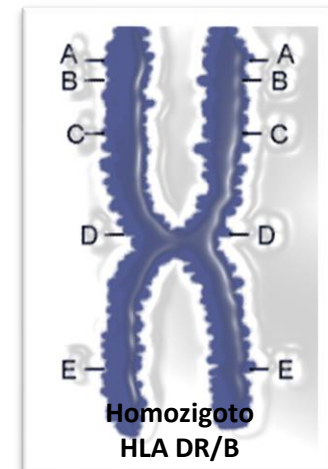
Más tiempo → + puntuación



Más anticuerpos → + puntuación



Menos diferencia → + puntuación



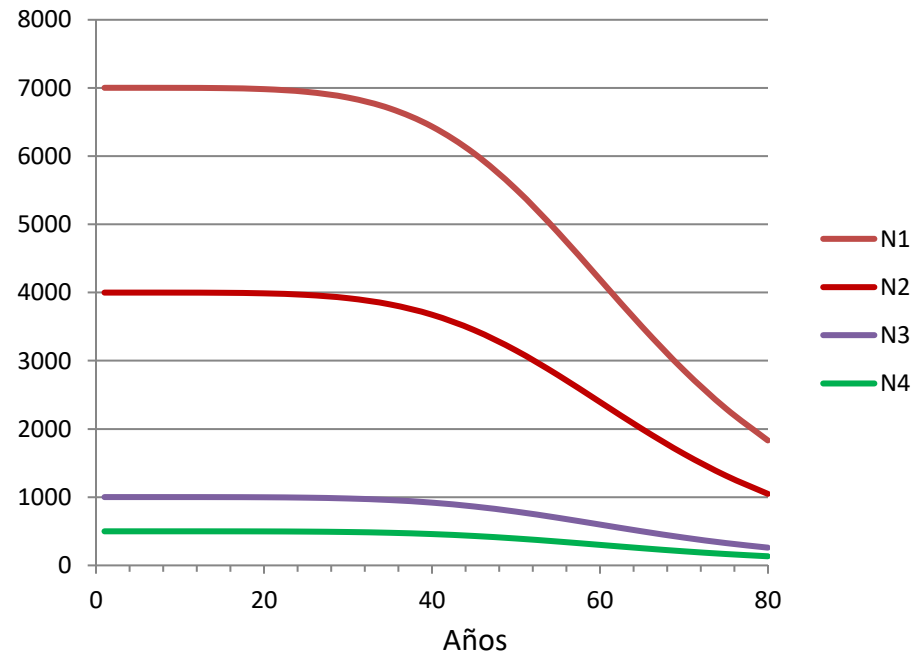
Pacientes homocigotos → + puntuación

Cálculo SCORE

Incompatibilidad HLA y edad (*)	nivel 1	$7000/(1+(edad/65)^5)$
	nivel 2	$4000/(1+(edad/65)^5)$
	nivel 3	$1000/(1+(edad/65)^5)$
	nivel 4	$500/(1+(edad/65)^5)$
	nivel 5	0
Tiempo de espera	Número días diálisis	
Diferencia edad Donante-Receptor	$-1/2 (edad D - edad R)^2$	
Límite diferencia de edad	15 años o 30 años si hiperinmunizado	
Tasa de anticuerpos (#)	$(exp(7 (PRA/100))-1) \times 3,434$	
HLA-DR Homocigoto	500	
HLA-B Homocigoto	100	

Incompatibilidad HLA (HLA-A,B,DRB1)

(*) Nivel de incompatibilidad	
nivel 1: 000	000
nivel 2: 0 DR y 0/1 B	100,010,110,200,210
nivel 3: (0DR y 2B) o (1DR y 0/1B)	020,120,220,001,101,201,011,111,211
nivel 4: 1DR y 2B	021,121,221
nivel 5: 2DR	002,102,202,012,112,212,022,122,222



HLA POLYMORPHISM

- HLA genes are the most polymorphic genes in humans:

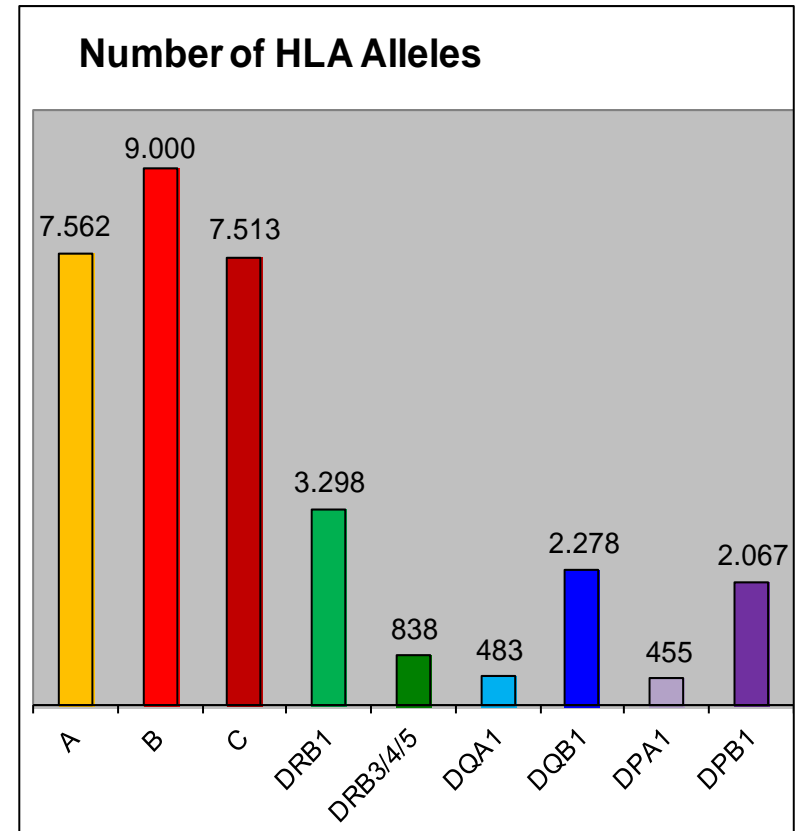
34,422 HLA variants

(IMGT/HLA 3.49.0, July 2022)

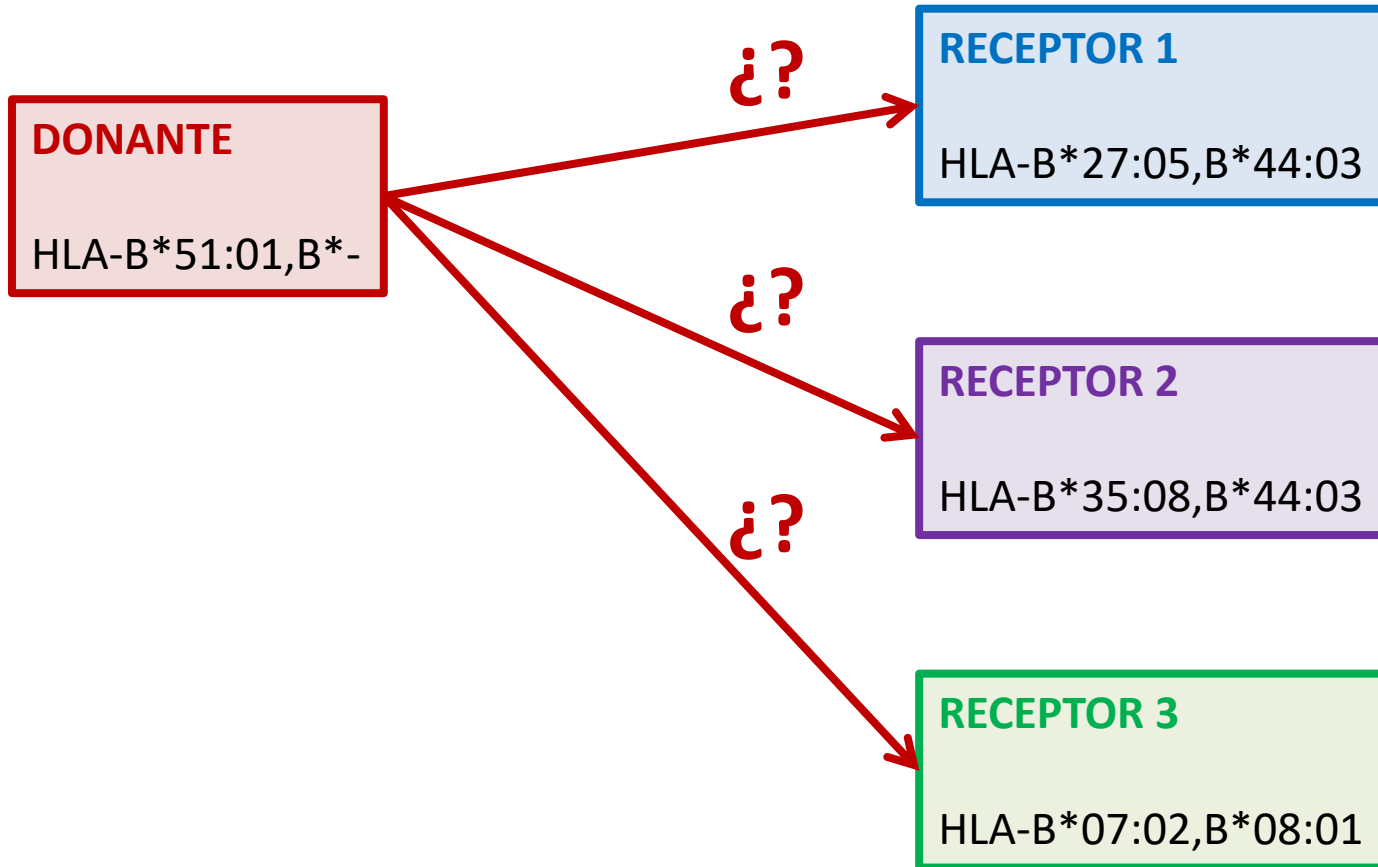
<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>

Polymorphism: genetic variation in a population (different allelic forms of a single gene).

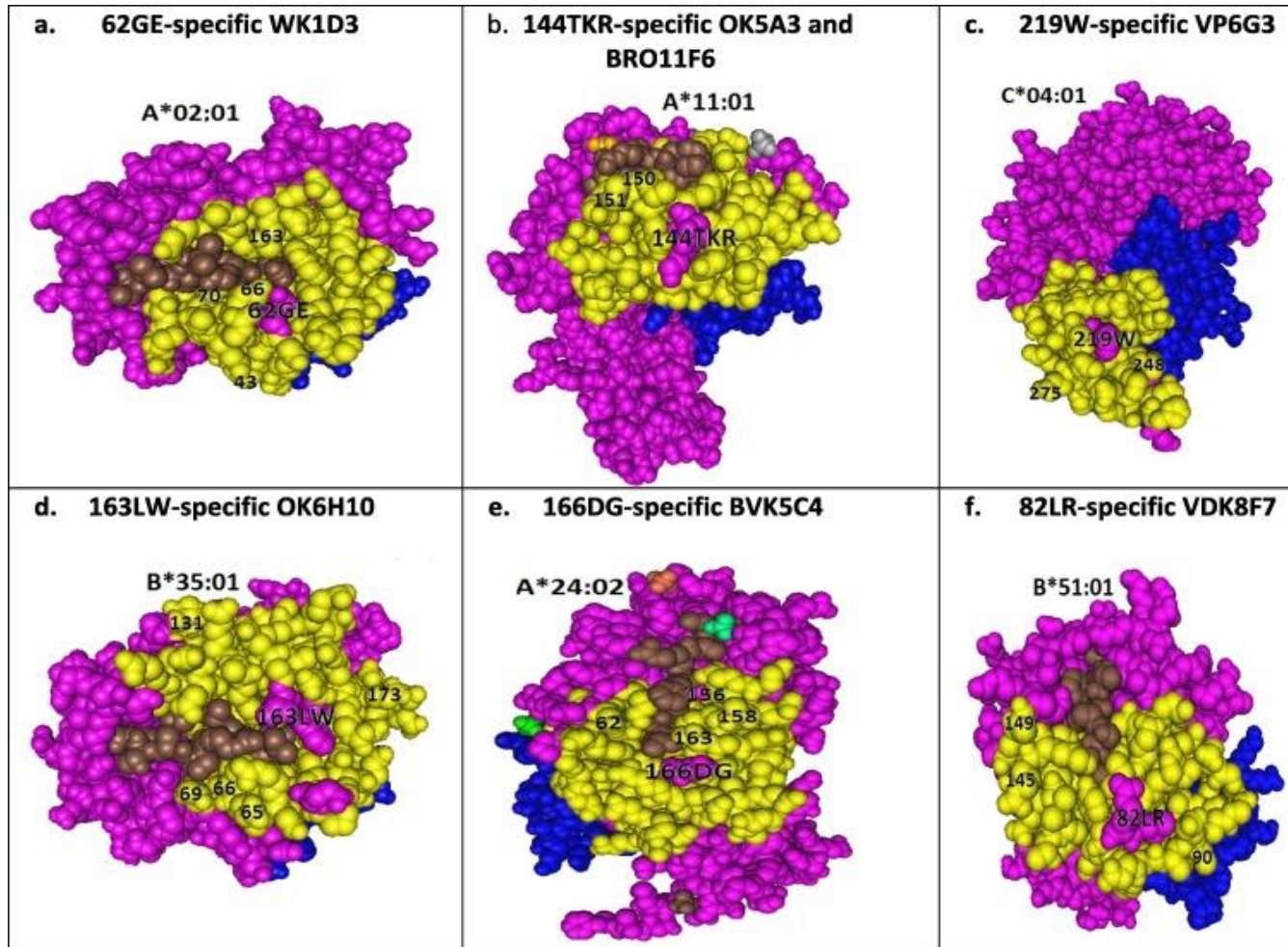
Alleles: variant forms of a given gene in different individuals of the same species.



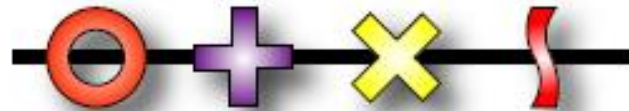
¿QUÉ RECEPTOR PRESENTA MENOS INCOMPATIBILIDADES?



Molecular Compatibility - Epitopes



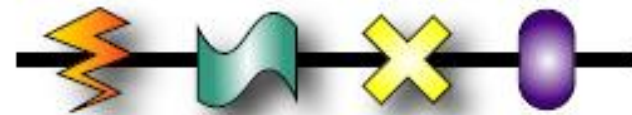
Las moléculas HLA pueden considerarse como secuencias de potenciales epítomos de anticuerpos



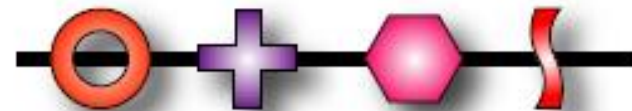
Patient HLA



Donor A: 4 epitope mismatches



Donor B: 3 epitope mismatches



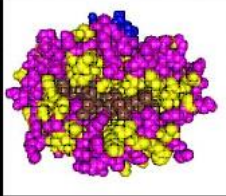
Donor C: 1 epitope mismatch

Kramer et al.

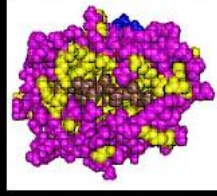
The long and winding road towards epitope matching in clinical transplantation.
Transplant International 2019; 32: 16–24

HLAMatchmaker

HLA-A2



HLA-B27



HLA-Cw3

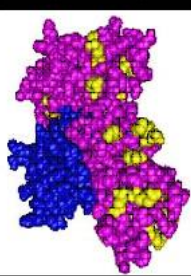
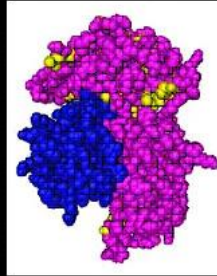
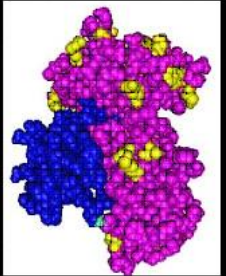
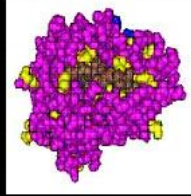
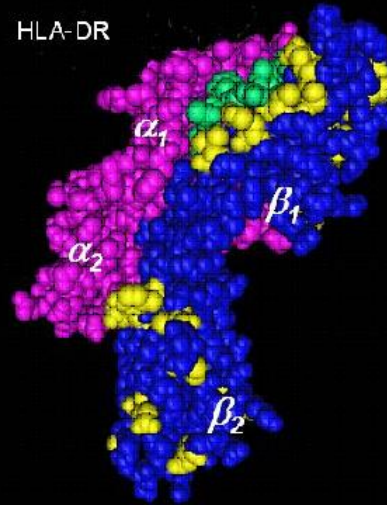


Figure 1 Polymorphic Residues on Class I Antigen

HLA-DR



HLA-DQ

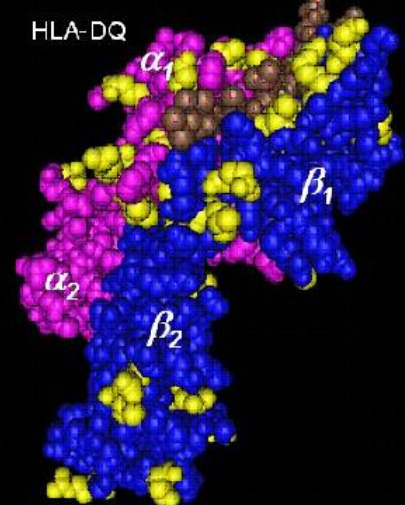


Figure 2 Topography of Polymorphic Residues on HLA-DR and HLA-DQ Molecules

HLAMatchmaker

	ABC	DRB1/3/4/5	DQ	DP	MICA
Verified Eplets	91	37	19	10	22
Other Eplets	209	108	66	52	36
% Verified	30%	25%	22%	16%	37%

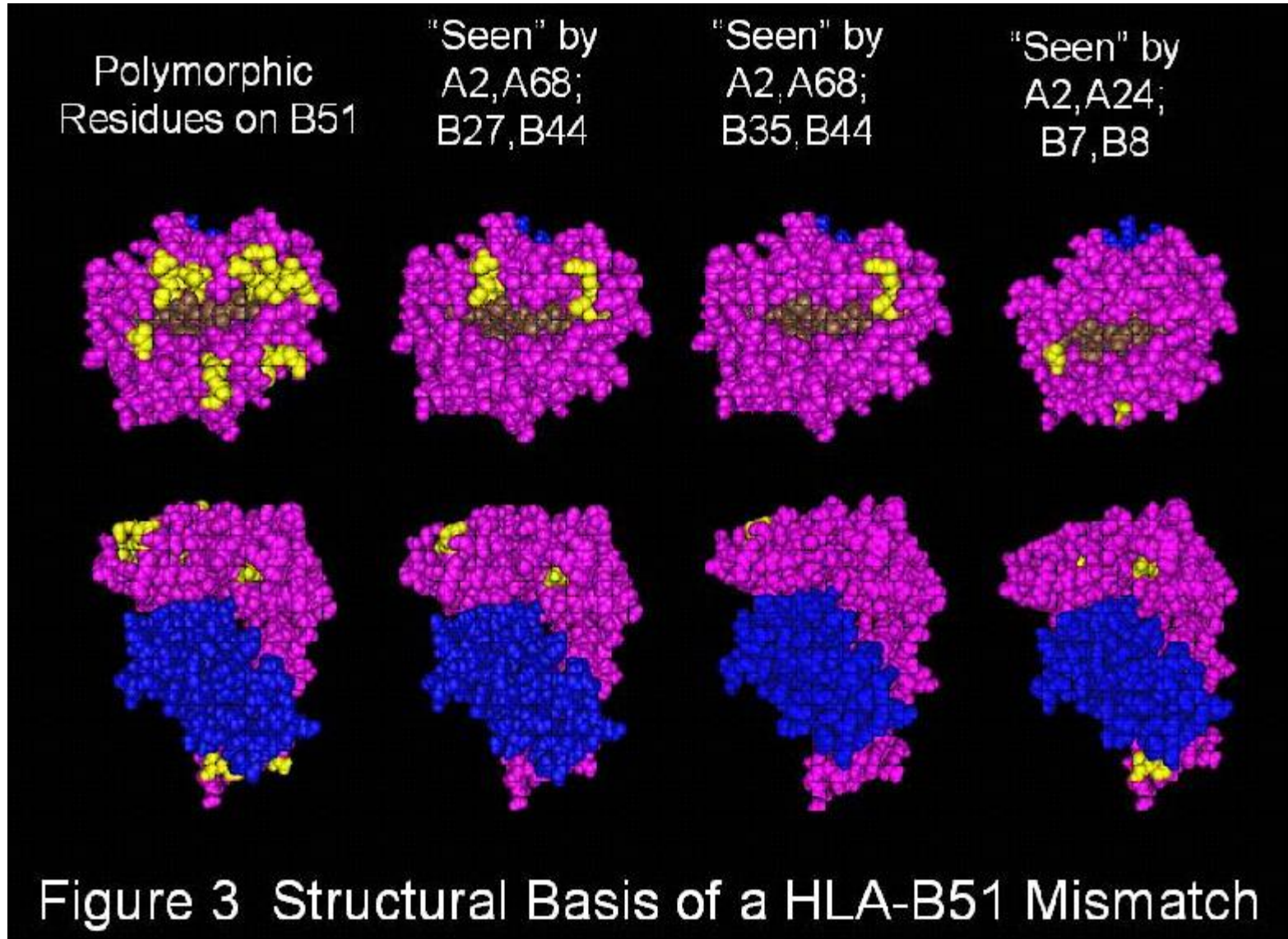
Rene J. Duquesnoy et al. First report on the antibody verification of HLA-ABC epitopes recorded in the website-based HLA Epitope Registry. Tissue Antigens 2014.

Rene J. Duquesnoy et al. First report on the antibody verification of HLA-DR, HLA-DQ and HLA-DP epitopes recorded in the HLA Epitope Registry Tissue Antigens 2014.

<http://epregistry.ufpi.br/>

HLAMatchmaker

El grado de incompatibilidad está determinado por el tipaje HLA del receptor



HLAMatchmaker

Don.	B*51:01	44RT	69TNT	80I	82LR	131S	163LW	193PV
Rec.1	B*14:01		69TNT			131S		
	B*07:02		70IAQ				163EW	
	A*02:01							

Incompatibilidades	Alelos= 1	Eplets= 5
--------------------	------------------	------------------

Don.	B*51:01	44RT	69TNT	80I	82LR	131S	163LW	193PV
Rec.2	B*35:01	44RT	69TNT			131S	163LW	193PV
	B*41:01	41T	69TNT					
	A*25:01			80I	82LR		163RW	

Incompatibilidades	Alelos= 1	Eplets= 0
--------------------	------------------	------------------

René J Duquesnoy. HLAMatchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. Human Immunology 2002, 63:339.

Métodos para evaluar la compatibilidad molecular

- **HLAMatchmaker**

Eplet MM (EpMM)

- **“Cambridge algorithm”** Mismatch Score

Hydrophobic (HMS)

Electrostatic (EMS)

Aminoacid (AMS)

- **HLA-EMMA**

Diferencias en aminoácidos



HLA-EMMA

Epitope Mismatch Algorithm

- **PIRCHE**

MM en péptidos presentados a linfocitosT

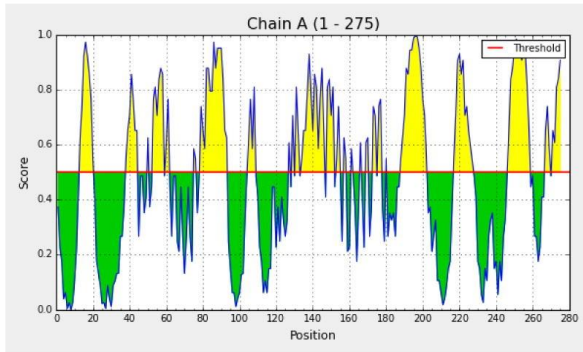


Ellipsoid Protrusion Score

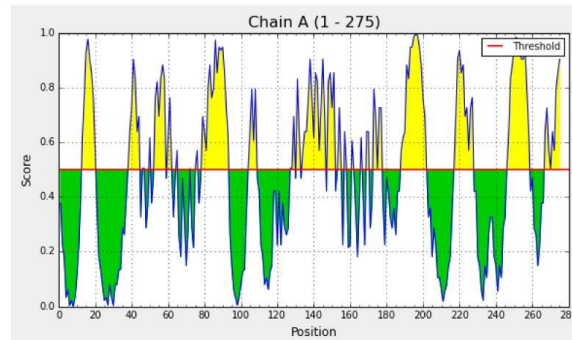
Usefulness of the ElliPro epitope predictor program in defining the repertoire of HLA-ABC eplets

Rene J. Duquesnoy, Marilyn Marrari. Human Immunology 2017, 78: 481-488.

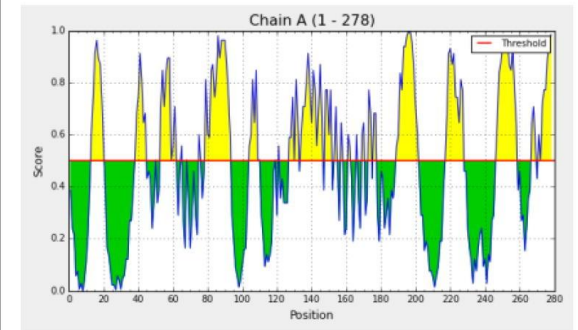
A*02:01



B*07:02



C*03:03



ElliPro is based on the concept that residues protruding from a protein's globular surface can be considered epitope candidates.

HLA-EMMA



Overview

Sequence:

Category:

Content:

Alleles

Residue Properties

Position:

Solvent accessibility:

Amino acid group:

Reset

Show

HLA Allele	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Click to filter...																																				
A*01:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*02:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*02:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*02:03	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*02:05	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*02:06	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*03:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*11:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*11:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	K	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*23:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*23:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*24:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*24:03	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*25:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*26:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*29:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F		
A*29:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F		
A*30:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	S	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*30:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	S	T	S	V	S	R	P	G	S	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*31:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F		
A*32:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*33:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F		
A*33:03	G	S	H	S	M	R	Y	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F		
A*34:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*34:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*36:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	F	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*43:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*66:01	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	
A*66:02	G	S	H	S	M	R	Y	F	Y	T	S	V	S	R	P	G	R	G	E	P	R	F	I	A	V	G	Y	V	D	D	T	Q	F	V	F	

116 alleles

LUMC-IHB: HLA-EMMA Epitope Mismatch Algorithm Version 1.00

File Edit Extra View Help

Compute Reset Details Interlocus Class I

EMMA

Second Field HLA Typing

Recipient

A DRB1 DQB1

A DRB1 DQB1

B DRB3 DQA1

B DRB3 DQA1

C DRB4 DPB1

C DRB4 DPB1

DRB5 DPA1

DRB5 DPA1

Donor

A DRB1 DQB1

A DRB1 DQB1

B DRB3 DQA1

B DRB3 DQA1

C DRB4 DPB1

C DRB4 DPB1

DRB5 DPA1

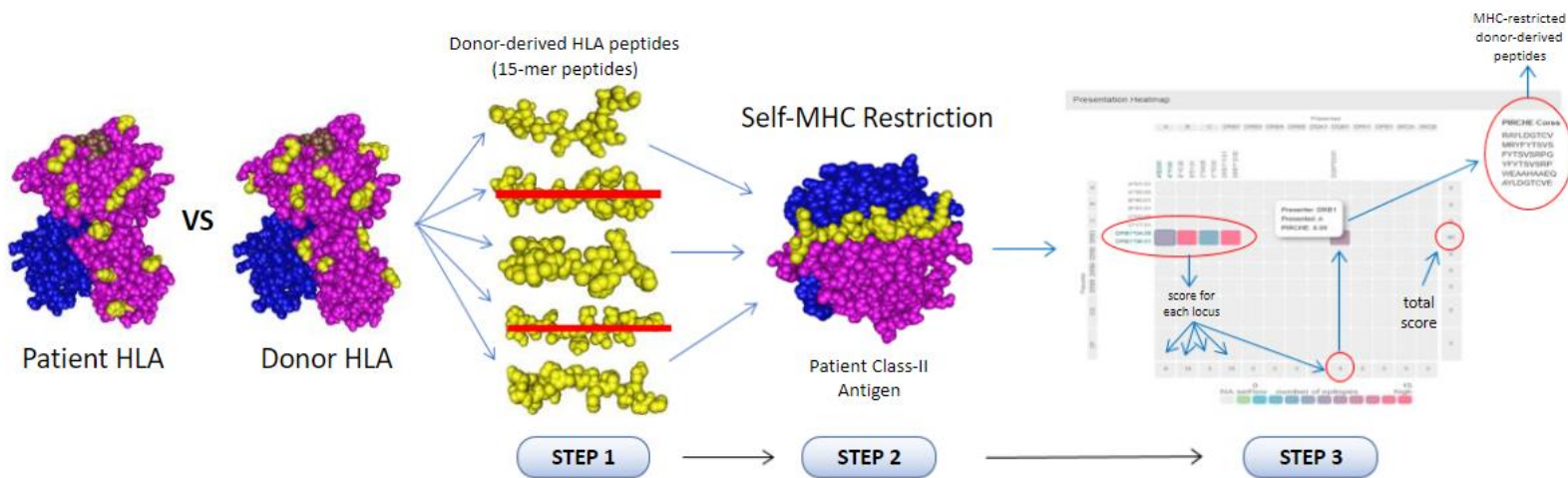
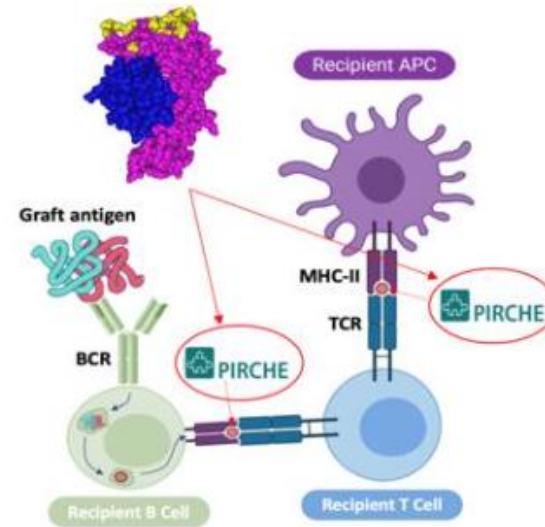
DRB5 DPA1

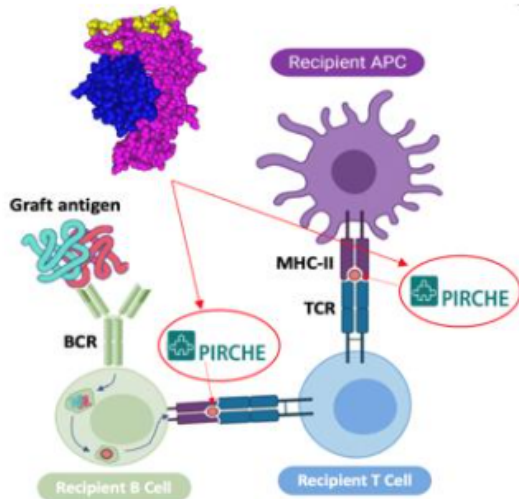
HLA Allele	Total AA Mismatches	Solvent Accessible AA Mismatches	Allele Mismatches
A*02:01	15	12	1
A*74:01	13	11	1
Subtotal HLA-A:	20	16	2
B*40:85 (*)	12	5	1
B*81:01	4	0	1
Subtotal HLA-B:	15	5	2
C*01:02	7	2	1
C*03:03	0	0	0
Subtotal HLA-C:	7	2	1
DRB1*07:01	10	8	1
DRB4*01:03	1	0	1
DRB4*01:03N	0	0	1
Subtotal HLA-DR:	11	8	3
DQB1*03:01	9	6	1
DQB1*03:03	6	4	1
DQA1*02:01	7	6	1
DQA1*03:03	0	0	0
Subtotal HLA-DQ:	17	12	3
DPA1*01:03	7	6	1
Subtotal HLA-DP:	7	6	1

PIRCHE – Epítomos T



Predicción de la cantidad de péptidos derivados de las moléculas HLA no propias que son presentados mediante presentación indirecta por los linfocitos T CD4





MHC RESTRICTION WILL INFLUENCE
THE AMOUNT OF DONOR-DERIVED
PEPTIDE PRESENTED ...
REGARDLESS OF THE B CELL EPITOPE !

DQ7-DERIVED T-CELL PEPTIDES RESTRICTED BY RECIPIENT'S HLA-DRB1

DRB1*01:01

31 peptides

RTEALNHHNLLVCSV
LLVCSVTDFFPAQK
RFDSDEVYRAVTP
VYQFKAMCYFTNGTE
PEDFVYQFKAMCYFT
VTDFFPAQKVRWFR
IFLGLGIIHRSQK
HNLLVCSVTDFFPAQ
LGLIHHRSQKGLLH
KEVLERTRAELDTVC
FLGLGIIHRSQK
YVGLIFLGLGIIHH
RTTLQRRVEPTVTIS
QLELRTTLQRRVEPT
MLSGIGGFVLGULF
ILVMLEMPQHGDVY
QSKMLSGIGGFVLGL
DTVCRHNYQLELRTT
GTERVRVYVTRIIYNR
SAQSKMLSGIGGFVL
QEETTGVVSTPLIRN
LDTVCRHNYQLELRT
QKEVLERTRAELDTV
LVCSVTDFFPAQK
YRAVTPLGPPDAEYV
EDFVYQFKAMCYFTN
FSDDEVYRAVTPG
VTRIIYNREEYARFD
RHNYQLELRTTLQRR
VEVYRAVTPLGPPDA
RVRVYVTRIIYNREEY

DRB1*15:01

22 peptides

QFKAMCYFTNGTERV
FYPAQKVRWFRNDQ
YQFKAMCYFTNGTER
RDSPEDFVYQFKAMC
VTDFFPAQKVRWFR
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
HNYQLELRTTLQRRV
SKMLSGIGGFVLGLI
FKAMCYFTNGTERV
QSKMLSGIGGFVLGL
GTERVRVYVTRIIYNR
QILVMLEMPQHGDV
ERVRVYVTRIIYNREE
LVCSVTDFFPAQK
EDFVYQFKAMCYFTN
VEVYRAVTPLGPPDA
VTRIIYNREEYARFD
RHNYQLELRTTLQRR
RVRVYVTRIIYNREEY

DRB1*11:01

18 peptides

YPAQKVRWFRNDQE
FKAMCYFTNGTERV
PEDFVYQFKAMCYFT
VTDFFPAQKVRWFR
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
LGLIHHRSQKGLLH
HNYQLELRTTLQRRV
GTERVRVYVTRIIYNR
QILVMLEMPQHGDV
TNGTERVRVYVTRIIY
VYQFKAMCYFTNGTE
DVEVYRAVTPLGPPD
VTRIIYNREEYARFD
RHNYQLELRTTLQRR
VEVYRAVTPLGPPDA
RVRVYVTRIIYNREEY

DRB1*04:01

11 peptides

DFVYQFKAMCYFTNG
EDFVYQFKAMCYFTN
VTDFFPAQKVRWFR
LGLIHHRSQKGLLH
GTERVRVYVTRIIYNR
QILVMLEMPQHGDV
DVEVYRAVTPLGPPD
YVTRIIYNREEYARF
RHNYQLELRTTLQRR
VEVYRAVTPLGPPDA
RVRVYVTRIIYNREEY

DRB1*03:01

9 peptides

RTRAEELDTVCRHNYQ
FYPAQKVRWFRNDQ
YARFSDDEVYRAVTP
VTDFFPAQKVRWFR
LGLIHHRSQKGLLH
NYQLELRTTLQRRVE
QILVMLEMPQHGDV
GTERVRVYVTRIIYNR
RHNYQLELRTTLQRR

Uso de la compatibilidad molecular

- Biomarcador pronóstico y predictivo: permitiría la estratificación del riesgo de rechazo.
- **Asignación de órganos:** evaluación más ajustada de la incompatibilidad HLA entre donante y receptores potenciales.

Problemas para el uso de la compatibilidad molecular en la asignación de órganos

- No se conoce la inmunogenicidad de cada incompatibilidad molecular.
- Tipaje HLA de baja resolución (donante cadáver).
- Aplicación práctica en los algoritmos de asignación de órganos (método de análisis, valoración cuantitativa de los MM,...).