

# Winter-School AIBT 2015

## La Consulenza Immunogenetica



Dr. Franco Papola

L'Aquila

# CHE COSA È LA CONSULENZA GENETICA

**E' stata definita da Harper, uno dei pionieri della genetica, il processo attraverso il quale i soggetti, o i familiari a rischio per una malattia che può essere ereditaria, vengono informati delle conseguenze della malattia, dei modi con i quali essa può essere prevenuta o curata, del rischio della sua comparsa e della probabilità di trasmetterla.**

# CHE COSA È LA CONSULENZA IMMUNOGENETICA 1

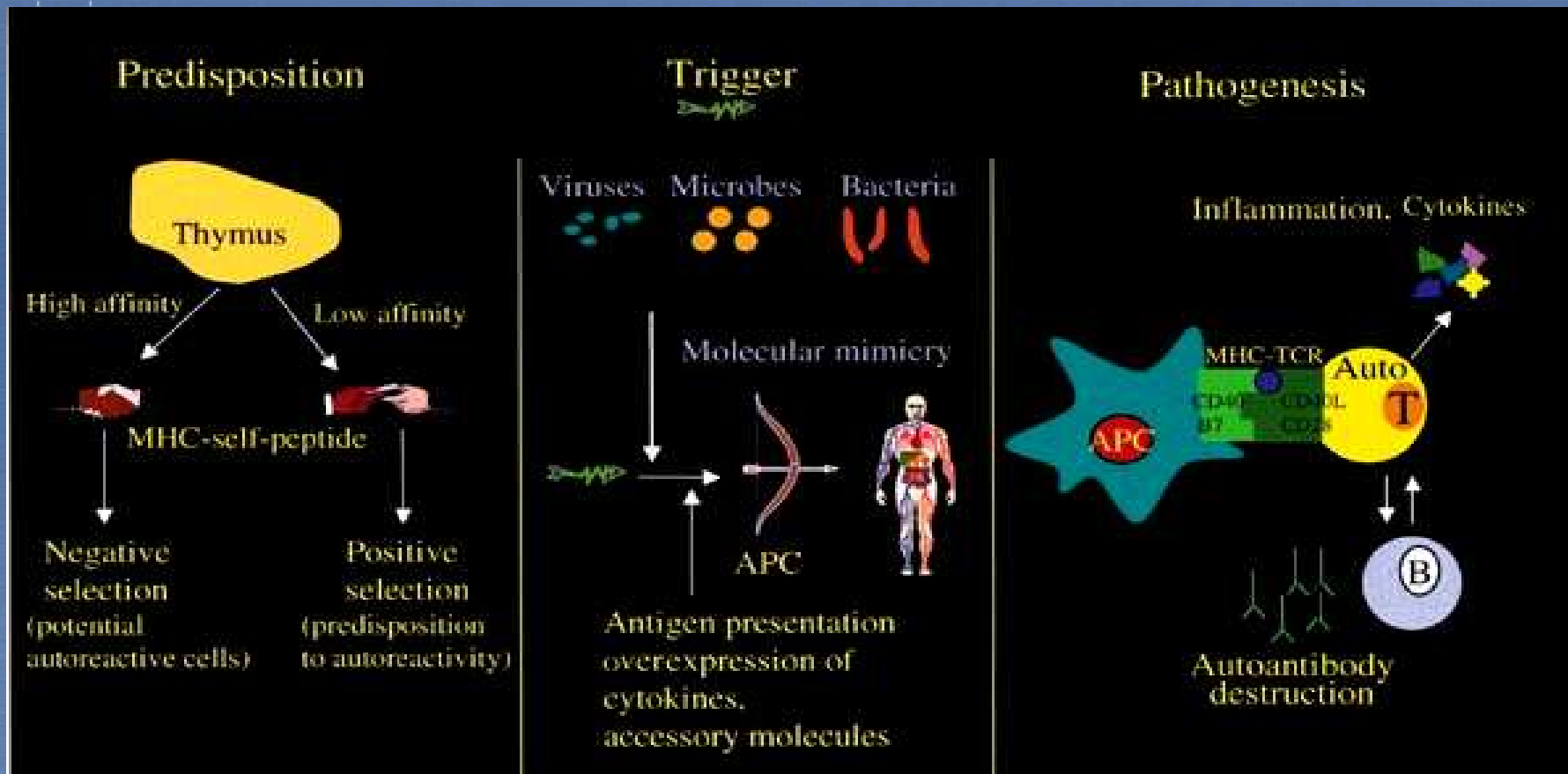
Lo studio delle caratteristiche genetiche del sistema HLA non riesce a dare le stesse informazioni in quanto le malattie autoimmuni sono poligeniche, risentono dell'ambiente esterno, possono essere influenzate dall'attività timica fetale e post-natale. Per questo i soggetti e i familiari a rischio per una malattia devono essere informati di questi fattori e della impossibilità di fare diagnosi di patologia esclusivamente sulla base dei risultati che saranno forniti.

# PARAMETRI DI BASE DELL'AUTOIMMUNITÀ

Legame self-peptide con bassa affinità → selezione pos di cellule T tra cui alcune potenzialmente autoreattive



La risposta può essere diretta contro un organo/tessuto che sovraesprime molecole **co-stimolatorie** o **citochine** e reca un **Ag matched** con la specificità delle T autoreattive → infiammazione, **espansione cellule B**, patogenesi e distruzione dell'organo/tessuto.



# ALCUNE MALATTIE AUTOIMMUNI HLA-CORRELATE

MALATTIA	ALLELE ASSOCIATO	RR
Spondilite Anchilosante	B27	90
Artropatia reattiva	B27	37
Psoriasi	Cw6	13
Malattia di Behcet	B51	3.8
Morbo Celiaco	DQ2	48
Artrite reumatoide	DR4	4.2
Diabete di tipo 1	DR3	3.3
	DR4	6.4
Lupus Eritematoso Sistemico	DR3	3
Malattia di Graves	DR3	3.7
Miastenia Gravis	DR3	2.5
Sclerosi Multipla	DRB1*1501	3
Penfigo Volgare	DR4	14

# ANTIGENI HLA ASSOCIATI A MALATTIE REUMATICHE

	Marker	Frequenza		RR	Fraz. eziol. (%)
	HLA	Paz.	Contr.		
<b>Malattie associate a HLA di classe I</b>					
1-Spondilite anchilosante	B27°	90	9	87.4	89
2-Artropatia reattiva	B27	79	9	37.0	77
3-Artrite cronica giovanile	B27	25	9	3.2	17
4-Malattia di Bechet	B51	29	10	3.8	21
5-Artrite psoriasica	B13, B57, Cw*0602				
<b>Malattie associate a HLA di classe II</b>					
1-Artrite reumatoide	DRB1*01, *04, *10	69	34	4.2	53
<b>Malattie associate a molecole HLA di classe I e II</b>					
1-Lupus eritematoso sist. (LES)	DR3	66	25	5.8	55
	B8	48	25	2.8	

°B\*2705: forma aggressiva; B\*2706-\*2709: alleli neutri ( \*2709 protettivo?)

# HLA-DR E SUSCETTIBILITA' AD AR

- \* Il 90% dei pazienti con artrite reumatoide cronica progressiva esprime l'HLA-DR4 e/o l'HLA-DR1. la suscettibilità alla RA è associata con gli alleli **DRB1\*0401, \*0404, \*0405, \*0101 e \*1001** ma non con il **DRB1\*0402 e \*0403**.
- Sequenze aminoacidiche DRB1 che conferiscono suscettibilità alla AR: residui 70-74, "motif" **Glutammato-Glutamina-Arginina-Arginina-Alanina-Alanina (EQRRAA)**, **Glutammato,Glutamina-Lisina-Arginina-Alanina-Alanina (EQKRAA)** o **Arginina-Arginina-Alanina-Alanina (RRRAA)**, presenti negli alleli associati alla malattia.

shared epitopes: DNAJ heat shock protein *E.coli*; emolisina *Proteus mirabilis*, g110 *EBV*

Specificità sierologica	Allele	Residui aminoacidici della terza regione ipervariabile					Associazione con AR
		70	71	72	73	74	
DR1	DRB1*0101	Q	R	R	A	A	SI
DR4	DRB1*0401	Q	K	R	A	A	SI
DR4	DRB1*0404	Q	R	R	A	A	SI
DR4	DRB1*0405	Q	R	R	A	A	SI
DR4	DRB1*0408	Q	R	R	A	A	SI
DR10	DRB1*1001	R	R	R	A	A	SI
DR4	DRB1*0402	D	E	R	A	A	NO
DR4	DRB1*0403	Q	R	R	A	E	NO

## ASSOCIAZIONE HLA e MALATTIE (QUADRO PIU' COMPLESSO) (I)

**Addison morbo** B8; DR3, DR4 Nord America

**Alzheimer** A2

**Artrite reattiva (Spondilite anchilopoietica o anchilosante, SA)** B27

**Artrite reumatoide** DR1, DR4, DR10 (Iberici), DR14 (Indiani Nativi d'America)

**Asbestosi** B12

**Basedow morbo (Graves)** B8-DR3(DR17/18)-DQ2 caucasoidi, indiani asiatici; DQA1\*0501; DR5 giapponesi, coreani

**Behçet** B51; B\*5101

**Berger** DR7

**Carcinoma da papillomavirus** DQB1\*0301; DRB1\*1501-DQB1\*0602

**Celiachia** DR17(3)-DQ2 (DQA1\*0501/DQB1\*02); DR4-DQ8

**Cirrosi biliare primaria** DR8 USA, Germania, UK

**Cogan sindrome** A9?, B17?, B35? Rara!

**Colangite sclerosante primaria** B8, DR3, DR13, DQB1\*0603

**Colite ulcerosa** DRB1\*0103, DR2 (DRB1\*1502 giapponesi)



## ASSOCIAZIONE HLA e MALATTIE (QUADRO PIU' COMPLESSO) (II)

**Crhon morbo** DR1, DQB1\*0501 USA; DR4 giapponesi

**Dermatite erpetiforme** DR3, DR7, DQ2 (DQA1\*0501/DQB1\*02)

**Diabete di tipo I (IDDM)** DR3, DR4

**Down sndrome** DQA1\*0301-DR4/7

**Epatite autoimmune** (in assenza di marcatori virali per epatite B o C) DR3, DR4, A1, B8

**Epatite C** DQA1\*0201-DQB1\*0201 italiani

**Felty sindrome** DR4

**Fibrosi polmonare idiopatica** B27, B8, B15, Dw6, DR2

**Glomerulonefriti e varie nefropatie** (ANCA-vasculite, post-streptococcica) DR4, DR7, DR8, DQB1\*0302, DQ4

**Goodpasture sindrome** DR2(DRB1\*1501//05); altre diff. etniche:DR3-DQ2, DR7-DQ2, DR4-DQ3,DQB1\*0601

**Intossicazione da metalli pesanti:** numerose diff. etniche (*in studio*)

**Kawasaki malattia** B54 (giapponese), B51 (caucasoidi)

## ASSOCIAZIONE HLA e MALATTIE (QUADRO PIU' COMPLESSO !) (III)

**Lebbra** (*Mycobacterium leprae*) marcate diff. etniche: DRB1\*15 (DR2); DR3 (DR17) (Venezuela); DQ1

**Leismaniosi mucocutanea** diff. etniche; A28, B22 (Venezuela); A11, B5, B7 (Egitto), DQ3 (Brasile)

**Leismaniosi viscerale** A26

**LES** DR2, DR17(DR3); tipici aplotipi caucasoidi: A1-B8-DR3

**Lyme artrite (LA) multisistemica** (*Borrelia burgdorferi*) DRB1\*0401

**Miastenia gravis** DR3

**Mixedema idiopatico** B8, DR3

**Nefropatia membranosa idiopatica** DRB1\*03 caucasoidi; DR2 (DRB1\*1501) giapp.

**Neurite ottica** (da infezioni-sifilde, *Bartonella*- Lyme) DR2 (DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602)

**Pemphigus foliaceus** (diffusa in Brasile) DRB1\*01 Mestizos brasiliani; DRB1\*0404,\*1402,\*1406 Indiani Xavante e Terena

**Pemphigus vulgaris** DRB1\*0402, DQB1\*0503

**Polimialgia reumatica (Vasculite)** diff. etniche; DRB1\*0401/04/08; DRB1\*03, 08,13

## ASSOCIAZIONE HLA e MALATTIE (QUADRO PIU' COMPLESSO !) (IV)

**Psoriasi volgare di tipo II Cw2 e B27**

**Psoriasi volgare/artropatica (artite psoriasica) di Tipo I B13, B17(57), Cw6(\*0602), DRB1\*0701/02, DQA1\*0201, DQB1\*0303**

**Reiter B27**

**Sarcoidosi polmonare B8-DR3**

**Sarcoma di Kaposi DR5**

**Schizofrenia, disturbi bipolari A9? B35? DR8?**

**Sclerosi multipla DR2**

**Sjögren sindrome, primaria; B8-DR3; DR3; (Sjogren secondaria ad AR e LES) (DR1, DR4)**

**Spondilite anchilosante (spondiloartropatie) B\*2702/04/05**

**Tiroidite De Quervain (subacuta)B35**

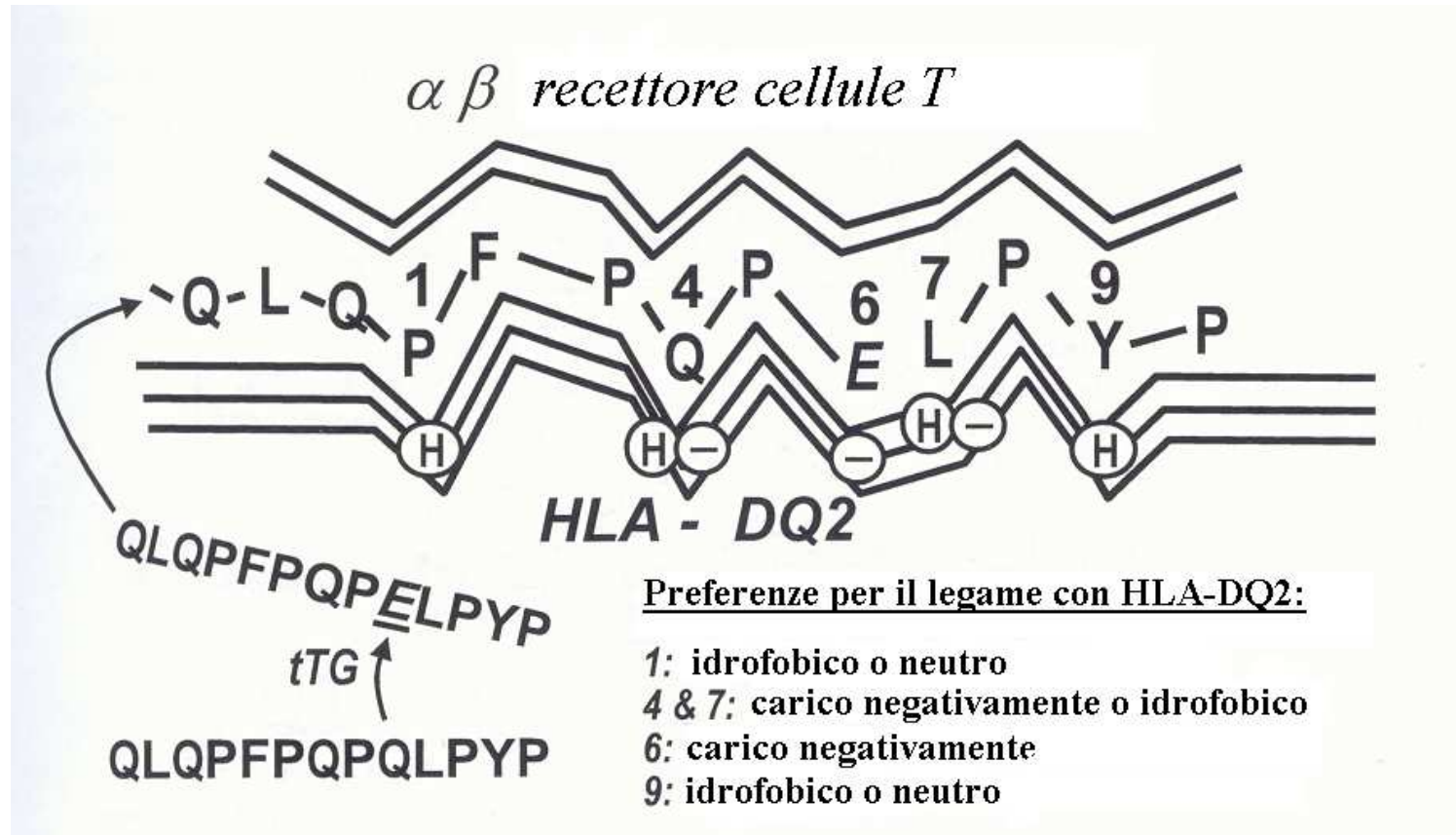
**Tiroidite di Hashimoto DR5, DR4-DQA1\*0301; DR3-DQA1\*0201**

**Tubercolosi polmonare (M. tuberculosis) DR2, DRB1\*1501, 1502, DQ1, DQB1\*0503**

**Uveite B27**

**Quindi:**

**Predisporre corsi e/o riunioni  
scientifiche o un sistema di consulenza  
quotidiana per affrontare con i clinici  
le problematiche relative  
all'associazione HLA-malattie per  
ridurre al minimo le richieste non  
appropriate**



La transglutaminasi tissutale (tTG) deamida la glutamina (aa neutro) in acido glutamico (E) carico negativamente. Dato che il dimero DQ2 predilige residui carichi negativamente in pos.4, 6 e 7, la gliadina deamidata si lega con maggiore affinità stimolando più fortemente la risposta immunitaria. **P1, P4 e P9 per DQ8**

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
DQB1*05:01:01:01	RDSPEDFVYQ	FKGLCYFTNG	TERVRGVTRH	IYNREEYVRF	DSDVGVYRAV	TPQGRPVAEY	WNSQKEVLEG	ARASVDRVCR	HNYEVAYRGI	LQRRVEPTVT
DQB1*03:01:01:01	-----	--AM-----	---Y---Y	-----A--	-----E----	--L-P-D--	-----R T--	EL-T---	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:02:01	-----	--M-----	---L---Y	-----A--	-----	--L-P-A--	-----R T--	EL-T---	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:05:01	-----	--M-----	---Y---Y	-----A--	-----	--L-P-A--	-----R T--	EL-T---	---QLEL-TT	-----
DQB1*03:10:01	-----	--AM-----	---Y---Y	-----A--	-----	--L-P-D--	-----R T--	EL-T---	---QLEL-TT	-----

AA Pos.	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
DQB1*05:01:01:01	ISPSRTEALN	HHNLLICSVT	DFYPSQIKVR	WFRNDQEETA	GVVSTPLIRN	GDWTFQILVM	LEMTPOQGDV	YTCHVEHPSL	QSPITVEWRA	QSESAQSKML
DQB1*03:01:01:01	-----	---V---	---A---	-----T	-----	-----	---H---	-----	---N---	-----
DQB1*03:02:01	-----	---V---	---A---	-----T	-----	-----	---H---	-----	---N-I---	-----
DQB1*03:05:01	-----	---V---	---A---	-----T	-----	-----	---H---	-----	---N-I---	-----
DQB1*03:10:01	-----	---V---	---A---	-----T	-----	-----	---H---	-----	---N---	-----

AA Pos.	210	220
DQB1*05:01:01:01	SGVGGFVLGL	IFLGLGLIIR QRSRKGLLH
DQB1*03:01:01:01	--I-----	-----H H--Q----
DQB1*03:02:01	--I-----	-----H H--Q----
DQB1*03:05:01	--I-----	-----H H--Q----
DQB1*03:10:01	--I-----	-----H H--Q----

# Allele\*Frequencies

in Worldwide Populations



## HLA » Haplotype Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA Haplotype frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

A	B	C	DRB1	DPA1	DPB1	DQA1	DQB1
Select	Select	Select	Select	Select	Select	DQA1*05:01	DQB1*03:10

Population: All populations Country: All countries Source of dataset: All Sources  
Region: All regions Ethnic Origin: All ethnicities Type of study: All Studies Sort by: Haplotype  
Sample Size: = All Sample Year: = All years Loci Tested: Select number

Search

Sorry, we did not find any results matching your criteria. Please select other values.

# Allele\*Frequencies

in Worldwide Populations



## HLA » Haplotype Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA Haplotype frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

A	B	C	DRB1	DPA1	DPB1	DQA1	DQB1
Select	Select	Select	Select	Select	Select	DQA1*03:01	DQB1*03:10

Population: All populations Country: All countries Source of dataset: All Sources  
Region: All regions Ethnic Origin: All ethnicities Type of study: All Studies Sort by: Haplotype  
Sample Size: = All Sample Year: = All years Loci Tested: Select number

Search

Sorry, we did not find any results matching your criteria. Please select other values.

# Allele\*Frequencies

in Worldwide Populations



## HLA » Haplotype Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA Haplotype frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

A	B	C	DRB1	DPA1	DPB1	DQA1	DQB1
Select	Select	Select	Select	Select	Select	DQA1*03:01	DQB1*03:05

Population: All populations Country: All countries Source of dataset: All Sources  
Region: All regions Ethnic Origin: All ethnicities Type of study: All Studies Sort by: Haplotype  
Sample Size: = All Sample Year: = All years Loci Tested: Select number

Displaying 1 to 2 (from 2) records Pages: 1 of 1 [RESET](#)

Line	Haplotype	Population	Frequency (%)	Sample Size	Distribution <sup>1</sup>
1	DRB1*04:03-DQA1*03:01-DQB1*03:05	Italy Sardinia Sassari	1.70	91	
2	DRB1*04:03-DQA1*03:01-DQB1*03:05	USA European American	0.16	1,899	

# Allele\*Frequencies

in Worldwide Populations



## HLA » Haplotype Frequency Search

Please specify your search by selecting options from boxes. Then, click "Search" to find HLA Haplotype frequencies that match your criteria. **Remember at least one option must be selected.**

A	B	C	DRB1	DPA1	DPB1	DQA1	DQB1
Select	Select	Select	Select	Select	Select	DQA1*05:01	DQB1*03:05

Population: All populations Country: All countries Source of dataset: All Sources  
Region: All regions Ethnic Origin: All ethnicities Type of study: All Studies Sort by: Haplotype  
Sample Size: = All Sample Year: = All years Loci Tested: Select number

[Search](#)

Sorry, we did not find any results matching your criteria. Please select other values.



**Presenza dell'eterodimero DQ2 (DQA1\*05/DQB1\*02)**

**La presenza di tale condizione e' indicativa di suscettibilita' alla celiachia ma non implica lo sviluppo della malattia la cui diagnosi deve invece essere verificata con test sierologici e biopsia intestinale.**

**Presenza del DQ8 (DQB1\*03:02) omozigote.**

**\_ La presenza di tale condizione e' indicativa di suscettibilita' alla celiachia ma non implica lo sviluppo della malattia la cui diagnosi deve invece essere verificata con test sierologici e biopsia intestinale.**

**\_ Presenza del DQB1\*02 omozigote**

**La presenza di tali condizioni e' indicativa di suscettibilita' alla celiachia ma non implica lo sviluppo della malattia la cui diagnosi deve invece essere verificata con test sierologici e biopsia intestinale.**

**\_ Assenza di HLA a rischio di celiachia**

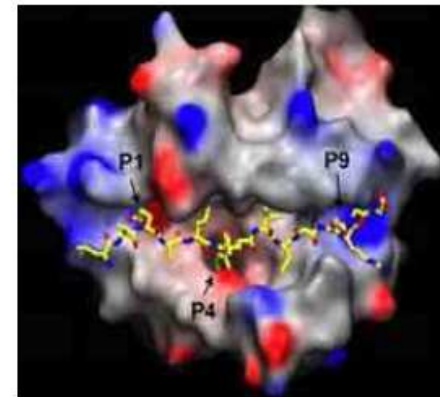
**Tale condizione rende altamente improbabile la comparsa della celiachia.**

**CONSULENZA per CELIACHIA**

# Modello teorico eziopatogenetico della narcolessia simile a IDDM

E' probabile che cellule dell'ipotalamo laterale deputate alla produzione di ipocretina siano autodistrutte selettivamente in individui geneticamente suscettibili, recanti uno o più alleli HLA-DQB1\*0602.

Così come le cellule beta del pancreas, secernenti insulina, vengono autodistrutte nell'IDDM in individui HLA-DQ2, DQ8

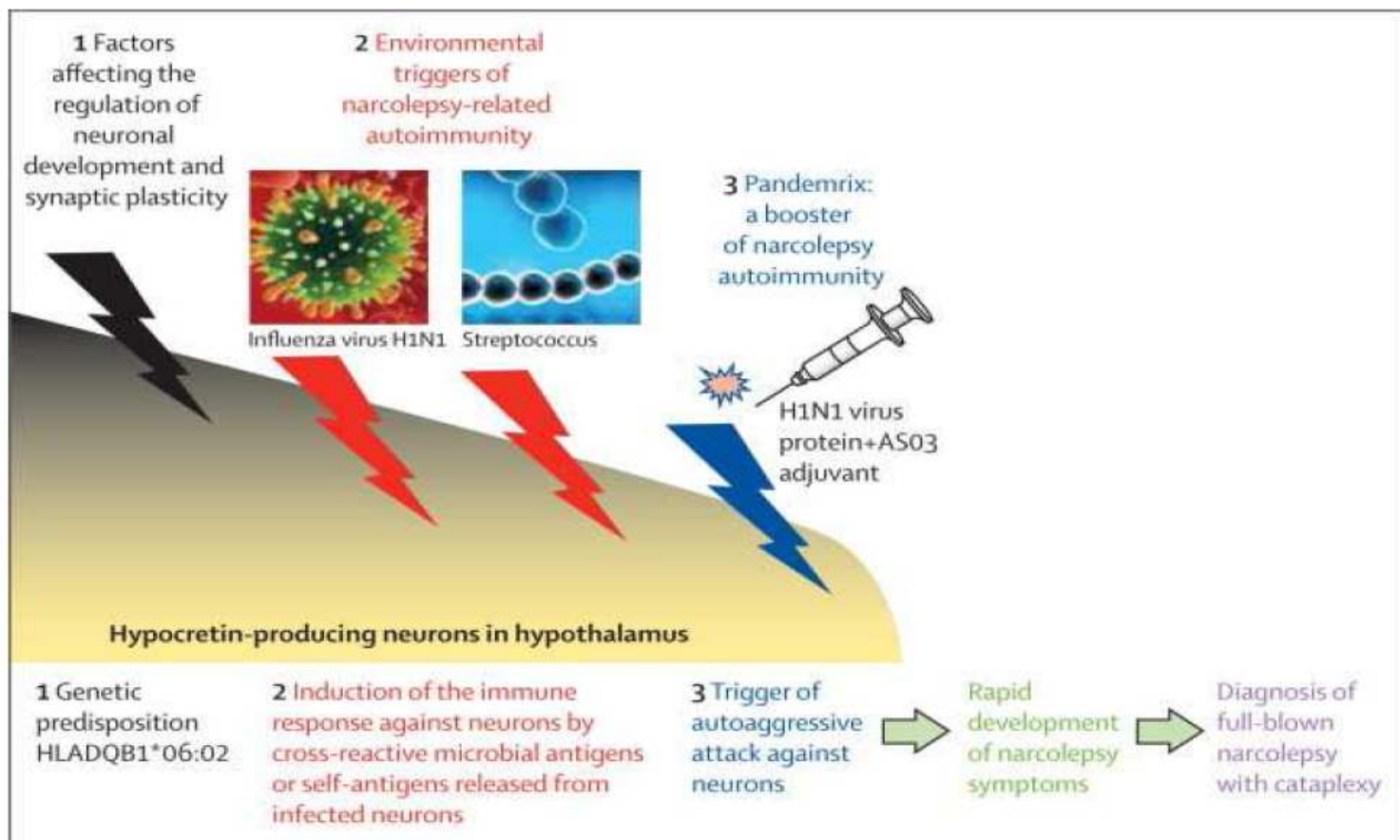


Narcolepsy as an  
autoimmune disease:  
the role of H1N1  
infection and vaccination

Markku Partinen, Birgitte Rahbek Kornum, Giuseppe Plazzi, Poul  
Jennum, Ilkka Julkunen, Outi Vaarala

The Lancet Neurology

Volume 13, Issue 6, June 2014,  
Pages 600–613



The development of narcolepsy after AS03 adjuvanted H1N1 vaccination in an individual with genetic predisposition. The first hit is associated with the neuronal development, the second induces the narcolepsy-related autoimmunity (eg, influenza virus or streptococcal infection), and the final trigger—ie Pandemrix vaccine—activates the underlying autoimmunity leading to the rapid development of the symptoms of narcolepsy.

# CHE COSA È LA CONSULENZA IMMUNOGENETICA 2

**Il processo attraverso il quale i soggetti, che devono effettuare una terapia con alcuni farmaci (ben definiti da AIFA) vengono informati dei reali scopi dell'effettuazione dell'analisi tenuto conto dell'origine etnica dei soggetti.**

# HLA e farmacogenetica

*N Engl Med 358; February 7, 637-639, 2008*

**Table 1.** Pharmacogenomic Biomarkers as Predictors of Adverse Drug Reactions.

Gene or Allele	Relevant Drug	Specificity of Biomarker	Percent of Patients with an Adverse Reaction to Drug <sup>*</sup>
<i>TPMT</i> (mutant)	6-Mercaptopurines	Very good	1–10
UGT1A1*28	Irinotecan	Good	30–40
<i>CYP2C9</i> and <i>VKORC1</i>	Warfarin <sup>†</sup>	Good	5–40
<i>CYP2D6</i> (mutant)	Tricyclic anti-depressants	Relatively good	5–7
HLA-B*5701	Abacavir	Very good	5–8
HLA-B*1502	Carbamazepine	Very good	10
HLA-DRB1*07 and DQA1*02	Ximelagatran	Good	5–7

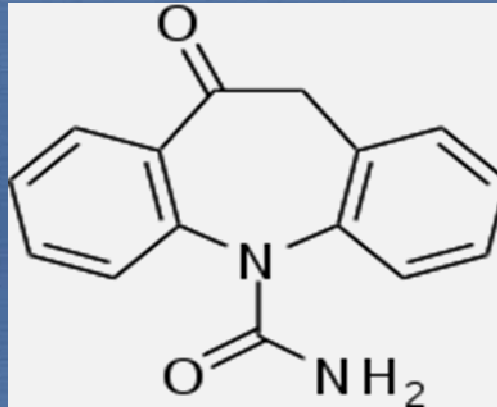
\* Percentages are of affected whites except that for HLA-B\*1502, which is the percentage of affected Asians.

† Carriage of the *CYP2C9* and *VKORC1* alleles affects warfarin dosing.

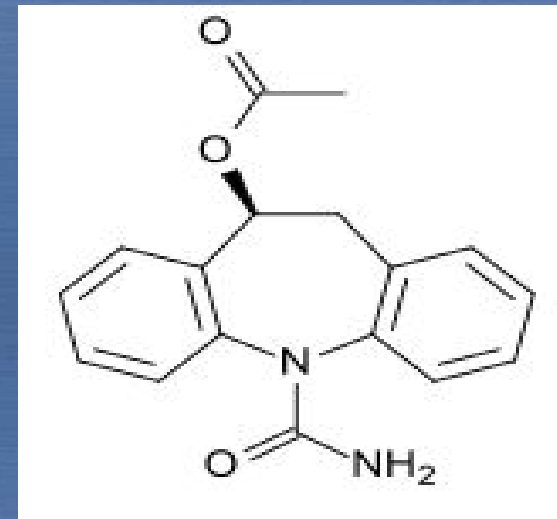
# FARMACI ANTIEPILETTICI



carbamazepina



Oxcarbazepina



Eslicarbazepina

## [Drug Safety Update](#)

# Carbamazepine, oxcarbazepine and eslicarbazepine: potential risk of serious skin reactions

From: [Medicines and Healthcare products Regulatory Agency](#)  
Published: 13 December 2012  
Therapeutic area: [Neurology](#) and [Pain management and palliation](#)

Risk of serious skin-related adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome, occurring with carbamazepine may be increased in the presence of the HLA-A\*3101 allele in patients of European descent or Japanese origin.

### Further information

Article date: December 2012

Carbamazepine (Tegretol) is an antiepileptic drug that is indicated for the treatment of generalised tonic clonic seizures. Carbamazepine is also licensed to treat the paroxysmal pain of trigeminal neuralgia and for the prophylaxis of manic-depressive psychosis in patients unresponsive to lithium therapy.

Oxcarbazepine (Trileptal) is indicated for the treatment of partial seizures with or without secondary generalisation and is closely structurally related to carbamazepine.

Eslicarbazepine (Zebinix) is the active metabolite of oxcarbazepine and indicated as adjunctive therapy in adults with partial onset seizures with or without secondary generalisation.



## Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) - Pubblicazione sul sito EMEA del rapporto mensile (30/11/2009)

Sicurezza

30/11/2009

Disponibile il rapporto mensile del Pharmacovigilance Working Party pubblicato sul sito web dell'EMA.

Tale rapporto riassume gli argomenti discussi nella riunione plenaria del PhVWP del 16-18 novembre 2009 e riguardanti medicinali autorizzati con procedura non centralizzata.

Sono riportate le seguenti tematiche:

- Discussioni su problemi di sicurezza:
  - ciproterone acetato – rischio di meningioma
  - inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) – rischio di disturbi del sonno, perdita della memoria, disfunzione sessuale, depressione, malattia interstiziale polmonare, disordini della minzione
  - fenitoina e fosfenitoina - rischio di Sindrome di Stevens-Johnson associata all'allele HLA-B\*1502.
  - propiltiouracile – rischio di grave danno epatico.
- Linee guida e questioni generali:
  - **farmacovigilanza** dei medicinali utilizzati contro il virus dell'influenza A (H1N1) nell'uomo.



Fenitoina

## **Pubblicazione sul sito dell'EMA del rapporto mensile del Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) (07/08/2012)**

Sicurezza

07/08/2012

Rapporto mensile del Pharmacovigilance Working Party pubblicato sul sito web dell'EMA.

Tale rapporto riassume gli argomenti discussi nella riunione plenaria del PhVWP del 16 – 18 luglio 2012 e riguardanti i medicinali autorizzati con procedura non centralizzata e linee guida ed argomenti generali.

Sono riportate le seguenti tematiche:

**Allopurinolo – Rischio di reazioni cutanee associate con l'allele HLA-B\*5801**

**Bisfosfonati per uso orale – Rischio di irritazione esofagea (ma insufficienti evidenze su una relazione causale con cancro esofageo)**

**Carbamazepina – Rischio di reazioni cutanee associate con l'allele HLA-B\*1502 in pazienti appartenenti ad alcune popolazioni asiatiche e con l'allele HLA-A\*3101 in pazienti di etnia europea e giapponese**

**Oxcarbazepina – Rischio di reazioni cutanee potenzialmente associate con gli alleli HLA-A\*3101 e HLA-B\*1502**

**Donepezil – Rischio di sindrome neurolettica maligna (ma insufficienti evidenze su una relazione causale con la sindrome serotoninergica)**

**Levodopa, antagonisti dopaminergici e inibitori delle COMT – Rischio di disordini del controllo degli impulsi**

**Pantoprazolo e altri inibitori di pompa protonica – Le evidenze non confermano un aumentato rischio di polmonite**

**Pimecrolimus – Preoccupazioni sull'uso off-label**

**Prazepam – Non controindicato nel glaucoma**

**Tramadolo – Rischio di reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale e dosaggi nell'anziano e nei soggetti con insufficienza renale o epatica**

Linee guida e argomenti generali

Buone pratiche di [farmacovigilanza](#) (GVP) per l'UE - Moduli IV e XV per consultazione pubblica

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ  
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

*Nuove informazioni sull'impiego di uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 prima di iniziare il trattamento con qualsiasi medicinale contenente abacavir solfato (ZIAGEN Compresse e Soluzione orale, KIVEXA Compresse e TRIZIVIR Compresse).*

**7 marzo 2008**

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

in accordo con il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), GlaxoSmithKline (GSK) desidera metterLa al corrente di nuove importanti informazioni per ridurre l'incidenza di ipersensibilità ad abacavir mediante l'impiego di uno screening genetico per la presenza dell'allele HLA-B\*5701.

L'utilità clinica dello screening dell'allele HLA-B\*5701 per evitare l'ipersensibilità ad abacavir è stata dimostrata in uno studio controllato prospettico, randomizzato (CNA106030 [PREDICT - 1]). I risultati di questo studio hanno portato all'inserimento nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali contenenti abacavir solfato di quanto segue:

- Prima di iniziare il trattamento con abacavir, deve essere eseguito uno screening per la presenza dell'allele HLA-B\*5701 in ogni paziente affetto da HIV, a prescindere dalla razza.
- Abacavir non deve essere somministrato a quei pazienti in cui sia nota la presenza dell'allele HLA-B\*5701, a meno che nessuna altra opzione terapeutica sia disponibile per questi pazienti, sulla base della storia del trattamento e dei test di resistenza.

Le modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono riportate nell'Allegato 1 per ZIAGEN (Compresse e Soluzione orale), ma sono identiche per TRIZIVIR (Compresse) e KIVEXA (Compresse).

Tali modifiche sono state esaminate dal CHMP con una variazione di Tipo II che modifica le Autorizzazioni all'Immissione in Commercio dei medicinali ottenute mediante procedura Centralizzata.

# CHE COSA È LA CONSULENZA IMMUNOGENETICA 3

**Il rapporto continuo con i clinici che effettuano trapianti di organi solidi, di CSE o trasfusioni di piastrine o leucociti relativamente ai risultati della compatibilità genetica, della risposta umorale o cellulo-mediata, del chimerismo ecc.**

# TMO DA DONATORE FAMILIARE

- Tipizzazione sierologica classe I e classe II, DNA a bassa risoluzione (A, B, Cw, DRB, DQB) a tutti i componenti della famiglia
- Definizione corretta degli aplotipi
- Tipizzazione in bassa e/o alta risoluzione per verificare l' omozigosità e per escludere la presenza di un allele null. Es: B51 (sierologia) ma B\*18,\*51 (genomica) (B18N? SBT?)
- Tipizzare in alta risoluzione le coppie don/ric senza genitori
- Identificazione donatore/i per il TMO



A24

A31

A3

A30

B35

B62

B13

DR1

DR4

DR11

DR7

A1

A30

A1

A30

A1

A30

B35

B13

B35

B13

B35

B13

DR11

DR7

DR11

DR7

DR11

DR7

## Ricerca del “KIR-L mismatch in GvHD”: importanza della tipizzazione HLA ad alta risoluzione.

HLA locus	A	B	C
alleli	2995	3760	2553
proteine	2112	2789	1799
nulls	140	122	80

Dimorfismo in posizione 80:

- C1** Asn 80 (ligando di **KIR2DL2/L3**)
- C2** Lys 80 (ligando di **KIR2DL1**)

Polimorfismo  
aa 77-83

**Bw4** (ligando di **KIR3DL1**)

HLA-B\*13:02 è Bw4<sup>+</sup> ma non è un ligando di KIR3DL1

Bw6

HLA-B\*46:01 e HLA-B\*73:01 sono alleli HLA-B caratterizzati dall'epitopo **C1**.

HLA-A\*24, -A\*23, -A\*32 sono alleli HLA-A caratterizzati dall'epitopo **Bw4**.

### Predicted Ligands for Patient

Typing	B*40:01	B*44:02	C*03:03	C*03:03
Alleles	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>
Ligand	Bw6	Bw4 - 80T	C1	C1
Exceptions				

### Predicted Ligands for Donor

Typing	B*18:01	B*44:02	C*02:02	C*03:03
Alleles	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>	<a href="#">Allele listing</a>
Ligand	Bw6	Bw4 - 80T	C2	C1
Exceptions				

### Mismatching in the GvH Direction

HLA-B	KIR ligands are matched
HLA-C	KIR ligands are (mis)matched in the GvH Direction (C2)

### Mismatching in the HvG Direction

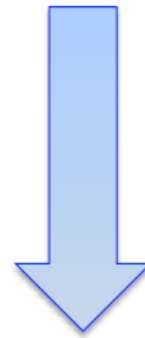
HLA-B	KIR ligands are matched
HLA-C	KIR ligands are matched

<http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/ligand.html>

In summary, these ligands will be (mis)matched in the GvH direction and matched in the HvG direction.

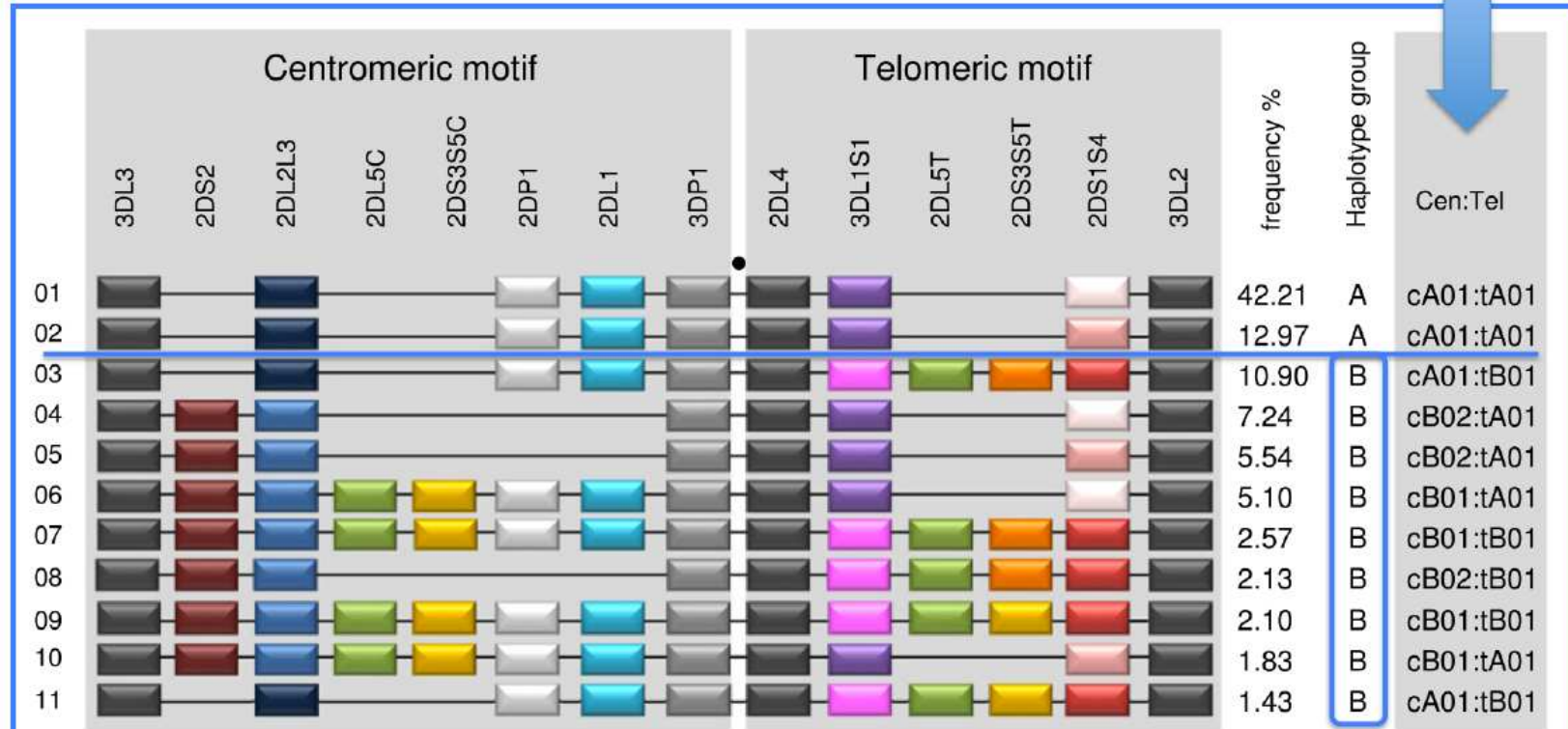


## Analisi genotipo KIR del donatore



- ✓ determinazione del genotipo (A/A vs B/X)
- ✓ determinazione del “valore del B content”

# ANALISI DEL VALORE DEL B CONTENT



W. Jiang et al.  
Genome Res. 2012

### Prospective Donor KIR Typings

#### Prospective Patient ID

[http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/donor\\_b\\_content.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/kir/donor_b_content.html)

#### Prospective Donor 1

CEN genes					TEL genes				CEN or TEL genes			Framework genes			
2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DL1	2DS4	3DS1	2DS1	2DL5	2DS3	2DS5	3DL3	3DP1	2DL4	3DL2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

A-A

*Warning!* - The KIR genotype entered does not match any of those stored in our library of known KIR genotypes. This may be a rare genotype or there are gaps or typographical errors in the typing. A predicted assignment may be possible, but further typing of the sample should be performed.

The Predicted KIR B-content group for prospective donor 1 is: **Neutral**.

#### Prospective Donor 2

CEN genes					TEL genes				CEN or TEL genes			Framework genes			
2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DL1	2DS4	3DS1	2DS1	2DL5	2DS3	2DS5	3DL3	3DP1	2DL4	3DL2
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

B-B

The Predicted KIR B-content group for prospective donor 2 is: **Best**.

#### Prospective Donor 3

CEN genes					TEL genes				CEN or TEL genes			Framework genes			
2DS2	2DL2	2DL3	2DP1	2DL1	3DL1	2DS4	3DS1	2DS1	2DL5	2DS3	2DS5	3DL3	3DP1	2DL4	3DL2
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

A-B

*Warning!* - The KIR genotype entered does not match any of those stored in our library of known KIR genotypes. This may be a rare genotype or there are gaps or typographical errors in the typing. A predicted assignment may be possible, but further typing of the sample should be performed.

The Predicted KIR B-content group for prospective donor 3 is: **Better**.

## KIR2DS1 e "alloreattività non classica"

Ricerca (nel donatore) di **KIR2DS1 educato**

- ✓ Presenza di KIR2DS1 nel genoma del donatore
- ✓ Educazione delle cellule NK KIR2DS1+ del donatore (analisi HLA-C del donatore)
- ✓ Presenza del ligando (HLA-C C2) nel genoma del ricevente
- ✓ Analisi citofluorimetrica e determinazione della presenza di cellule NK KIR2DS1+

Ricerca di **KIR2DS1 EDUCATO e UTILE**

2DL1 and 2DS1

HLA-C grp 2

C\*02

C\*04

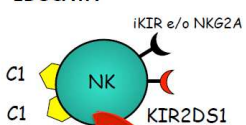
C\*05

C\*06

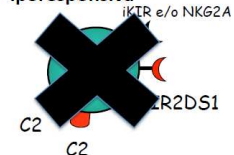
**Donatore:**

- ✓ presenza KIR2DS1 nel genoma
- ✓ educazione cellule NK KIR2DS1

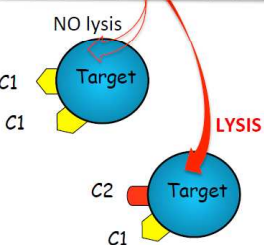
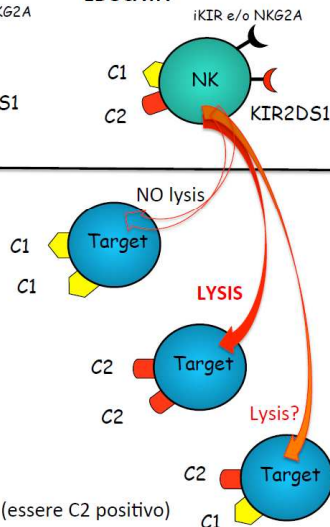
**EDUCATA**



**iporesponsiva**

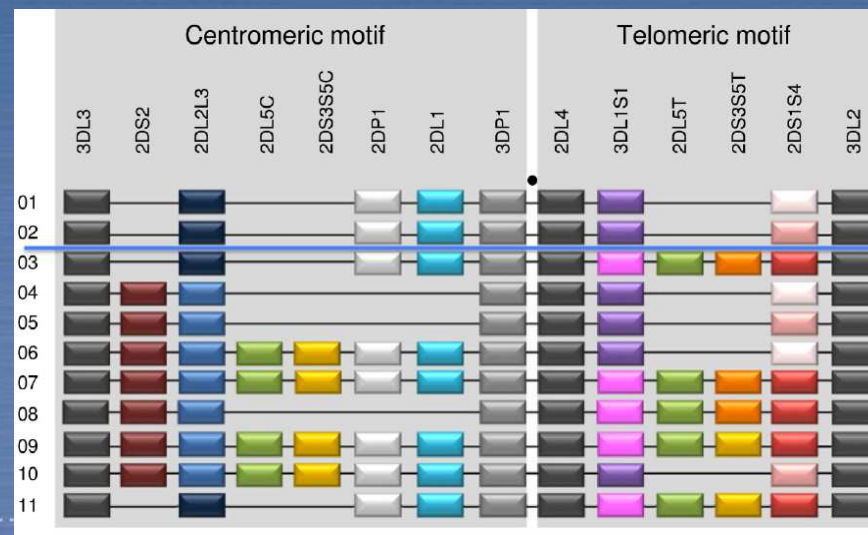


**EDUCATA**



**Ricevente:**

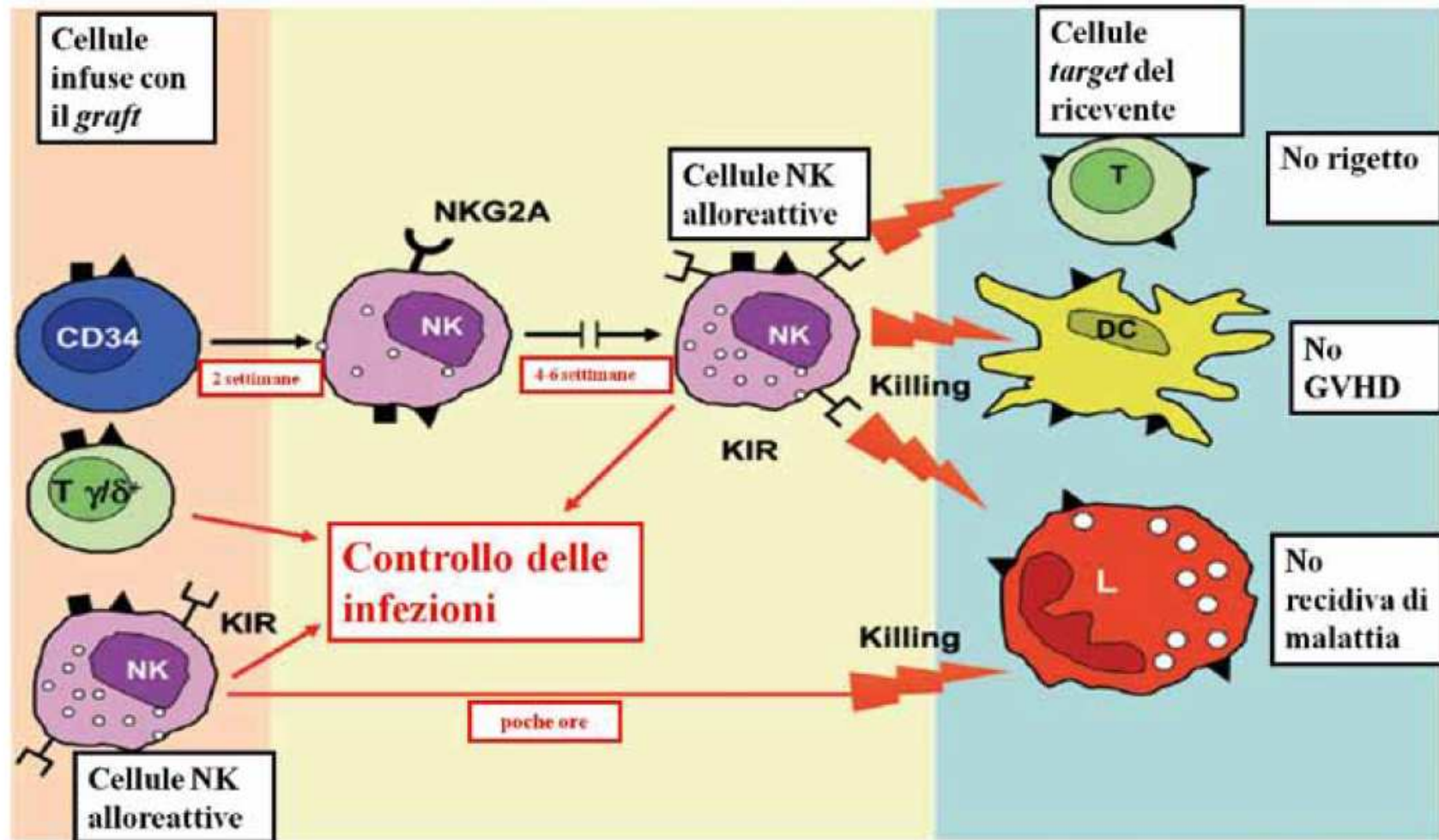
- ✓ deve avere il ligando di KIR2DS1 (essere C2 positivo)



## CRITERI UTILIZZATI PER LA SELEZIONE DEL MIGLIOR DONATORE HLA APLOIDENTICO

- ✓ Presenza di una popolazione NK alloreattiva
  - Dimensione della popolazione NK alloreattiva
- ✓ Valore del “B content” alto
  - genotipo KIR B/x migliore di A/A
- ✓ Presenza di KIR2DS1 “educato e utile”
  - Dimensione della popolazione KIR2DS1<sup>+</sup>
- ✓ Alta percentuale di cellule NK e linfociti T  $\gamma/\delta$
- ✓ Elevata attività anti-leucemica

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche nelle emopatie maligne pediatriche



**Figura 3.**

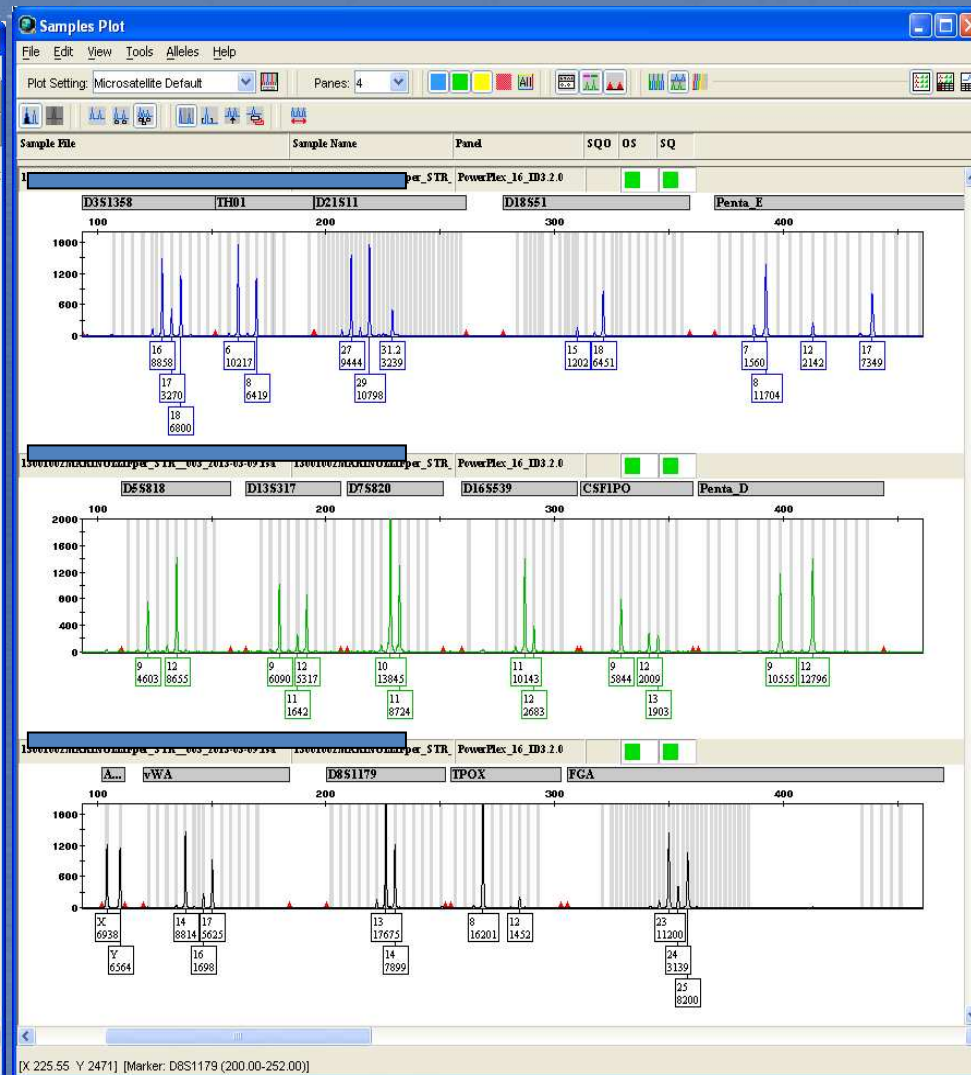
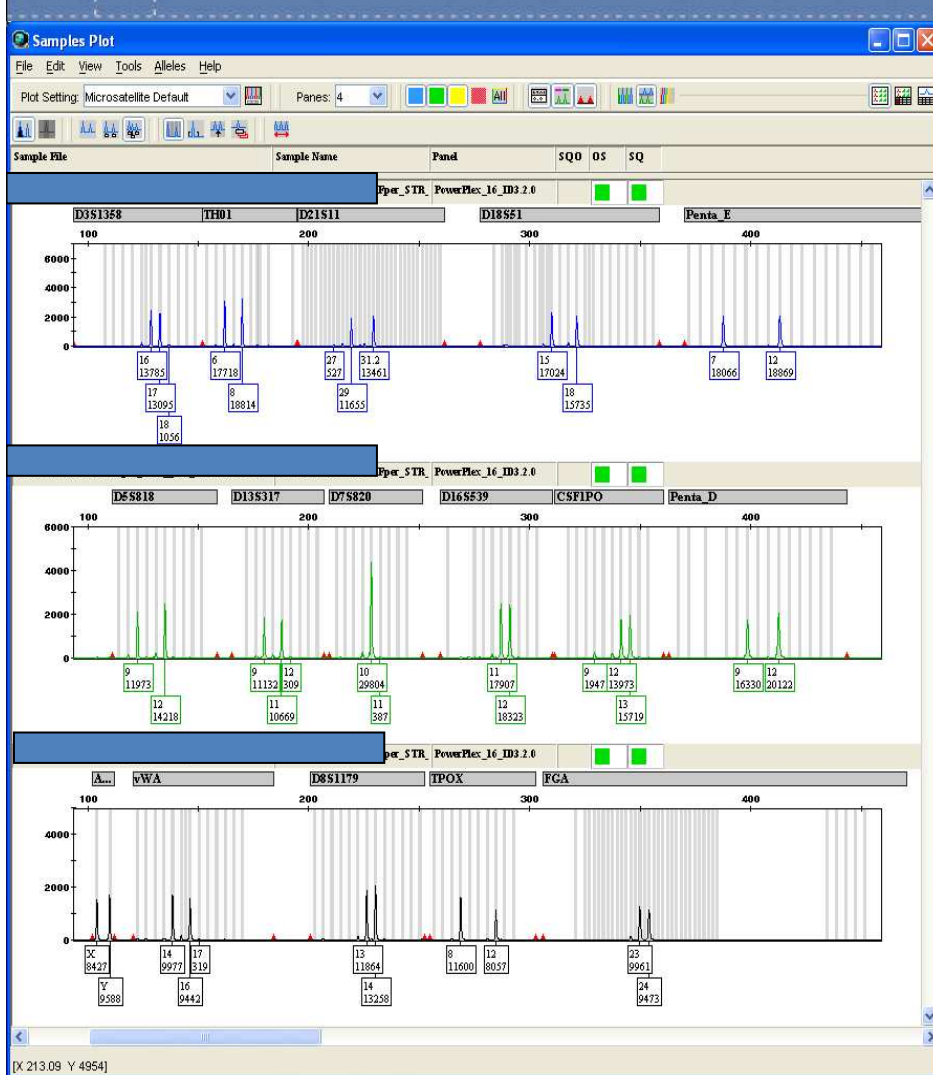
Una nuova strategia per il TCSE da donatore aploidentico: deplezione dei linfociti T  $\alpha/\beta$  (modificata da Locatelli et al., 2013).

# Chimerismo

- Nella mitologia greca la Chimera era il mostro con la testa di leone, il corpo di capra e la coda di serpente.



# Recidiva su sangue periferico ad un mese di intervallo

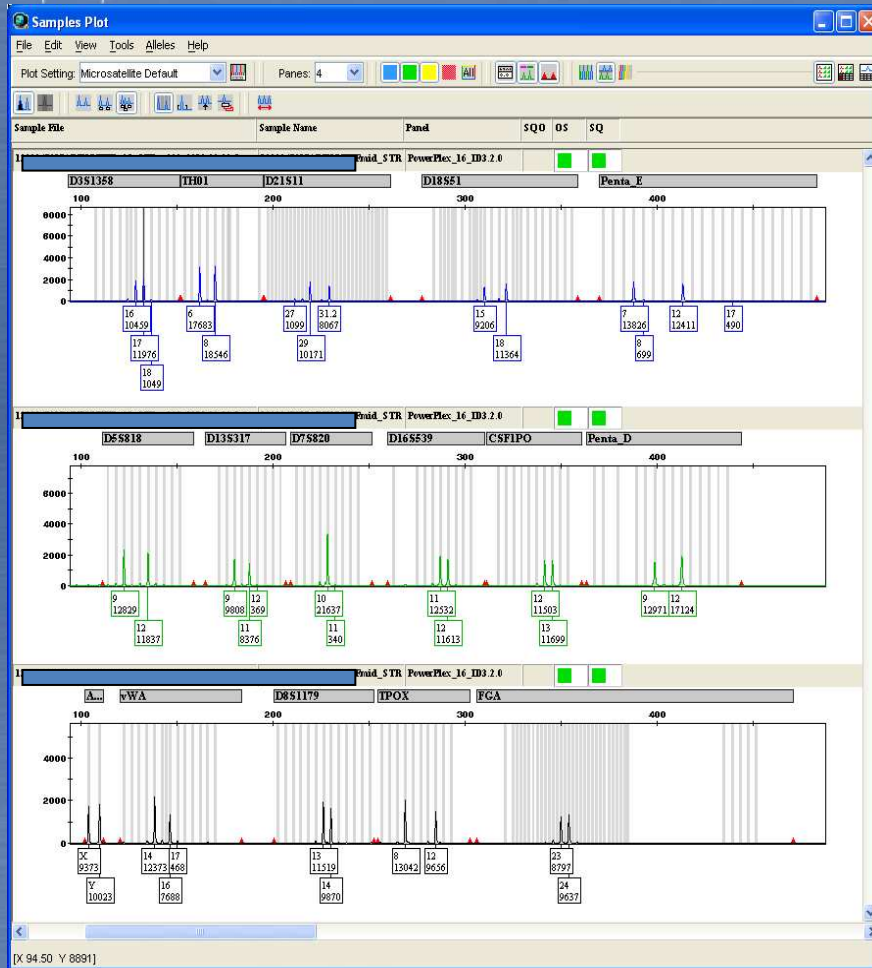


99% Donatore 1% Ricevente

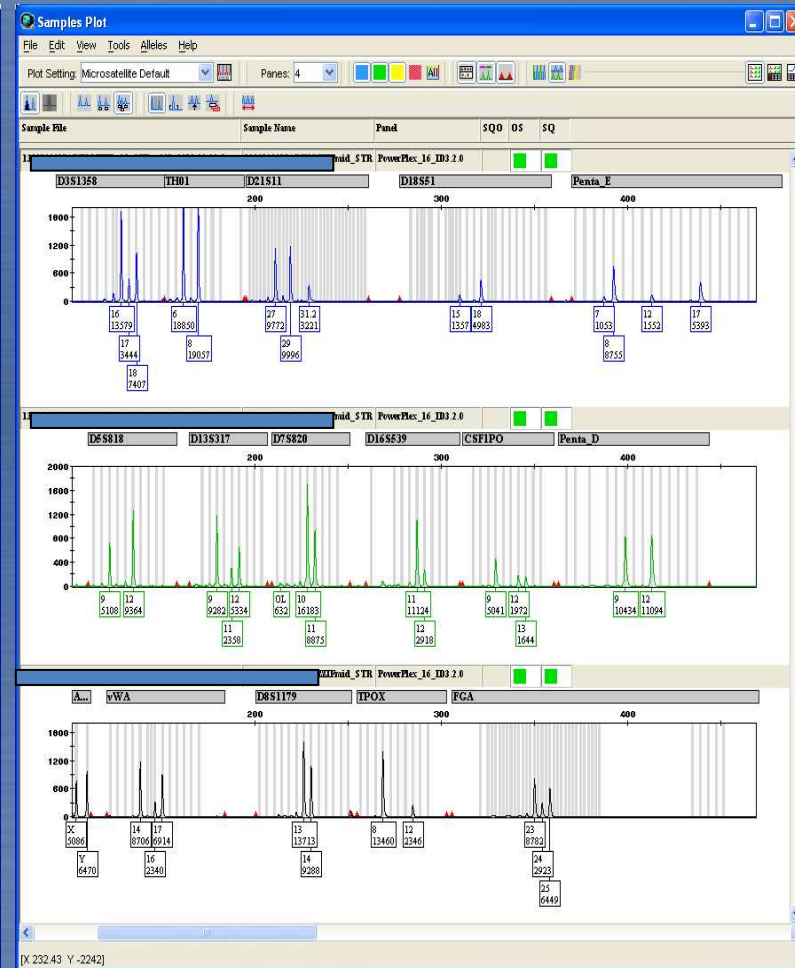
24% Donatore 76% Ricevente



# Recidiva su sangue midollare ad un mese di intervallo

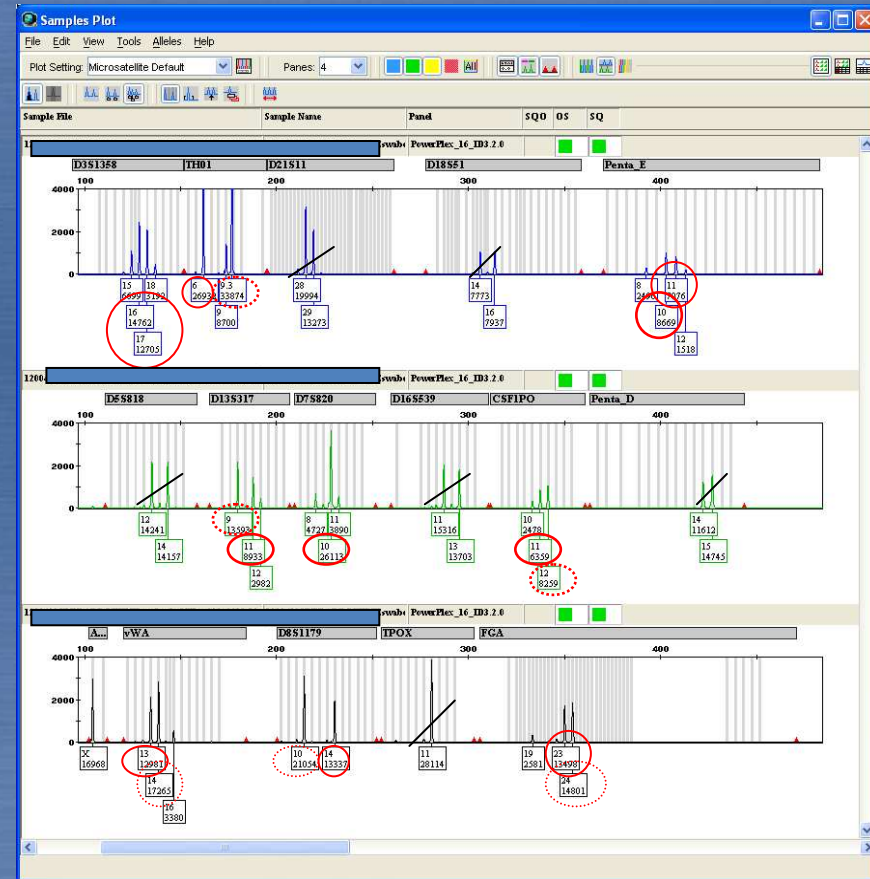
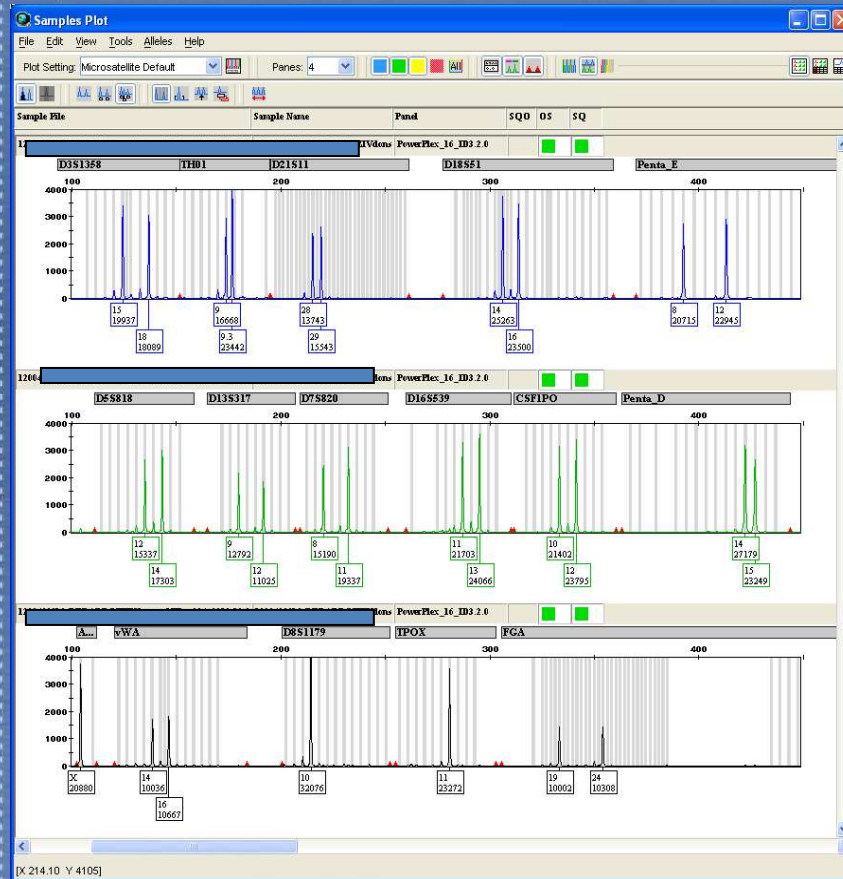


96%Donatore 4%Ricevente



29%Donatore 71%Ricevente

# INDISPONIBILITA' DNA PRE-TRAPIANTO DEL RICEVENTE



# Referto\_consulenza

**Determinata la presenza di R e di D. Percentuale di R \_\_1%\_ e di D \_99%\_\_. (se i loci informativi sono  $\geq 3$ )**

**Determinata soltanto la presenza di Donatore in percentuale pari al 99%. Il livello di Ricevente, se presente, e' inferiore al limite di sensibilita' del metodo (3%). (se i loci informativi sono  $< 3$ )**

# L'IMMUNOGENETICA NEI TRAPIANTI DI ORGANI SOLIDI

**PRINCIPALMENTE CI SONO 3 FASI:**

**I. LISTA DI ATTESA.**

**II. TRAPIANTO**

**III. PAZIENTI TRAPIANTATI.**

# FASE 1: ATTIVITA' NEI PAZIENTI IN LISTA DI ATTESA

- **L'Immunogenetica esegue:**
  - La tipizzazioni HLA di I° e II° Classe con metodica sierologica e molecolare (Quali loci? Quale risoluzione?).
  - nei sieri trimestrali cosa fare? Studiare i sieri in CDC senza DTT, con DTT, Luminex IgG classe I e II, nei positivi con che cadenza valutare i SA? Quale valore soglia per gli antigeni proibiti?.
  - Definisce le specificità anticorpali eventualmente presenti nel siero dei candidati (IgG, IgM, altri anticorpi?), valutare il PRA o il cPRA? .

# CPRA

- **Calculated PRA (CPRA) is the percentage of donors expected to have HLA antigens listed as unacceptable for a candidate on the waiting list**
- **CPRA is calculated for kidney, kidney-pancreas and pancreas candidates on the waiting list**
- **If no unacceptable antigens are entered, CPRA value defaults to 0**

**OPTN**



# **CPRA (Probability of a positive crossmatch) = $1 - (1 - \sum p_i)^2$**

- **CPRA is determined using an established algorithm (1, 2)**
- **It was written by two well-recognized population geneticists and is based upon basic principles of population genetics**
- **Additionally, the entire proposal for CPRA (algorithm, frequencies, etc.) was reviewed by OPTN/UNOS committees, as well as ASHI, through a panel of three reviewers, that included two population geneticists**

---

1. Zachary AA and Braun WE. Calculation of a predictive value for transplantation. *Transplantation* 1985;39:316-8.

2. Zachary AA and Steinberg AG. Statistical Analysis and Applications of HLA Population Data. In, NR Rose, EC de Marcario, JD Folds, HC Lane, and RM Nakamura, Eds., *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 5th Edition, Washington, DC, ASM Press, 1997:132-40.

**OPTN**



## Example

CPRa based on A1, A3, B35, DR11, DQ3 and DQ7

S1 - Sum all the allele (1 locus) frequencies (A, B, DR, DQ)

	White	African American	Hispanic	Asian
A1	0.15713	0.05478	0.06246	0.03175
A3	0.13881	0.08041	0.07403	0.02579
B35	0.08472	0.07584	0.16722	0.08929
DR11	0.09416	0.1264	0.07369	0.07143
DQ3	0.12500	0.04959	0.15723	0.17206
DQ7	0.14433	0.15552	0.13165	0.13968
Total (S1)	0.74415	0.54254	0.66628	0.53000



## CPRA Calculation

3. Get the final CPRA by applying ethnic weights:
  - For each ethnicity multiply CPRA for that ethnicity by ethnic weight
  - Sum all the values to get the final CPRA

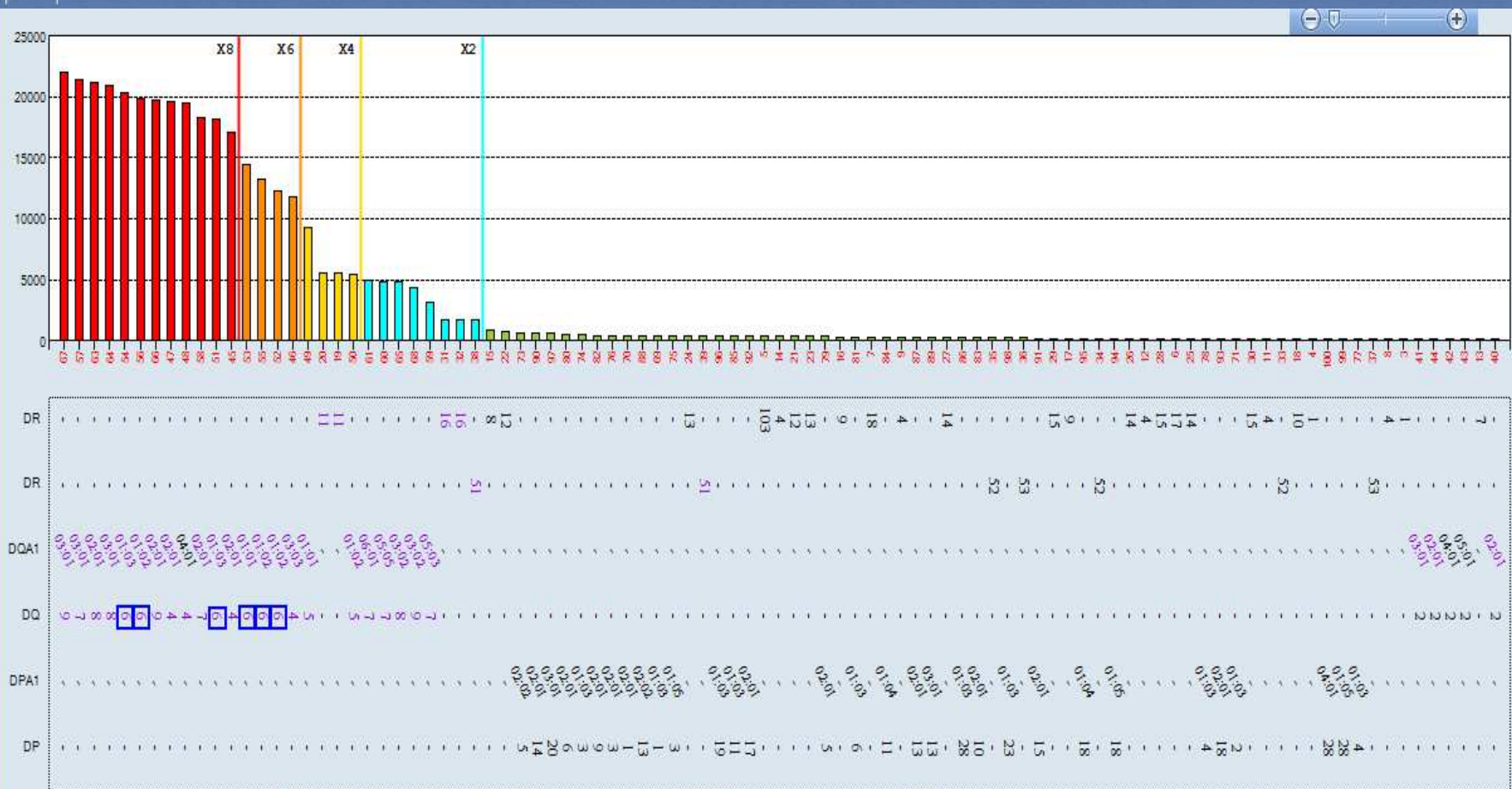
Example:

	White	African American	Hispanic	Asian
CPRA for ethnicity	0.79795	0.66333	0.74762	0.64217
Ethnic weight	0.689	0.146	0.142	0.023

$$\text{CPRA} = 0.79795 \times 0.689 + 0.66333 \times 0.146 + 0.74762 \times 0.142 + 0.64217 \times 0.023 = 0.76757 \text{ or } 77\%$$

## **FASE 2: ATTIVITA' NEL TRAPIANTO VERO E PROPRIO.**

- **L'immunogenetica esegue:**
  - **La tipizzazione HLA dei donatori cadaveri sierologica (?) e con metodica molecolare a bassa risoluzione. Quali loci?**
  - **Il cross-match con metodica CDC e con Citofluorimetria a flusso ? Quali cellule bersaglio?.**



DQ9	DQ8	DQ7	DQ6	DQ5	DQ4	DQ2	DR8	DR12	DR11	DR14	DR13	DR18	DR17	DR16	DR15	DR9	DR7	DR4	DR10	DR103	DR1	
								DR52	DR52	DR52	DR52	DR52	DR52	DR51	DR51	DR53	DR53	DR53				

**Statistics**

PC: (002) 14 754.99  
 NC: (001) 45.85  
 PC/NC: 321.81  
 %SA: 29

Cutoff	User	Current
X2	1000	1689.79
X4	5000	5365.12
X6	10000	11819.12
X8	15000	17050.32

ResultType: Default  
 Excluded Antigen

**Tail Analysis Results**

Spec.	TP	FP	TN	FN	R
DQ6	6	22	67	0	0.4
DQ7	5	17	67	0	0.43
DQ4	4	13	67	0	0.44
DQ9	3	10	67	0	0.45
DQ8	3	10	67	0	0.45
DR11	2	5	67	0	0.52
DR16	2	5	67	0	0.52

**Epitope Analysis Results**

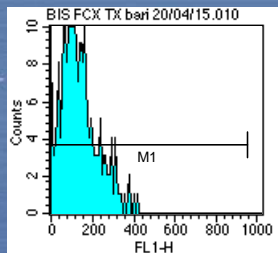
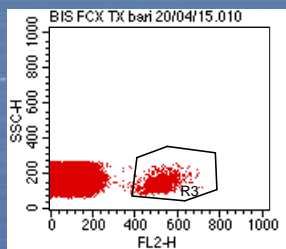
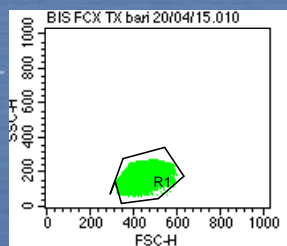
Spec.	>= X2	< X2	Mean(Raw)
DQA1*03:01	3	1	21578.04
DQA1*01:03	2	0	19362.52
DQA1*02:01	5	2	19327.63
DQ4	4	0	17136.26
DQ6	6	0	16541.32
DQ8	3	0	15763.95
DQ9	3	0	15501.83
DQA1*01:02	4	0	12837.72

**Final Assignment**

Spec.
DQ4
DQ6
DQ8
DQ9
DQ7
DQ5

Remove ^ Assign -ve

**Donatore : HLA-DQB1\*06:02**



SSC-H

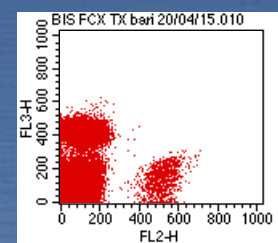
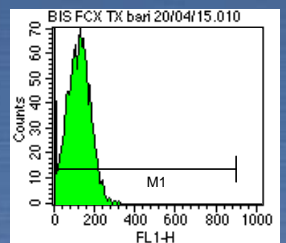
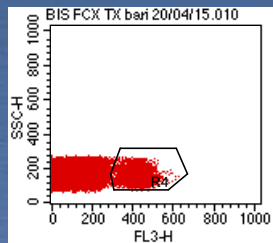
Counts

**Bassa espressione Ag donatore**

Histogram Statistics

File: BIS FCX TX bari 20/04/15.010      Log Data Units: Channel Values  
 Sample ID:      Patient ID:  
 Tube: s.14004663 diana g/15001881      Panel: CX TX IgG  
 Acquisition Date: 20-Apr-15      Gate: G3  
 Gated Events: 1102      Total Events: 25000  
 X Parameter: FL1-H (Log)

Marker	Left, Right	Events	% Gated	% Total	Mean	Geo Mean	CV	Median	Peak Ch
All	0, 1023	1102	100.00	4.41	122.08	85.62	61.53	110.50	0
M1	0, 961	1102	100.00	4.41	122.08	85.62	61.53	110.50	0



Histogram Statistics

File: BIS FCX TX bari 20/04/15.010      Log Data Units: Channel Values  
 Sample ID:      Patient ID:  
 Tube: s.14004663 diana g/15001881      Panel: CX TX IgG  
 Acquisition Date: 20-Apr-15      Gate: G4  
 Gated Events: 7431      Total Events: 25000  
 X Parameter: FL1-H (Log)

Marker	Left, Right	Events	% Gated	% Total	Mean	Geo Mean	CV	Median	Peak Ch
All	0, 1023	7431	100.00	29.72	111.91	84.05	48.78	115.00	0
M1	0, 903	7431	100.00	29.72	111.91	84.05	48.78	115.00	0

## **FASE 3: ATTIVITA' SUI SIERI DEI PAZIENTI TRAPIANTATI.**

- Il follow-up immunogenetico post-trapianto del paziente con che frequenza? Definire i tempi**
- In caso di evidenza di non funzionalità renale cosa fare?**
- La valutazione degli Ab in caso di sospetto rigetto anticorpo mediato come definirla? Valutazione IgG, IgM, leganti il complemento? Definizione della soglia (MIF)**

## ANTICORPI ANTI RECETTORE ANGIOTENSINA II TIPO I (AT1R-AA)

- ✓ Rigetto caratterizzato da ipertensione severa.
- ✓ Istologicamente endoarterite, arterite trasmurale e/o necrosi vascolare fibrinoide .
- ✓ “vero rigetto” o **fenomeno autoimmune?**

Dragun N Engl J Med 2005; 352: 558–69

Grazie per l'attenzione !