

La Selezione del Donatore: *Compatibilità Immunogenetica*

Federico Genzano Besso

Immunologia dei Trapianti

Banca delle Cornee della Regione Piemonte



VI CORSO SIBO

Genova,
21 aprile 2012



- Immunogenetica
- Compatibilità-Incompatibilità
- Anticorpi
- Match donatore-ricevente

- **Immunogenetica**
- Compatibilità-Incompatibilità
- Anticorpi
- Match donatore-ricevente

Un'iniziativa dell'Istituto di Genetica Medica

Scienziati di tutto il mondo a Torino per un convegno di lavoro sui «leucociti»

Gli studiosi resteranno nella nostra città una settimana - Dovranno confrontare i metodi per identificare i gruppi nei quali si dividono i leucociti - Da questi corpuscoli del sangue, detti anche globuli bianchi, dipende la possibilità di trapiantare, da un uomo all'altro, organi in grado di attecchire - Generosa collaborazione prestata da migliaia di famiglie

Domani avrà inizio nella nostra città il 3° Workshop internazionale sulla determinazione dei gruppi leucocitari. Tema di esso è lo studio del modo con cui i gruppi leucocitari si ereditano nelle famiglie e si distribuiscono nella popolazione. L'interesse della ricerca è solo teorico ma anche pratico: come i gruppi globuli rossi consentono di scegliere i donatori più adatti per la trasfusione di sangue, così i gruppi dei globuli bianchi o leucociti, sembrano essere molto importanti per la scelta delle compatibilità tissutali da cui dipende l'attecchimento di trapianti d'organo.

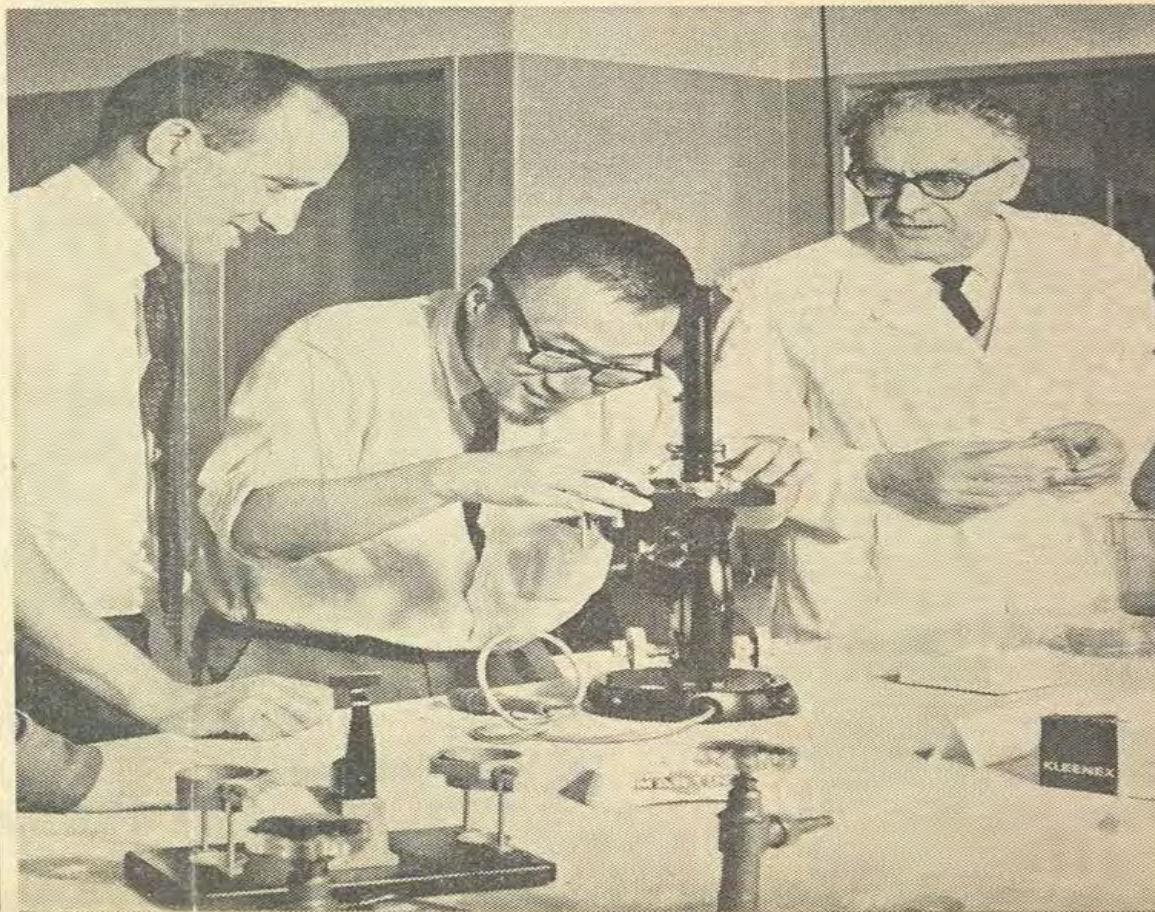
Anche la legge italiana, in imminente approvazione, prescrive esplicitamente che la donazione da vivente può essere autorizzata soltanto se le prove biologiche di compatibilità tissutale hanno dato esito favorevole.

In pratica le cose non sono semplici poiché i globuli bianchi sono cellule assai difficili da maneggiare e le relative reazioni comportano un largo margine d'errore; in tutto il mondo soltanto una dozzina di laboratori, o poco più, sono in grado di eseguirle correttamente. Per accelerare questi studi l'Organizzazione mondiale della Sanità, in collaborazione con il Public

gistica non è stata semplice: si sono dovuti allestire 12 laboratori altamente specializzati ed autonomi con microscopi, centrifughe, frigoriferi. Data la delicatezza delle prove molti partecipanti non hanno voluto rinunciare ai loro strumenti abituali e sono perciò scesi dagli aerei a Caselle ed alla Malpensa con voluminose casse che hanno saputo sottrarre alla preoccupata attenzione delle *hostess* prima, dei funzionari della dogana poi.

Poiché la nuova sede dell'Istituto di Genetica Medica è in via di costruzione, si è deciso di alloggiare il Workshop negli ampi laboratori del Centro Traumatologico ed Ortopedico Inail, ove i 48 partecipanti trascorreranno 12 ore al giorno, dalle 8 alle 20, per tutti gli otto giorni del Workshop.

Al mattino ogni gruppo riceverà la sua porzione di sangue, ne estrarrà i globuli bianchi e procederà quindi con i propri metodi alla identificazione dei gruppi leucocitari. Le regole sono rigorose: ogni campione verrà contrassegnato da un numero ed i ricercatori conosceranno i rapporti di parentela che intercorrono tra i vari campioni soltanto alla sera, dopo che i protocolli dei risultati saranno stati



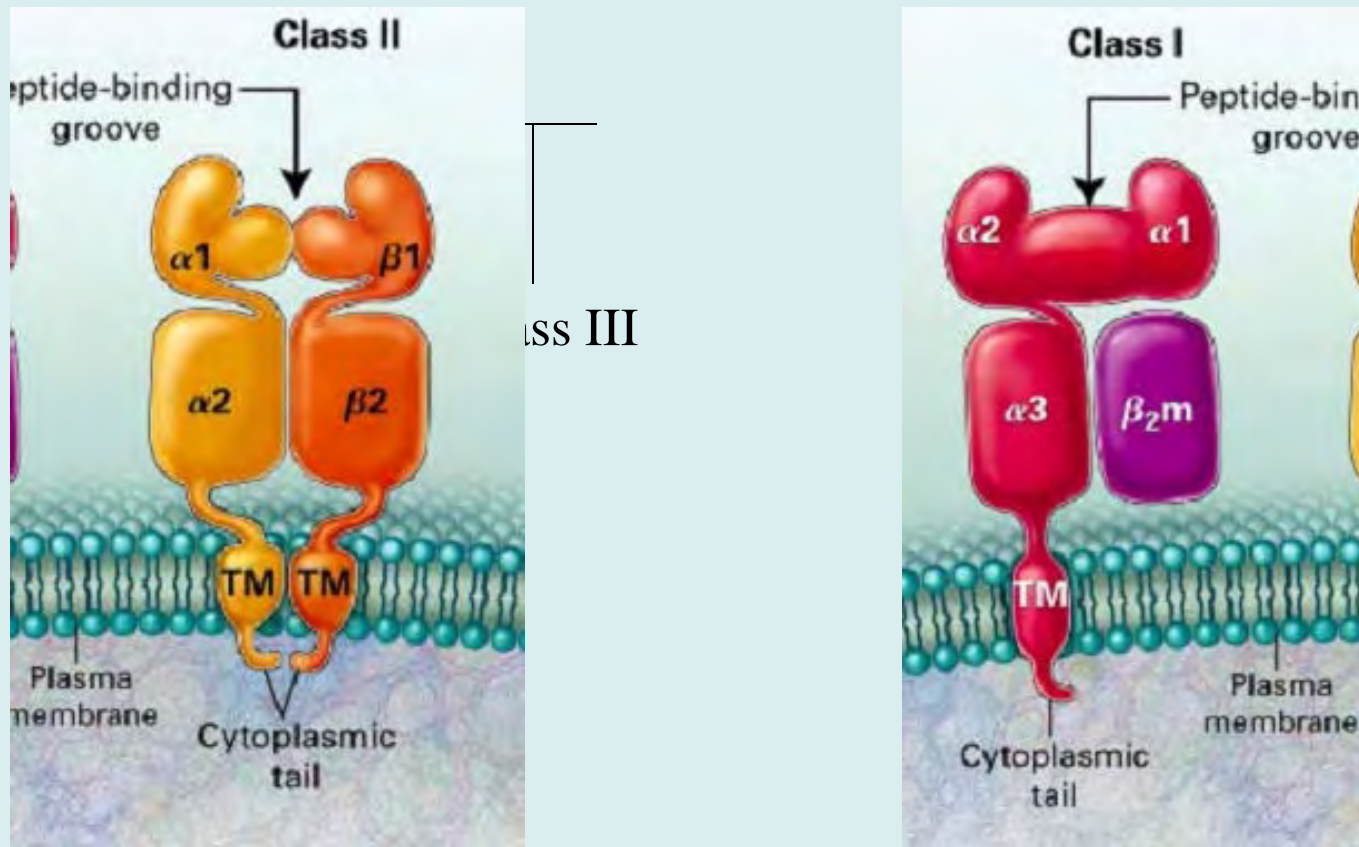
Il professor Ceppellini, da destra, e i dottori Terasaki e McLelland ieri a Torino

HLA map: 1993

6p21.3

4 Mbp circa 50 geni

DP DQ DR C4 C2 TNF α , β HLA-B HLA-C HLA-A



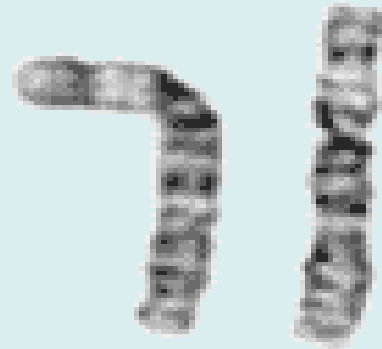
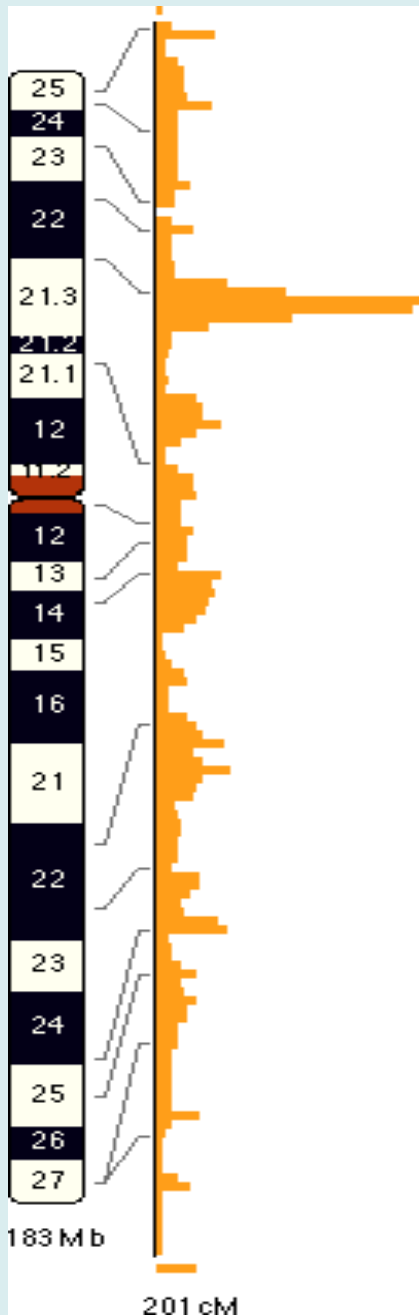
DATI NOTI SUL CROMOSOMA 6

Human Leucocyte Antigen

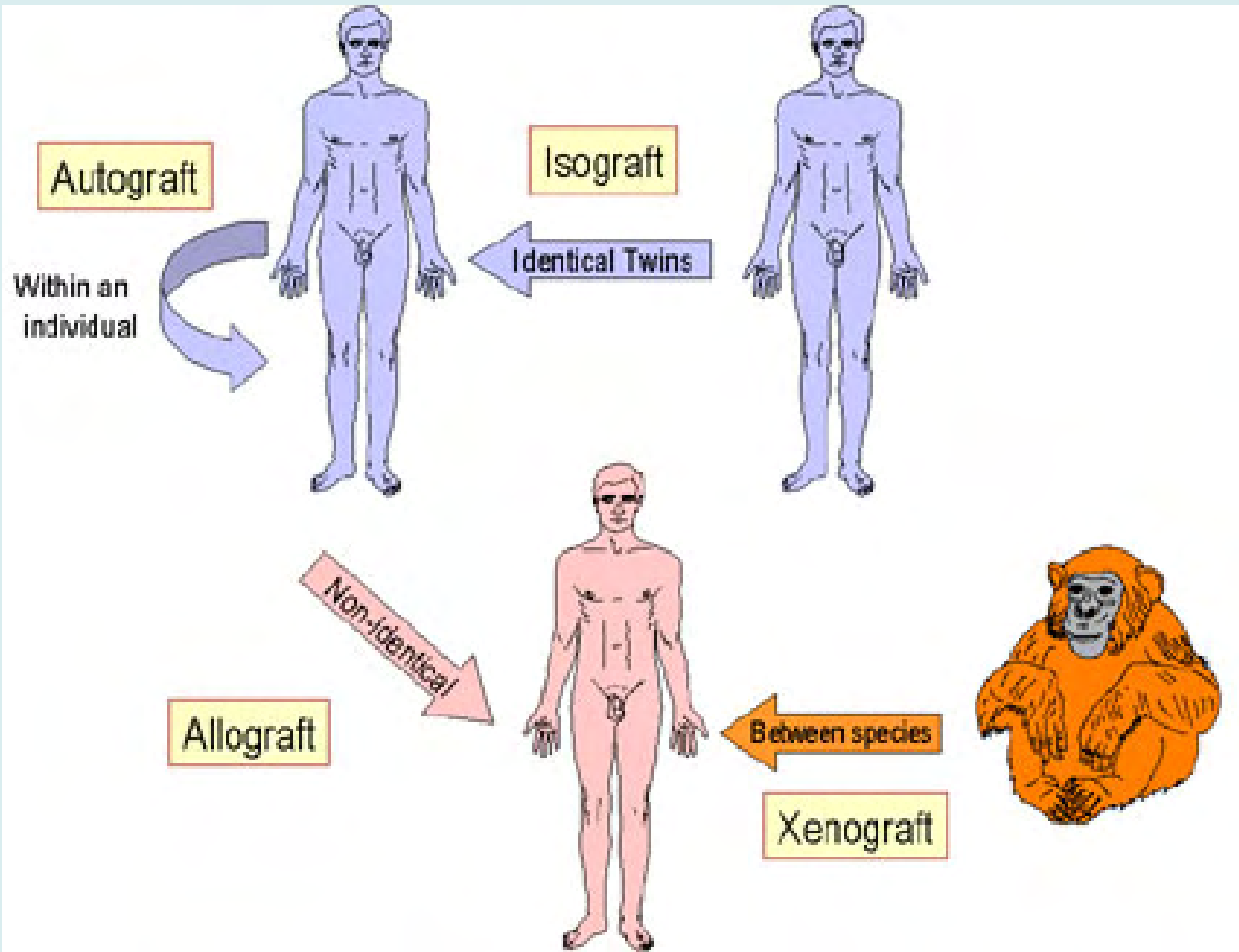
Circa il 6% del
genoma umano

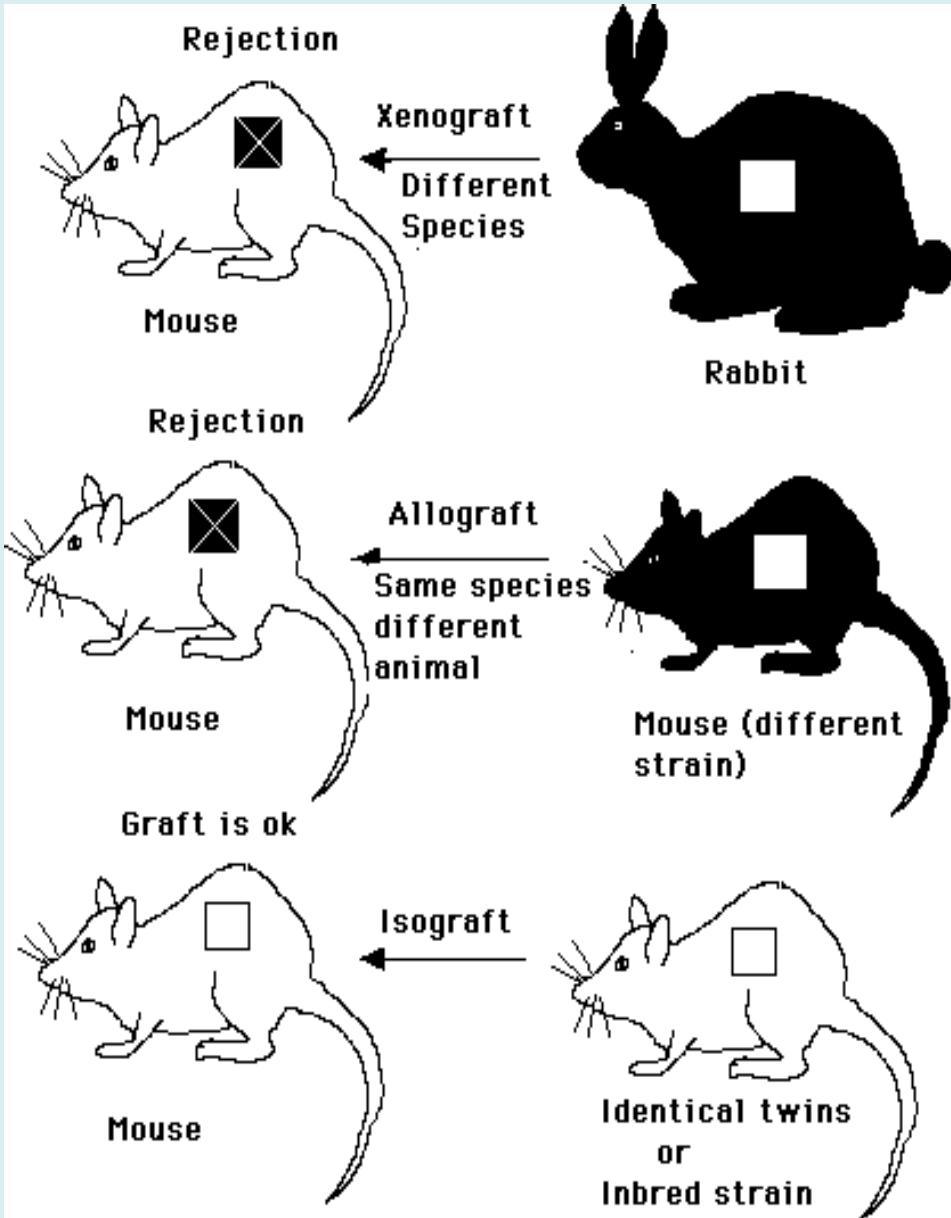
166,880,988 bp
1,557 geni,
633 pseudogeni

HLA-B è il gene più
polimorfo del
cromosoma 6 e di
tutto il genoma
umano

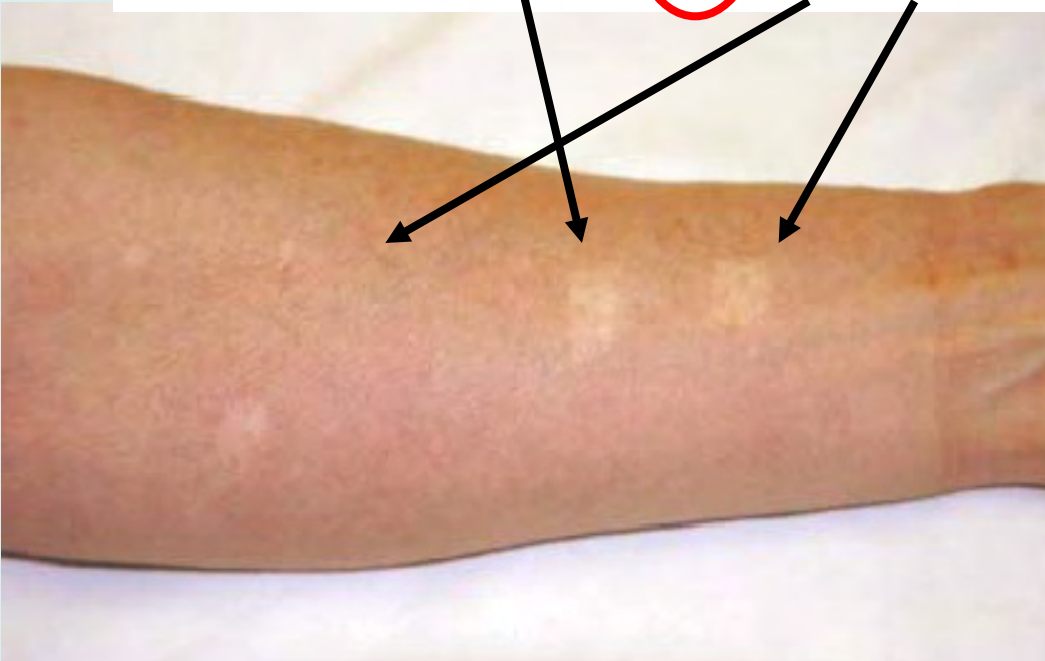
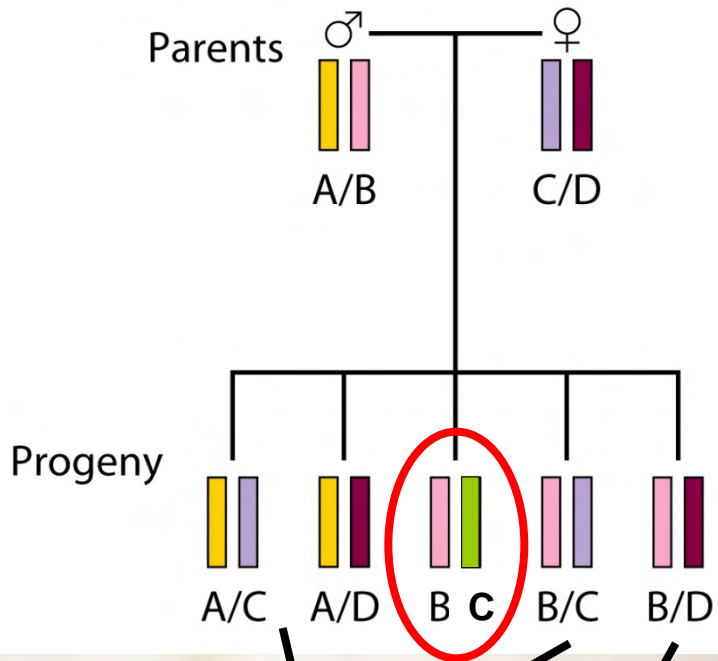


- Immunogenetica
- **Compatibilità-Incompatibilità**
- Anticorpi
- Match donatore-ricevente





(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family



NUMERO TEORICO COMBINAZIONI ATTESE

A B C DRB1 attesi

Alleli 574 X 920 X 311 X 583 = 95.747.769.040



Loci più importanti per il riconoscimento e la risposta immunitaria legata al sistema HLA

Classe I

HLA-A 24 antigeni, 733 alleli

HLA-B 49 antigeni, 1115 alleli

Classe II

HLA-DR 20 antigeni, 697 alleli

77.175.000 possibili fenotipi diversi antigenici

3,9833E+16 possibili fenotipi diversi allelici

- Immunogenetica
- Compatibilità-Incompatibilità
- **Anticorpi**
- Match donatore-ricevente

Per la ricerca degli anticorpi (Ab) anti-HLA nei sieri dei pazienti in lista d'attesa per trapianto, è possibile applicare diverse tecniche (CDC, Elisa, Luminex, Flow-PRA, citofluorimetria), ma il risultato finale è definire:

- La presenza o meno di un Ab anti-HLA;
- il PRA (Panel Reactivity Antibody);
- la specificità anti-HLA;
- il titolo anticorpale
- se possibile, l'isotipo IgG oppure IgM;

Tecnologie per lo studio dell'immunizzazione

- **CDC**
- **ELISA**
- **LUMINEX**

- Immunogenetica
- Compatibilità-Incompatibilità
- Anticorpi
- **Match donatore-ricevente**

1. Donazione

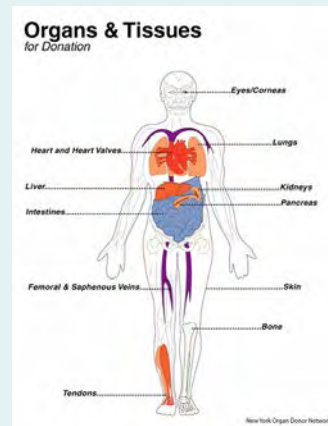


2. Trapianto

Donatori

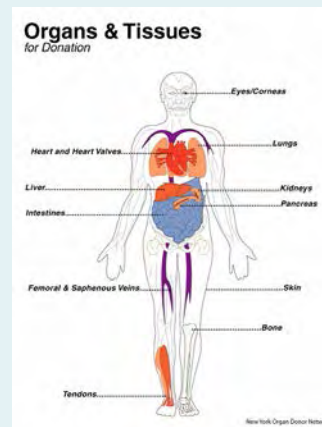
- Donatori a cuore battente

Sono donatori che vengono tipizzati per HLA



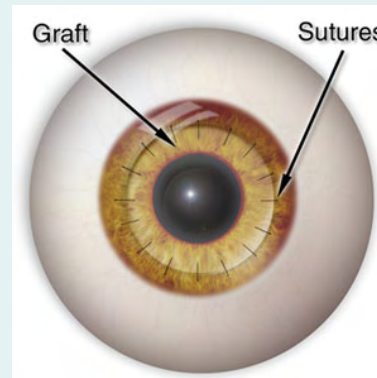
Donatori

- Donatori a cuore battente
- Idonei alla donazione di cornee
- Assenso al prelievo delle cornee
- Età ≤ 75 anni



1. Donazione

2. Trapianto



Programma cornee HLA compatibili AIRT

Obiettivi

- 1. utilizzare cornee con elevata compatibilità genetica donatore-ricevente**
- 2. distribuire cornee compatibili in tutte le regioni AIRT**



Programma cornee HLA compatibili AIRT



1. utilizzare cornee con elevata compatibilità genetica donatore-ricevente



Trapianto di cornee HLA compatibili

Pazienti in LAT cornea

- a rischio standard per rigetto

Cornea HLA random



- ad alto rischio per rigetto

Cornea HLA compatibile

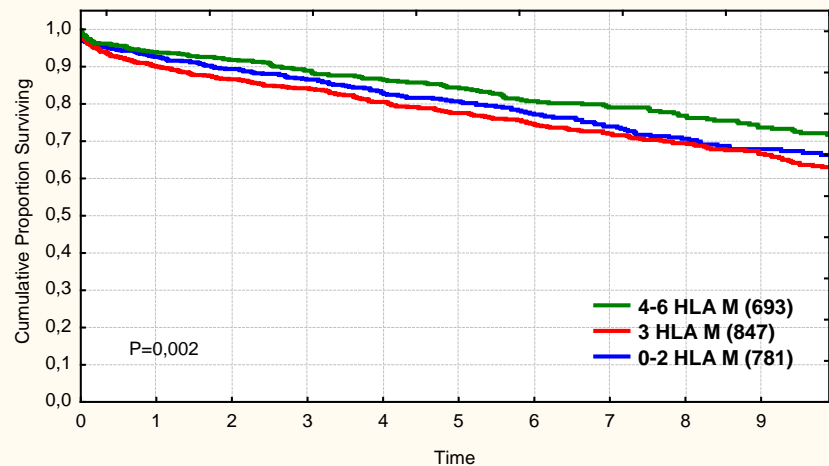


ESITO DEL TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE CADAVERE

2321 PRIMI TRAPIANTI 1981-2009

COMPATIBILITA' HLA

sopravvivenza d'organo



Adequate HLA Matching in Keratoplasty

Editor

R. Sundmacher

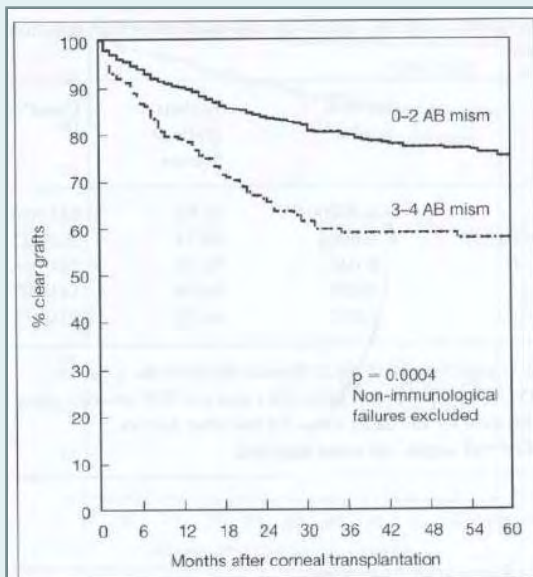


Fig. 3. Influence of HLA-AB matching on high-risk corneal transplants. All immunological rejections, reversible or irreversible, were analyzed. High-risk recipients are those with moderate or severe pre-operative corneal vascularization in 2 or more quadrants.

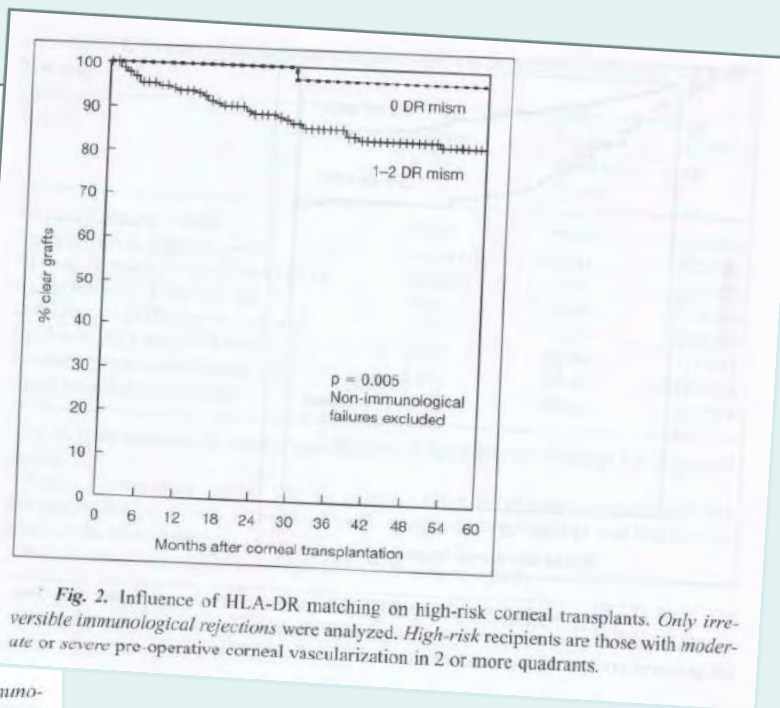


Fig. 2. Influence of HLA-DR matching on high-risk corneal transplants. Only irreversible immunological rejections were analyzed. High-risk recipients are those with moderate or severe pre-operative corneal vascularization in 2 or more quadrants.

Le leggi biologiche del trapianto

HLA compatibile

- gruppo ABO
- compatibilità HLA
- Assenza di anticorpi antitessuto specifici per il donatore
- Crossmatch-negativo
- Caratteristiche biologiche
-



Immune Recognition by David
Goodsell

1. utilizzare cornee con elevata compatibilità genetica donatore-ricevente

Algoritmo Allocazione

- compatibilità ABO
- compatibilità HLA
- assenza di incompatibilità già presentate in precedenti trapianti
- Assenza di anticorpi diretti contro un antigene del donatore
- tempo di attesa in lista (giorni)



1. utilizzare cornee con elevata compatibilità genetica donatore-ricevente

Algoritmo Allocazione



- compatibilità ABO
- compatibilità HLA
- assenza di incompatibilità già presentate in precedenti trapianti
- Assenza di anticorpi diretti contro un antigene del donatore
- tempo di attesa in lista (giorni)

Allocation Criteria: Cornea

The board of BIS has approved the revised Cornea Allocation Criteria hereafter, following the advise of its International Cornea Allocation Committee of September 24th 2004.

Handboek criteria
 Pull weefsel
 Allocationcriteria

CRI 1.2 a
 2/5
 22-05-2006

Group	Mismatches on HLA-A	Mismatches on HLA-B	Mismatches on HLA-DR*
I	0	0	0
II	1	0	0
	0	1	0
	0	0	1
III	1	1	0
	1	0	1
	0	1	1
	2	0	0
	0	2	0
	0	0	2
IV	2	1	0
	2	0	1
	1	2	0
	1	0	2
	1	1	1
	0	1	2
	0	2	1
V ^{aa}	2	1	1
	2	2	0
	2	0	2
	1	1	2
	1	2	1
	0	2	2
VI ^{aa}	2	2	1
	1	2	2
	2	1	2
VII ^{aa}	2	2	2

Programma cornee HLA compatibili AIRT



2. distribuire cornee compatibili in tutte le regioni AIRT



- **Criteri standard comuni per l'iscrizione in LAT**
- **LAT unica**
- **Gestione allarmi informatica centralizzata su server e con software specifico**

Programma cornee HLA compatibili AIRT



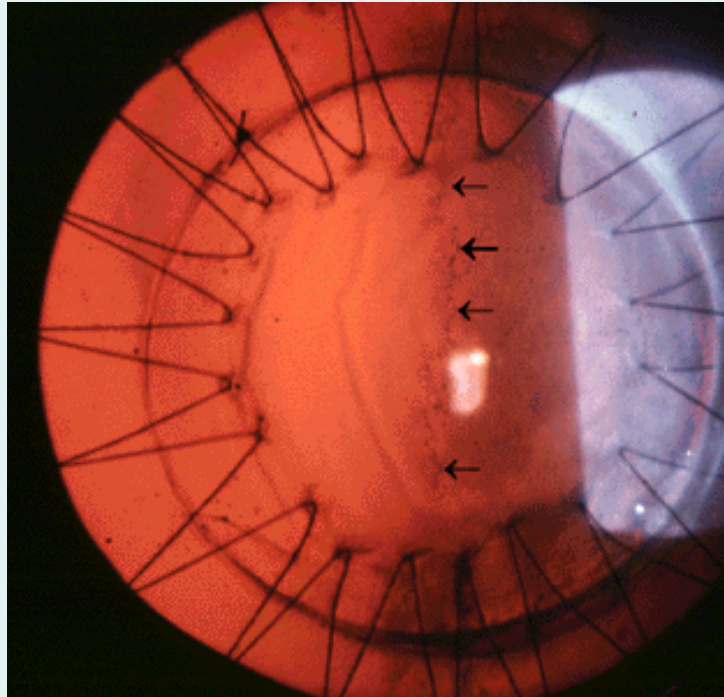
2. distribuire cornee compatibili in tutte le regioni AIRT



- **Criteria standard comuni per l'iscrizione in LAT**
- **LAT unica**
- **Gestione allarmi informatica centralizzata su server e con software specifico**

Trapianto di cornee HLA compatibili

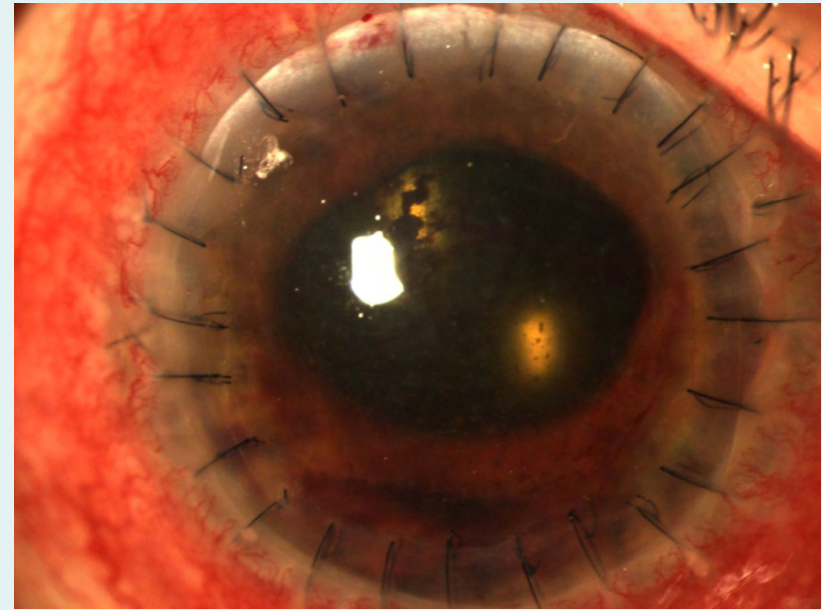
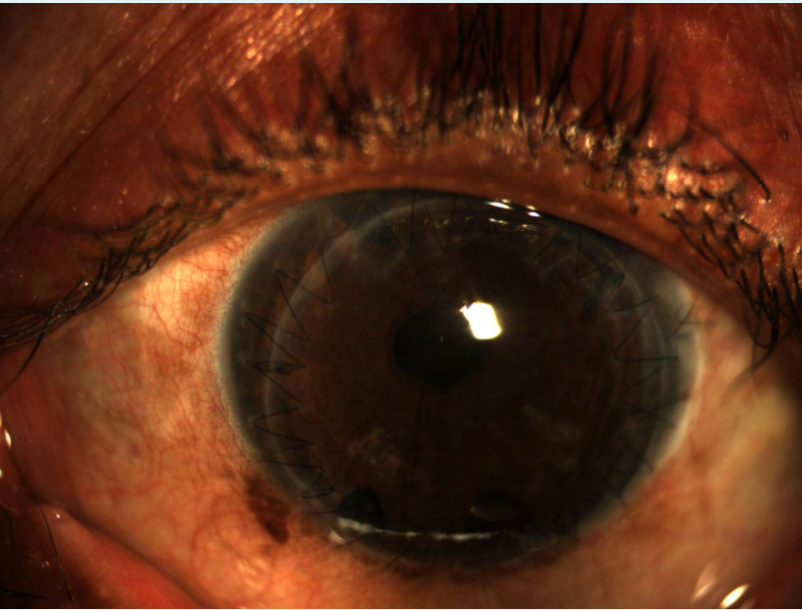
Pazienti con alto rischio per rigetto



scompenso del lembo
per rigetto immunologico

Trapianto di cornee HLA compatibili

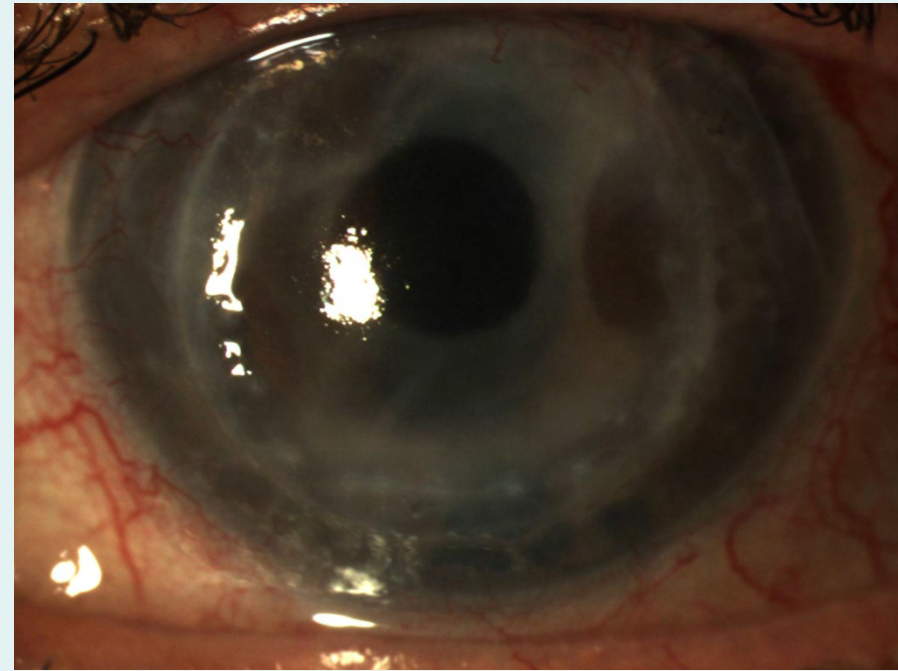
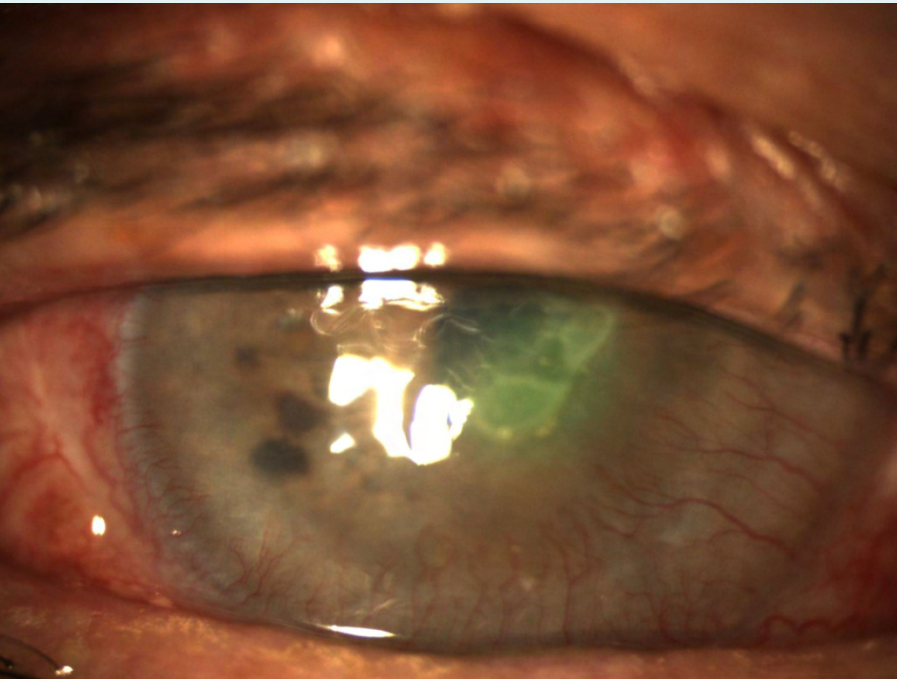
Pazienti con alto rischio per rigetto



trapianto $>8,5$ mm di diametro

Trapianto di cornee HLA compatibili

Pazienti con alto rischio per rigetto



**neovascularizzazione stromale
profonda estesa a più di 2 quadranti**

2. distribuire cornee compatibili in tutte le regioni AIRT



- Criteri standard comuni per l'iscrizione in LAT
- **LAT unica**
- **Gestione allarmi informatica centralizzata su server e con software specifico**

Programma cornee HLA compatibili AIRT



Rete Trapianti AIRT

[Cambio Password](#) [Logout](#)



Segnalazione donazioni



Cornee HLA compatibili



Archivio Documenti



Admin

Operatore: **Federico Genzano Besso**
Centro: **AIRT**
Tempo residuo: **2 h. 0 m.**
Network id: **109.69.144.50**

Programma cornee HLA compatibili AIRT



AIRT
ASSOCIAZIONE INTERREGIONALE TRAPIANTI

Lista di attesa cornee HLA compatibili

Utente: **Federico Genzano Besso (AIRT)** Tempo residuo: 1h 34m. [Elenco Pazienti](#) [Allarme](#) [Nuova Iscrizione](#) [Cerca](#) [Home](#) [Logout](#)

✓ **Clicca sul pulsante PDF per scaricare il file da stampare..**
[Scarica PDF](#)

Selezione
Stato: Banca: Ordina: [Seleziona](#) [Trova tutti](#)

Pazienti in lista di attesa selezione = **tutti** Risultati da 1 a 12 su 12 totali

Reparto	Persona	Data Di Nascita	Età	Sesso	Gruppo	Stato	Ingresso	Uscita
			73	F	A Pos	in lista attivo		
			61	M	O Pos	in lista attivo		
			84	F	O Pos	in lista attivo		
			47	M	A Pos	in lista attivo		
			75	M	B Pos	in lista attivo		
			63	M	A Pos	in lista attivo		
			49	F	A Pos	in lista attivo		
			59	M	O Pos	in lista attivo		
			64	M	O Pos	in lista attivo		
			40	F		in lista attivo		
			51	F	O Pos	in lista attivo		
			57	F	A Pos	uscito		

[Stampa Selezione](#) [Stampa](#) [Salva selezione](#)

Rev.7.3.9 © 1997-2011 Softime90 Snc

Programma cornee HLA compatibili AIRT



Lista di attesa cornee HLA compatibili

Utente: **Federico Genzano Besso (AIRT)** Tempo residuo: **1h 29m.**

[Elenco Pazienti](#) [Allarme](#) [Nuova Iscrizione](#) [Cerca](#) [Home](#) [Logout](#)

Verifi

newpaz - Inserimento nuovo paziente

Nuova iscrizione

Banca di iscrizione

Codice fiscale

Cognome

Nome

Sesso

Data di nascita

Verifica

Rev.7.3.9 © 1997-2011 Softime90 Snc

Programma cornee HLA compatibili AIRT



Lista di attesa cornee HLA compatibili

Utente: Federico Genzano Besso (AIRT) Tempo residuo: 1h 28m.

[Elenco Pazienti](#) [Allarme](#) [Nuova Iscrizione](#) [Cerca](#) [Home](#) [Logout](#)

Lancia

ipcornalarm - Scheda Allarme

Donatore

Identificativo

Sesso M F

Data di nascita

Codice SIT

Provenienza

Peso (Kg)

Organo

Tipizzazione Donatore

Gruppo

RH

A	<input type="text"/>	<input type="text"/>
B	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Bw	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DR	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DRw	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DQ	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Note

Descriz. allarme

Lancia Selezione

Rev.7.3.9 © 1997-2011 Softtime90 Snc

Aspettative

- \approx 500 donatori multiorgano/anno
- \approx 200 cornee “tipizzate” idonee/anno
- \approx 60 pazienti/anno immessi in lista HLA compatibile



Chi siamo

Immunologie Trapianti

Bari
Firenze
Parma
Pisa
Torino

Centri Regionali Trapianti

Emilia-Romagna
Piemonte e Valle d'Aosta
Puglia
Toscana

AIRT

Consiglio Direttivo

Banche Cornee

Bari
Bologna
Imola
Lucca
Torino

GRAZIE !