

Praktický pohled na význam HLA shody pro transplantaci krvetvorných buněk od dospělých nepříbuzných dárců

Jindra P

Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň

Transfuzie Hematol. dnes, 19, 2013, No. 2, p. 70–75

SOUHRN

Terapeutický efekt nepříbuzenské transplantace krvetvorných buněk (TKB) je nejvíce určován genetickou – HLA – neshodou mezi příjemcem a dárce. Ta umožňuje jak u malignit žádoucí reakci štěpu proti leukemii (GVL – graft versus leukemia effect) snižující riziko relapsu, tak reakci štěpu proti hostiteli (GVHD-graft versus host disease) zvyšující mortalitu. Práce se snaží shrnout současný pohled na celkový význam HLA shody a interpretovat kvalitativní a kvantitativní efekt neshod v individuálních HLA genech na výsledek TKB od dospělého nepříbuzného dárce a to především u maligních onemocnění. Standardem je v současnosti snaha nalézt dárce alelicky shodného minimálně v *HLA-A, -B, -C a -DRB1*, protože izolovaná neshoda v každém z těchto genů zvyšuje mortalitu o přibližně 10 % a vícečetné neshody mají dokonce synergický negativní vliv. Efekt neshody je však významně ovlivněn stadiem základního onemocnění, protože u vysoce rizikových nemocných je v důsledku akcentované GVL reakce mnohem méně významný či dokonce zanedbatelný. S možnou výjimkou HLA-C lokusu u transplantace periferními krvetvornými buňkami jsou neshody na alelické i antigenní úrovni zřejmě srovnatelně tolerované. Je-li nutné akceptovat neshodného dárce, pak u kostní dřeně je lépe vyhnout se neshodám v *HLA-A* či *DRB1*, u periferních krvetvorných buněk je nejhůře tolerovanou „antigenní“ neshoda v *HLA-C*. Mimo HLA shodu existuje celá řada faktorů na straně dárce, které ovlivňují výsledek TKB a zde nutno zdůraznit především včasnost provedení transplantace, protože rychlost nalezení nepříbuzného dárce a neprodlené provedení TKB je takřka stejně důležité jako stupeň shody.

KLÍČOVÁ SLOVA

HLA, transplantace, krvetvorné buňky, nepříbuzenské

SUMMARY

Jindra P.

A practical view of the role of HLA matching in unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation

The therapeutic effect of unrelated donor stem cell transplantation (SCT) is predominantly determined by genetic non-identity – HLA-mismatch – between recipient and donor. This facilitates both the desirable graft versus leukaemia (GVL) effect, which reduces the risk of relapse in malignancies as well as the graft-versus-host disease (GVHD), which increases mortality. This paper attempts to summarize the current view on the overall significance of HLA match and to interpret the qualitative and quantitative effect of mismatches in individual HLA genes on the outcome of SCT from an unrelated adult donor, particularly in malignant diseases. The current standard involves an effort to find an allele-level matched donor at least in *HLA-A, -B, -C, -DRB1*, because isolated mismatch in each of these genes increases mortality by approximately 10% and multiple mismatches actually have a negative synergistic effect. However, the consequences of incompatibility are significantly influenced by disease stage, as in high-risk patients these are much less significant or even negligible because of the accentuated GVL response. With the possible exception of the HLA-C locus, mismatches either on allelic or antigenic level seem to be comparably tolerated in peripheral blood stem cell transplantation. If it is necessary to accept a mismatched donor, then in the case of bone marrow it is best to avoid mismatches in *HLA-A* and *DRB1*, while in the case of peripheral blood stem cells the worst tolerated “antigenic” mismatch involves *HLA-C*. Apart from HLA match, there are many factors on the donor side that affect SCT outcome. These especially include timely transplantation, as the speed of finding an unrelated donor and SCT within the shortest possible time are almost as important as the degree of HLA-compatibility.

KEY WORDS

HLA, transplantation, haematopoietic stem cells, unrelated

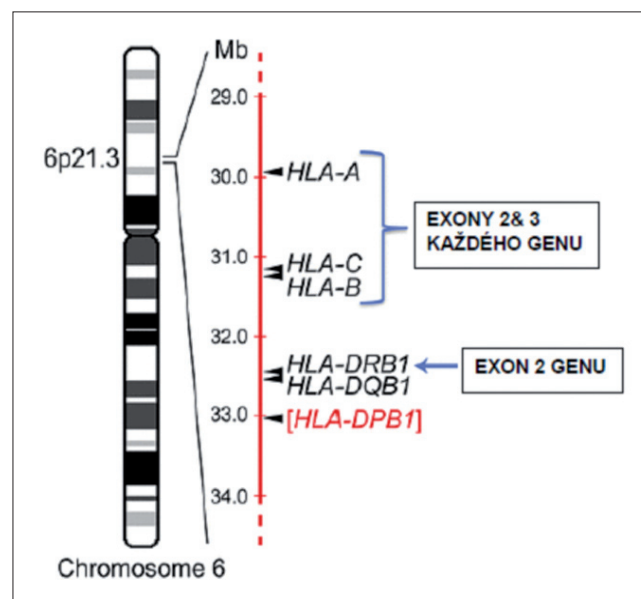
ÚVOD

Genetická neshoda mezi příjemcem a dárce krvetvorných buněk je klíčem k imunitně (aloreaktivně) podmíněné terapeutické účinnosti transplantace krvetvorných buněk (TKB), která se projevuje jako reakce štěpu proti leukemii (graft versus leukemia effect, dále GVL). Na druhé straně je ale i podkladem rozvoje reakce štěpu proti hostiteli (GVHD), jež zásadně limituje úspěšnost TKB. Již studie na přelomu 60. a 70. let prokázaly, že právě neshoda v tzv. MHC regionu (Major Histocompatibility Complex), jmenovitě v HLA (anti) genech kódovaných na krátkém raménku 6. chromozomu jsou hlavním faktorem rozvoje GVHD a tudíž i transplantační mortality (1). Snaha zlepšit výsledky nepřibuzenských TKB byla tedy nevyhnutelně spojena i se snahou lépe definovat HLA geny (lokusy), respektive jejich proteinové produkty – HLA antigeny. Stanovit tedy jednak význam jednotlivých HLA genů pro rozvoj GVHD i GVL efektu a současně definovat technické požadavky na stanovení HLA shody mezi dárce/příjemcem. Tím rozumíme požadovanou hloubku a typ vyšetření HLA genů, kteroužto proceduru nazýváme souhrnně HLA typizací. V současnosti je obecně akceptován fakt, že právě pokroky v HLA typizaci a standardizace kritérií HLA kompatibility spolu s pokroky v podpůrné terapii přispěly ke zlepšení výsledků alogenních transplantací od nepřibuzného dárce v poslední dekádě. Tento text shrnuje jednak aktuální požadavky na rozsah a hloubku HLA typizace u pacienta a dospělého nepřibuzného dárce (URD = „unrelated donor“) a jednak význam shody (či neshody) v jednotlivých HLA genech (lokusech) pro výsledek TKB s URD.

HLA TYPIZACE – TECHNIKY A ROZSAH

Ještě před 15–20 lety byla HLA shoda stanovována sérologickým stanovením produktů MHC genů I. třídy a to především HLA-A a -B, pouze malý význam byl přikládán HLA-C lokusu. Shoda v HLA genech II. třídy – jmenovitě HLA-DR – byla určována smíšenou lymfocytární kulturou, HLA-DQ lokus se prakticky netypizoval. V současnosti se stupeň shody určuje výhradně molekulárně-genetickými technikami, přičemž zlatým standardem je přímá sekvenace HLA genů, respektive jejich vybraných exonů. Cílem je vybrané HLA geny typizovat na úrovni tzv. vysokého rozlišení, někdy též nazývaného alelické rozlišení (2). Ani tímto „vysokým“ rozlišením však nemusí být vždy možné kompletně rozlišit mezi některými podobnými HLA alelami. Současné techniky typizace vysokým rozlišením se proto zaměřují pouze na alely, které kódují proteiny lokalizované na povrchu buněk (jsou tudíž imunologicky „aktivní“) a na exony genů kódující tzv. „antigen poznávající

oblast“ (ARS - antigen recognition site) (3). ARS je „aktivní“ částí HLA molekuly, která váže peptidový antigen a současně se na ní váže T-buněčný receptor. Tato část molekuly HLA antigenu je u I. třídy kódována exony 2 a 3 příslušného HLA genu a u II. třídy pouze exonem 2 genu. Dosavadní data ukazují, že alely identické v ARS nejsou, pokud jde imunoreaktivitu, rozdílné. Výsledek HLA typizace tedy může ukazovat rozdílné alely u pacienta a dárce, či může obsahovat několik možností alel se stejným ARS pro daný HLA lokus, nicméně v klinické praxi tento pár můžeme považovat za HLA shodný, neboť rozdílné alely nejsou vzájemně aloreaktivní. Typickým příkladem je například dvojice alel B*44:02 a B*44:27 či HLA-DRB1*14:01 a *14:54 (4). Lze tedy s určitým zjednodušením shrnout, že pro stanovení kompatibility mezi pacientem a nepřibuzným dárce musíme u obou získat co nejúplnější informaci o DNA sekvencích v exonech 2+3 pro geny HLA-A, -B, -C a v exonu 2 pro gen HLA-DRB1 (případně i HLA-DQB1 a -DPB1). Schématicky toto znázorňuje obrázek 1 (5). Je nutno mít na paměti, že zmíněné požadavky představují celkově sekvenci přibližně 1900–2000 nukleotidů pro haploidní genom, což představuje přibližně tisícinu kompletní sekvence celého MHC (5)! Hovoříme-li tedy o HLA identitě či kompatibilitě páru pacient-URD, pak hovoříme o doložené shodě (či přibližné identitě) ve velmi malé



Obr. 1 Výběr nepřibuzného dárce zahrnuje sekvenování specifických exonů minimálně u 4 různých genů na krátkém raménku chromozomu 6. Obrázek znázorňuje současně i lokalizaci HLA genů na chromozomu. Většina transplantačních center rutinně typizuje i exon 2 DQB1 genu, zatímco DPB1 gen se obvykle v procesu selekce nepřibuzného dárce rutinně nevyšetřuje. Převzato z Warrena et al. (5).

(=1 tisícíně) části tohoto MHC či HLA genomu. Z toho samozřejmě plyne i určitá nedostatečnost a nejednoznačnost dat o významu HLA shody pro výsledek TKB uvedených níže.

VLIV HLA SHODY PRO VÝSLEDEK TKB

Teoretický základ a literární zdroje

Význam HLA shody pro nepřibuzenské TKB nelze bohužel jednoduše „kvantifikovat“ a považovat jej za „lineární“, statický faktor aplikovatelný univerzálně pro každou nepřibuzenskou transplantaci. TKB je totiž nesmírně komplexní procedurou a její výsledek je ovlivněn celou řadou faktorů, které ve spojitosti se stupněm HLA shody mohou mít u individuálního pacienta zcela rozdílný efekt. Logicky bude význam HLA shody ovlivněn typem onemocnění, kdy u nemaligního a nerizikového maligního onemocnění bude negativní vliv HLA neshody zřejmě více vyjádřen než u agresivní, prognosticky nepříznivé malignity. Tady pozitivní vliv GVL efektu akcentovaného HLA inkompatibilitou nepochybně převáží morbiditu a mortalitu spojenou s GVHD. Vliv HLA kompatibility bude přirozeně jiný u štěpů kostní dřeně a periferních krvetvorných buněk, protože mají zcela rozdílné složení transplantovaných T-lymfocytů. Analogicky má význam i předtransplantační příprava, kdy myeloablativní na rozdíl od nemyeoablativní víceméně kompletně zlikviduje imunitní buňky příjemce. Zásadním vlivem je i případná *in vivo* T-deplece (podání antithymocytárního globulinu – ATG), která v závislosti na množství a dávce podaného ATG snižuje aloreaktivitu danou HLA neshodou jak ve smyslu GVHD, tak, bohužel, i ve smyslu GVL.

V současnosti existuje velké množství studií analyzujících roli HLA shody na výsledek nepřibuzenské TKB, řada z nich však s poměrně zásadními rozdíly pokud jde o jejich závěry (6–10). Tyto rozdíly jsou dány pravděpodobně variabilitou v designu jednotlivých studií (např. počet pacientů, složení diagnóz, etnické pozadí populace, rozdíly v definici a kategorizaci HLA neshod či stadií nemoci) a jsou analyzovány a shrnuty jinde (2). Zde prezentovaná doporučení jsou založena především na datech velkých recentních studií CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) či NMDP (National Marrow Donor Program), jež zahrnují několik tisíc analyzovaných párů. Jmenovitě jde o studii Lee a kolektivu, která analyzuje efekt HLA shody na výsledek nepřibuzenské transplantace u 3857 pacientů transplantovaných pro hematologické malignity (11) a studii Wolfreyové a kol. (12) prezentující podobná

data u 1933 transplantovaných pacientů. Zásadním rozdílem u obou studií je zdroj krvetvorných buněk a pak složení diagnóz transplantovaných pacientů. Zatímco u první studie byla ve více než 90 % štěpem kostní dřeň, příprava byla myeloablativní a základní diagnózou byla přibližně u 1/3 chronická myeloidní leukemie (CML) (11), u studie Wolfreyové byly štěpem výhradně periferní krvetvorné buňky, nemyeoablativní příprava byla u 1/3, většina transplantovaných měla akutní leukemii a věk pacientů byl vyšší (12). Přestože tato studie je co do počtu analyzovaných párů pouze poloviční oproti studii Lee a kol., věkové složení pacientů, diagnóz a typu štěpu více odráží současnou transplantační praxi. Problémem většiny studií (včetně dvou výše zmíněných) je bohužel to, že pacienti s nemaligním onemocněním (těžká aplastická anémie apod.) nejsou vůbec či jen okrajově zastoupeni. Je tedy nutné interpretaci dat a následná doporučení považovat za platné primárně pro hematologická maligní onemocnění. V případě nemaligních onemocnění se jedná o extrapolaci, která není jednoznačně doložená podobně silnými daty jako u malignit.

Význam HLA shody – souhrn reprezentativních dat k roku 2012

Přes zmíněné rozdílnosti v designu a výsledcích jednotlivých studií je lze sumarizovat a interpretovat do těchto obecně aplikovatelných závěrů (6–12):

1. Existuje přímá úměra mezi počtem HLA neshod a rizikem mortality po TKB.

TKB s dárce plně shodným v 8 z 8 analyzovaných „transplantačních“ HLA-genů na úrovni vysokého rozlišení (shoda 8/8) má nižší mortalitu než transplantace s dárce shodným 7/8. Velice zhruba lze říci, že v závislosti na typu malignity klesá přežití o 5–10 % s každou neshodou (11). Zdá se, že efekt vícečetných neshod je kumulativní či dokonce synergistický.

2. Negativní efekt HLA neshody je vyjádřen především u nízké rizikové malignit.

Je evidentní, že stadium onemocnění v době TKB výrazně modifikuje vliv HLA neshody. Výraznější GVL efekt částečně kompenzuje mortalitu spojenou s GVHD. U malignit s vysokým rizikem relapsu nese HLA neshoda maximálně 5% zvýšenou mortalitu oproti přibližně 10 % u nízké rizikové nemoci (11). HLA neshodu tudíž nutno hodnotit vždy v kontextu se základním onemocněním a nedostupnost HLA-shodného dárce nekontra-indikuje TKB s neshodným dárce.

3. HLA neshoda má srovnatelný negativní efekt bez ohledu na to, je-li na úrovni antigenu (sérologické) či je-li na úrovni alelické (vysoké rozlišení).

Prakticky to znamená, že např. u pacienta s HLA-A genotypem *02:05, 24:02 je jedno, použijeme-li dárce s genotypem HLA-A* 02:01, 24:02 nebo dárce s genotypem HLA-A*03:01, 24:02. Výjimkou je zřejmě pouze HLA-C lokus, kde v obou zásadních studiích byly neshody na úrovni alel tolerovány lépe nežli neshody na úrovni antigenu (11, 12). Například neshoda HLA-C*03:03 versus *03:04 je lépe tolerována než neshoda C*03:03 versus C*04:01. Toto je celkem spolehlivě doloženo u příjemců kostní dřeně, u příjemců PBSC zásadní studie naznačuje, že alelické neshody jsou snad lépe tolerovány než „antigenní“ (12).

4. Pro výsledek TKB je klíčová především shoda v HLA-A, -B, -C a -DRB1 genech (lokusech).

Většina studií jednoznačně dokládá, že pouze shoda/neshoda ve zmiňovaných genech má signifikantní význam pro výsledek TKB. Přesto některé publikace ukazují, že HLA-DQB1 neshoda může být významná, zvláště je-li spojena s neshodou ve výše uvedených HLA genech, tedy potencuje její efekt (9, 13). S ohledem na silnou asociaci HLA-DQB1 alel k DRB1 alelám genu vidáme izolovanou DQB1 neshodu zřídka, naopak je typicky spojena s DRB1 neshodou a tedy potenciálně může zvýrazňovat její negativní vliv. V reálné klinické praxi většina transplantačních center při výběru URD typizuje i HLA-DQB1 gen a shoda je uváděna pro všech 5 genů tj. 10 alel diploidního genomu (například 10/10 pro úplnou shodu či 9/10 pro neshodu).

5. Významnost shody v jednotlivých HLA genech (hierarchii neshod nelze t.č. jednoznačně spolehlivě definovat).

Protože ne všichni pacienti naleznou HLA shodného URD, je důležité optimalizovat výběr dárce mezi těmi neshodnými. S ohledem na již zmíněnou kom-

plexnost TKB a současně polymorfismus HLA systému je spolehlivá kategorizace a hierarchizace vlivu jednotlivých HLA genů či dokonce jednotlivých HLA alel prakticky nemožná, neboť vyžaduje soubor o mnoha tisíci párech. Recentní publikace dospěla k závěru, že k identifikaci tzv. permisivních („dovolených“) neshod v HLA-A lokusu na základě retrospektivních dat by bylo třeba analyzovat minimálně 11 000 párů u frekventních alel, u vzácnějších alel pak více než 1 000 000 párů (13)! Taková studie nebude reálně nikdy proveditelná. Dosavadní data naznačují, že u příjemců kostní dřeně se zdají být neshody v HLA-B a/nebo -C lépe tolerované než neshody v HLA-A a -DRB1 (11). Oproti tomu u transplantací periferních krvetvorných buněk jsou pravděpodobně alelické neshody výhodnější než neshody na úrovni antigenů (čili neshody na úrovni nízkého rozlišení – sérologie) a nejhůře tolerovanou je neshoda v HLA-C „antigenu“ (12). S ohledem na relativně nízký počet neshodných párů v této studii, však tato data čekají na definitivní potvrzení.

Význam ostatních HLA genů (lokusů)

Prakticky se jedná pouze o alely HLA-DPB1 genů a neshody v těchto alelách ve většině studií nemají efekt na celkové přežití po TKB (7–12). Řada studií však doložila přímou asociaci mezi DPB1 neshodami a rozvojem akutní GVHD, nicméně toto je kompenzováno nižším rizikem relapsů, takže efekt DPB1 neshod na přežití je nulový. Pro praktické využití těchto neshod například u nemocných s vysokým rizikem relapsu je nutno vzít v potaz, že DPB1 neshoda je přítomná 80–85 % párů s HLA shodou 10/10!

Tab. 1 Doporučení pro typizaci příjemce a nepřibuzného dárce a vliv na výsledek TKB.

HLA lokus	Požadovat HLA typizaci pacienta a dárce	Požadovat shodu	Poznámka
HLA-A	Ano, vysoké rozlišení (alelická úroveň)	Ano	U kostní dřeně neshoda zřejmě hůře tolerována
HLA-B	Ano, vysoké rozlišení (alelická úroveň)	Ano	
HLA-C	Ano, vysoké rozlišení (alelická úroveň)	Ano	U periferních krvetvorných buněk preferovat alelickou neshodu před antigenní
HLA-DRB1	Ano, vysoké rozlišení (alelická úroveň)	Ano	U kostní dřeně neshoda zřejmě hůře tolerována
HLA-DRA	Ne	Ne	
HLA-DRB3-5	Ne	Nevíme	
HLA-DQB1	Ano (DRB1 asociace)	Nejisté	Vazba s DRB1, aditivní efekt při dalších neshodách
HLA-DQA	Ne	Ne	
HLA-DPB1	Ne	Nejisté	Neshoda možná výhodná u rizikových malignit
HLA-DPA	Ne	Ne	

Význam ostatních non HLA faktorů při výběru dárce

Mimo HLA shodu existuje celá řada faktorů na straně dárce, které ovlivňují výsledek TKB a zde nutno zdůraznit především včasnost provedení transplantace. Přestože v současnosti najdeme akceptabilního (tj. s HLA shodou 9–10/10) nepříbuzného dárce pro takřka 90 % pacientů s běžným evropským („kavkazoidním“) HLA fenotypem, takřka třetina těchto nemocných se nedočká TKB (14). Důvodem je zhoršení stavu pacienta, obvykle dané progresí základního onemocnění. Je tedy evidentní, že rychlost identifikace HLA kompatibilního URD a neprodlené provedení TKB je takřka stejně důležité jako stupeň shody. Památujme, že proces nepříbuzenské transplantace je relativně organizačně a tudíž i časově náročný neboť se na něm kromě transplantačního centra podílí řada subjektů, často z různých zemí i kontinentů. Zahrnuje totiž aktivaci potenciálních dárců, jejich „fyzické“ nalezení s odběrem vzorku, HLA typizaci a následně stanovení typu a data odběru s předtransplantačním vyšetřením dárce (tzv. „work-up“). Celý tento proces obvykle trvá minimálně 2–3 měsíce, což je nutné vzít v potaz při plánování TKB u pacienta s malignitou.

Mezi další významné faktory patří především věk dárce, CMV status, pohlaví, jeho váha a u některých malignit i genotyp KIR („killer imunoglobulin-like receptors“). Tyto faktory jsou typicky zvažovány, je-li možnost výběru mezi více dárce se srovnatelnou HLA shodou. Jejich podrobnější analýza by byla nad rámec tohoto textu a je shrnuta jinde (2, 15).

ZÁVĚR – SOUHRN PRAKTICKÝCH DOPORUČENÍ PRO VÝBĚR NEPŘÍBUZNÉHO DÁRCE

Na základě výše uvedených dat lze pro klinickou praxi shrnout tato doporučení pro optimální výběr dospělého nepříbuzného dárce s HLA shodou či akceptabilní neshodou:

- Vyhledávání URD musíme zahájit co nejdříve a je vhodná úzká spolupráce s expertem v oblasti HLA.
- Vždy stanovit priority: jde nám více o rychlé nalezení byť ne zcela shodného URD nebo dokonalou HLA shodu? Je zřejmé, že transplantovat pacienta v relapsu či v již refrakterním onemocnění s 10/10 HLA shodným dárce je horší než transplantovat v remisi s 9/10 shodným URD.
- Od počátku hledat akceptabilního URD. Tedy nesnažit se nalézt výhradně kompletně (tj. 10/10) HLA shodného, ale při nízkých šancích na nalezení 10/10 dárce současně vyhledávat i dárce s 1 neshodou (tj. shodou 9/10).

Doporučení stran typizace jednotlivých HLA genů a jejich význam pro výsledek TKB shrnuje tabulka 1.

- U potenciálních URD hledat shodu minimálně v 8 HLA genech (lokusech) – HLA-A, -B, -C, -DRB1, optimální je typizovat i HLA-DQB1.
- Každá HLA-neshoda průměrně zvýší mortalitu TKB o 10 %. Více u nízké rizikových malignit, méně u vysoce rizikových malignit.
- Pro všechny zmíněné HLA geny hledat „alelickou“ shodu – shodu na úrovni vysokého rozlišení – ve všech zmíněných lokusech.
- Musíme-li použít URD s neshodou, nelze t. č. spolehlivě stanovit klinický význam neshody pro jednotlivé HLA geny a na úrovni alela-antigen. Pouze u TKB s periferními krvetvornými buňkami je u HLA-C genu výhodnější neshoda v alele oproti neshodě v antigenu. Je možné, ale ne spolehlivě prokázané, že:
 - U TKB s kostní dření je výhodnější neshoda HLA-B a -C než v HLA-A a -DRB1.
 - U TKB s periferními krvetvornými buňkami jsou výhodnější alelické neshody před antigenními (u HLA-C jsou data průkaznější).

Uvedené schéma výběru URD je sice založeno na relativně rozsáhlých publikovaných souborech, nicméně nebylo a pravděpodobně ani nebude prospektivně validováno a platí především pro transplantace u hematologických malignit. Není možné jej považovat za rigidní doporučení, naopak pro specifického pacienta je nutné postupovat přísně individuálně.

LITERATURA

1. Thomas E, Storb R, Clift RA, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). N Engl J Med 1975; 292(16): 832-843.
2. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, et al. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14(9 Suppl): 45-53.
3. Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, et al. Definitions of histocompatibility typing terms. Blood 2011; 118(23): e180-e183.
4. Xiao Y, Lazaro AM, Masaberg C, et al. Evaluating the potential impact of mismatches outside the antigen recognition site in unrelated hematopoietic stem cell transplantation: HLA-DRB1_1454 and DRB1_140101. Tissue Antigens 2009; 73(6): 595-598.
5. Warren EH, Zhang XC, Li S, et al. Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. Blood 2011; 120(14): 2796-2806.
6. Morishima Y, Sasazuki T, Inoki H, et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. Blood 2002; 99(11): 4200-4206.

HLA SHODA U NEPŘÍBUZENSKÝCH BMT

7. Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C, et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. *Blood* 1998; 92(10): 3515-3520.
8. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001; 112(4): 988-994.
9. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004; 104(9): 2976-2980.
10. Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, et al. Clinical significance of donor-recipient HLA matching on survival after myeloablative hematopoietic cell transplantation from unrelated donors. *Tissue Antigens* 2007; 69(S1): 25-30.
11. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110(13): 4576-4583.
12. Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(6): 885-892.
13. Baxter-Lowe LA, Maiers M, Spellman SR, et al. HLA-A disparities illustrate challenges for rating the impact of HLA mismatches on bone marrow transplant outcomes in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(8): 971-981.
14. Oudshoorn M, van Walraven SM, Bakker JNA, et al. Hematopoietic stem cell donor selection: The Europdonor experience. *Hum Immunol* 2006; 67: 405-412.
15. Spellman SR, Eapen M, Logan BR, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation. *Blood* 2012; 120(2): 259-265.

Doručeno do redakce: 21. 1. 2013

Přijato po recenzi: 14. 2. 2013

MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.**Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň****Alej Svobody 80****304 60 Plzeň****&****Český Národní Registr Dárců Dřeně****Na Roudné 123/212****301 00 Plzeň****e-mail: jindra@fnplzen.cz**

Nové knihy z nakladatelství Zdeněk Susa

**CO MI JE? LEUKÉMIE!****M. Kopecký, E. Kopecká, S. Kopecká**

Publikace je dokumentem Marka Kopeckého o pětiletém boji s akutní leukémií, doplněným svědectvím jeho sestry Ester, která mu věnovala kostní dřeň, a básněmi jeho ženy Simony. Navzdory hořkému konci je knížka oslavou lidské statečnosti a naděje... Marek psal od počátku hospitalizace „zpravodaje z hemačky“ a posílal je e-mailem početným přátelům. Později vznikly „zpravodaje z transplantačky“. Tyto „zpravodaje“ v autentické, redakčně neupravované podobě tvoří jádro knihy.

Nakladatelství: Zdeněk Susa, rozsah: 180 stran, cena: 160 Kč, ISBN: 978-80-86057-82-8

Knihu můžete objednat u nakladatele na www.susa.cz.