



Attualità nella gestione delle terapie cellulari avanzate

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI

*Dott.ssa CINZIA MARINA TAGLIAFERRI
U.O.S. Immunogenetica – U.O.C. Medicina Trasfusionale
Azienda Berica ULSS8 - Vicenza*

La sottoscritta, in qualità di Relatrice dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON È** in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI

OBIETTIVI FORMATIVI

- 1. La struttura e la funzione del sistema HLA** – il complesso maggiore di istocompatibilità che governa il riconoscimento immunologico
- 2. Algoritmo di selezione del donatore di CSE** secondo le linee guida internazionali
- 1. L'impatto clinico delle disparità HLA sull'outcome trapiantologico** (sopravvivenza, GvHD e recidiva)
- 2. Situazioni complesse di urgenza** clinica, etnie diverse e presenza di anticorpi anti-HLA

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



IL SUCCESSO DEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CSE

Dipende da molteplici fattori:

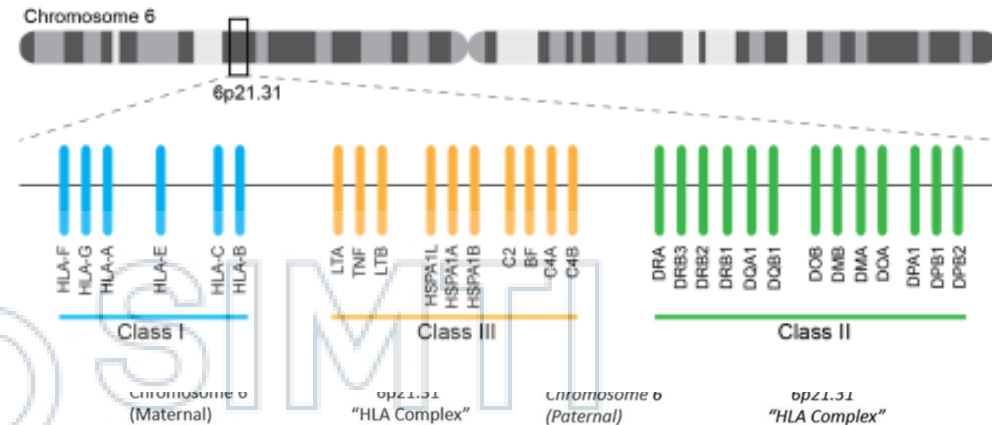


LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



IL SISTEMA DI ISTOCOMPATIBILITA' HLA

Il sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) è un gruppo di geni altamente polimorfici situati sul braccio corto del cromosoma 6 (6p21), che codifica per proteine di superficie essenziali per il riconoscimento immunitario del "self" e "non-self". Formano il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)



- **HLA di classe I geni HLA-A, HLA-B, HLA-C**

Codificano per proteine che sono espresse su tutte le cellule nucleate, presentano peptidi ai linfociti T citotossici (CD8+)

- **HLA di classe II che include i geni HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP**

Codificano per proteine che sono espresse su cellule APC come monociti, macrofagi e linfociti B, presentano peptidi esogeni ai linfociti T helper (CD4+)

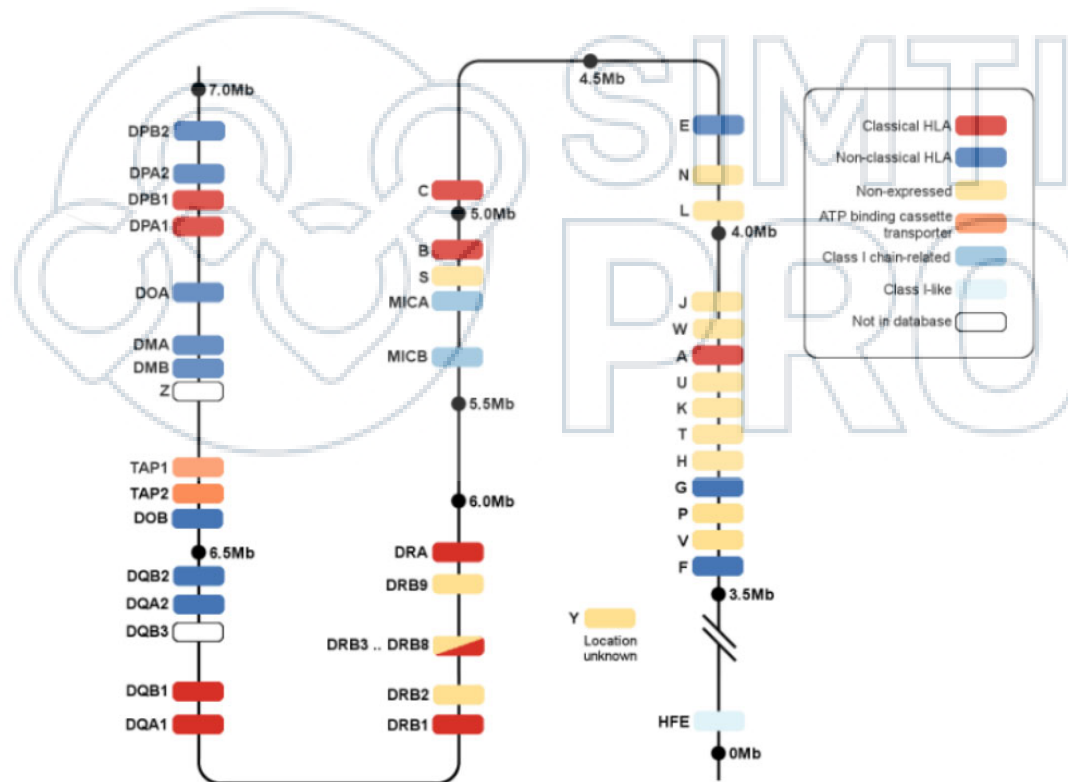
- **HLA di classe III** contiene geni del complemento (C2,C4,fattore B), 21-idrossilasi, TNF e altre molecole

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



CARATTERISTICHE DEL SISTEMA HLA -1

POLIGENIA: 224 loci genici di cui 128 sono espressi
codificano per le proteine di classe I e II che presentano una diversa specificità per i peptidi



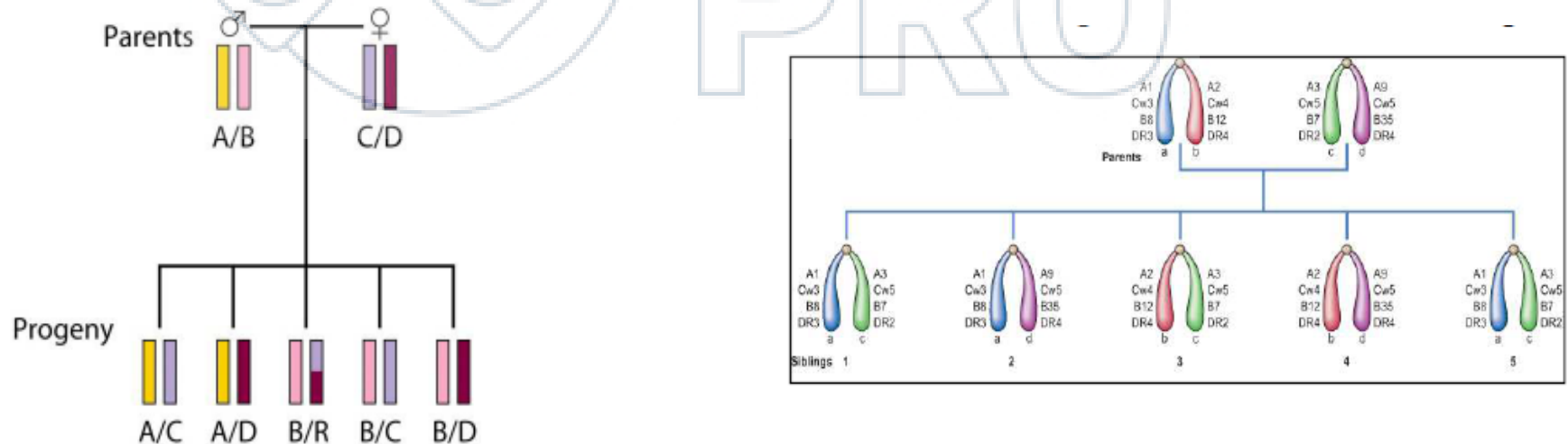
CODOMINANTI

I geni HLA sono codominanti: le proteine codificate da ogni gene parentale sono espresse sulla superficie delle cellule

APLOTIPO

Ogni individuo possiede nel proprio patrimonio genetico due copie di geni di ciascun locus HLA, uno di origine paterna e uno di origine materna (il set di geni continui, ereditato in blocco, viene definito **aplotipo**).

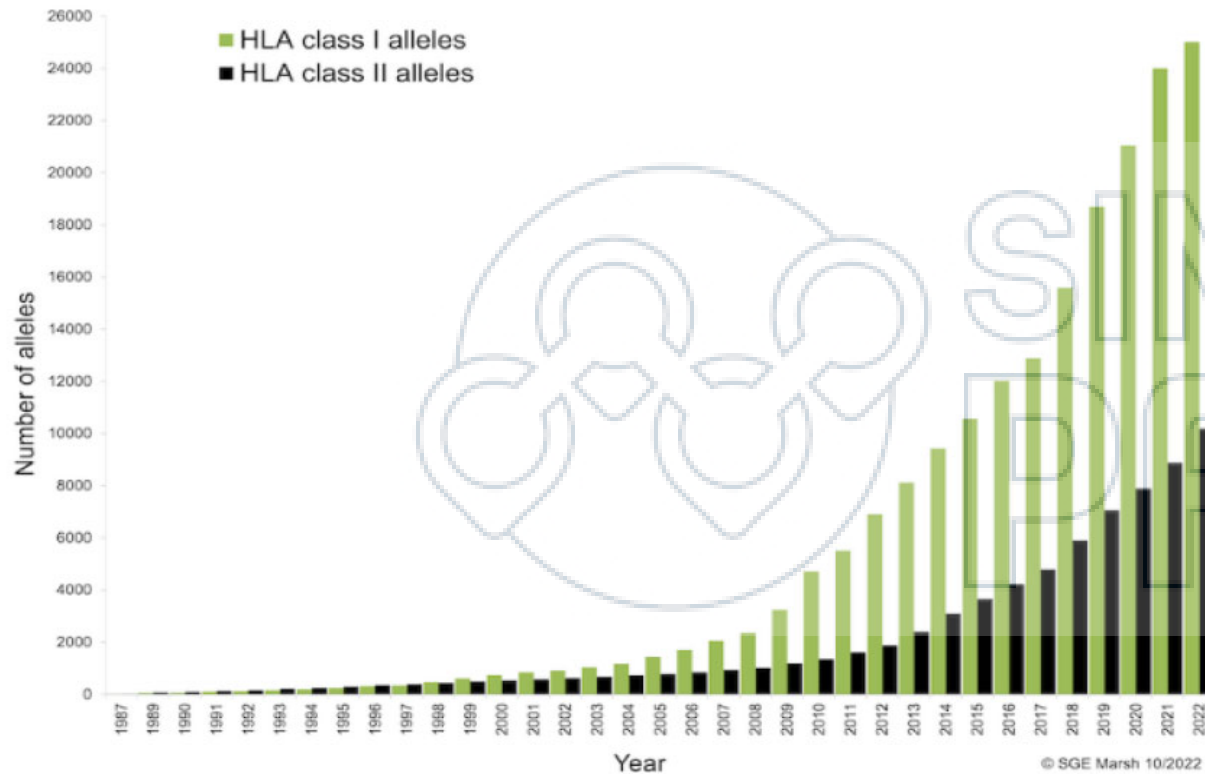
(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family



LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



CARATTERISTICHE DEL SISTEMA HLA -3



POLIMORFISMO:

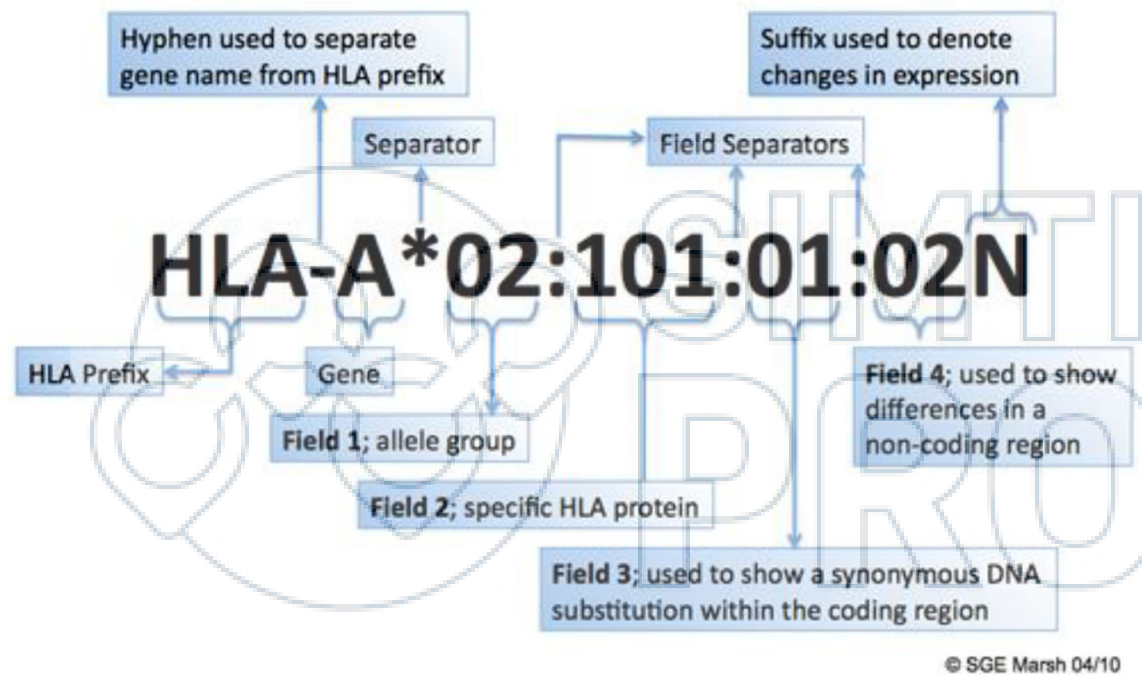
Garantisce una variabilità immunitaria nella popolazione, ma rappresenta una sfida nei trapianti

LINKAGE DISEQUILIBRIUM : alcune combinazioni sono più frequenti e ciò riduce il numero delle combinazioni teoriche previste dall'assortimento «indipendente».

BC DRB1 DQB1 hanno un forte linkage

Evoluzione tecnologica dagli anni '60 ad oggi

- **ANNI '60 SIEROLOGIA:** Si utilizzavano antisieri per identificare gli Ag HLA sulla superficie cellulare. La risoluzione era «antigenica»
- **ANNI '80 PCR-SSP/SSO:** L'introduzione della PCR ha permesso di identificare gruppi allelici attraverso l'amplificazione di sequenze specifiche. Miglioramento della risoluzione, ma presenza di ambiguità
- **ANNI 2000 SBT (Sequence-Based Typing):** Il sequenziamento Sanger ha permesso di determinare la sequenza nucleotidica degli esoni che codificano per la tasca di legame peptidico
- **ANNI 2010-2020 NGS (Next-Generation Sequencing):** consente la tipizzazione HLA simultanea di tutti i loci ad alta risoluzione con identificazione di varianti rare o new



A*02 Low-resolution

A*02:01 High-resolution

Mangum DS, Caywood E Human Immunology 2022; 83(10):687-694

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



ALGORITMO DI SELEZIONE DEL DONATORE CSE : STUDIO FAMILIARE

European Federation for Immunogenetics

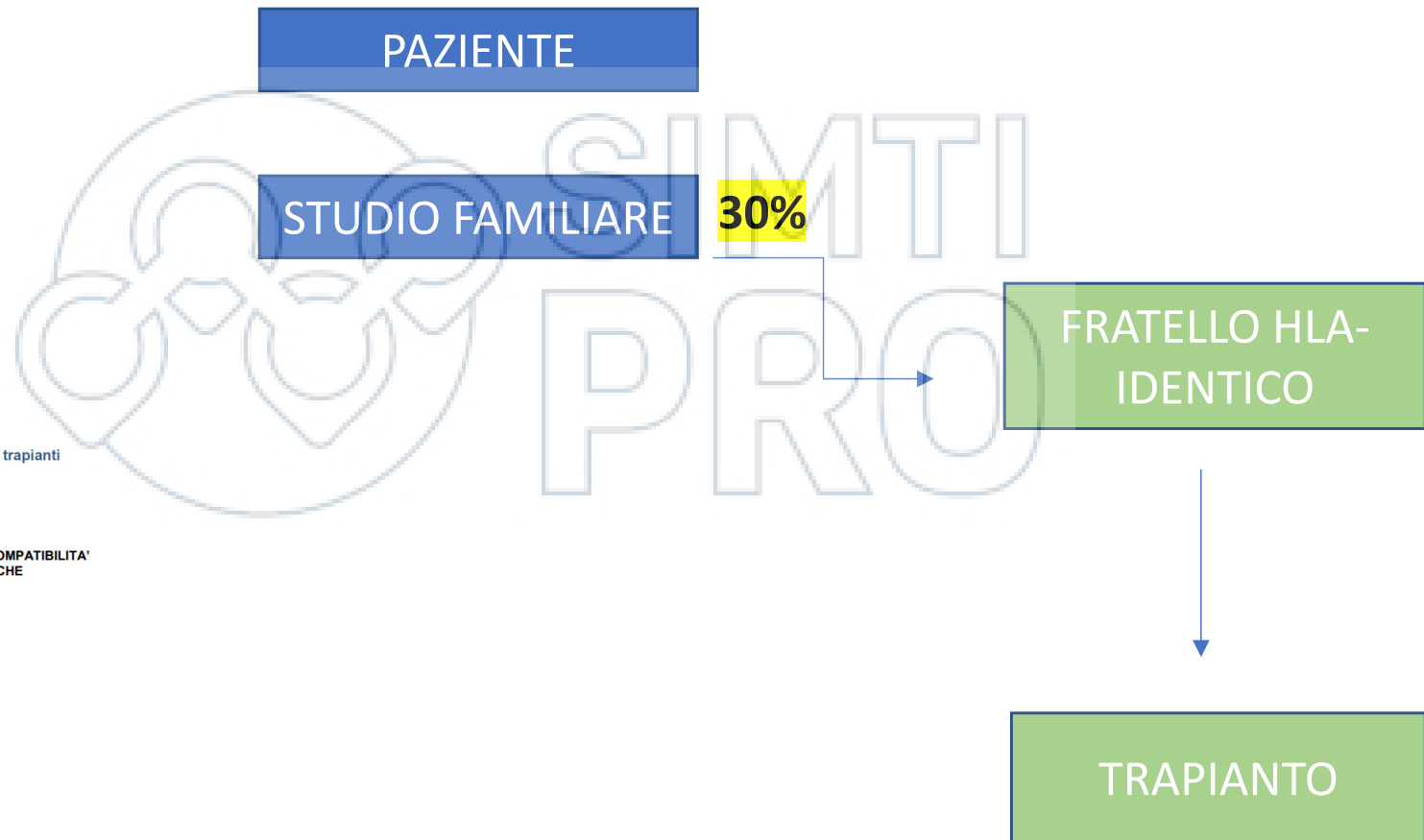


STANDARDS FOR
HISTOCOMPATIBILITY
& IMMUNOGENETICS
TESTING



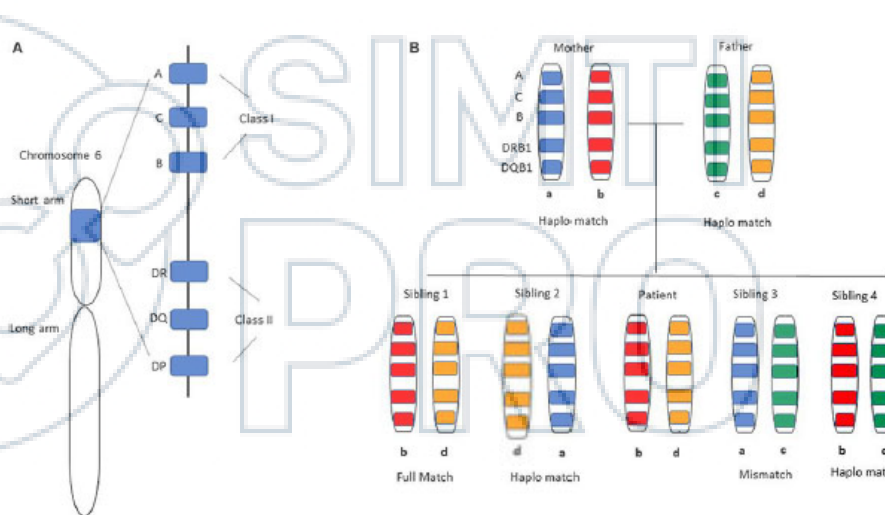
Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei trapianti

RACCOMANDAZIONI AIBT PER LA VALUTAZIONE DELLA ISTOCOMPATIBILITA'
NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE
(Versione 1.1 del 20 Luglio 2022)



Il **GOLD STANDARD** è il donatore CSE familiare (fratello) compatibile ad alta risoluzione per

- HLA-A (2 alleli)
- HLA-B (2 alleli)
- HLA-C (2 alleli)
- HLA-DRB1 (2 alleli)
- HLA-DQB1 (2 alleli)
- HLA-DPB1 (2 alleli)



Il paziente eredita in blocco gli stessi aplotipi parentali del fratello HLA-identico così da garantire la massima compatibilità immunologica

DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE
FRATELLO HLA-IDENTICO (MSD)	GOLD STANDARD

Vantaggi:

- Compatibilità genotipica completa
- Disponibilità immediata
- Costi ridotti
- Minor rischio GvHD
- Ereditarietà blocco genetico

Limitazioni:

- Disponibile solo per 30% dei pazienti
- Età del donatore simile al paziente
- Possibili comorbidità familiari

Tiercy JM Haematologica 2016

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



ALGORITMO SELEZIONE DEL DONATORE CSE

PAZIENTE

STUDIO FAMILIARE

70%

30%

MUD

~~FRATELLO HLA-MATCHED~~

RICERCA DEL DONATORE
NEL MONDO



TRAPIANTO

Selezionare un «GEMELLO GENETICO» al di fuori del nucleo familiare

HLA IPD-IMGT/HLA

Numbers of HLA Alleles	
HLA class I alleles	29854
HLA class II alleles	13904
HLA alleles	43758

Questo estremo polimorfismo ha delle implicazioni importanti:

- la probabilità di identificare due individui non consanguinei HLA identici è 1:100.000 e ciò ha reso necessario l'istituzione di Registri internazionali con milioni di donatori per trovare un match compatibile
- è importante che la tipizzazione HLA sia ad alta risoluzione per l'identificazione degli specifici alleli che correlano con il polimorfismo nelle regioni che codificano per la tasca di legame

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



REGISTRI INTERNAZIONALI: PANORAMICA GLOBALE

La necessità di ricercare donatori non-correlati HLA-compatibili, ha portato alla creazione di registri Internazionali di donatori volontari



- 42,7 milioni di donatori potenziali
- >100 Registri in 57 Paesi
- 20.000 trapianti all'anno

Schmidt AH. Curr Opin Hematol 2024; Jimenez Jimenez AM et al. TCT 2025

1. **DKMS >12 milioni di donatori in Germania e altri 6 Paesi. E' il più grande Registro Mondiale**
2. **NMDP (USA) >10,5 milioni di donatori dal 1987**
3. **REDOME (Brasile) >4,3 milioni di donatori**
4. **Poltransplant (Polonia) >1,6 milioni di donatori**
5. **Antony Nolan (UK) >800,000 donatori. 1° Registro del mondo fondato nel 1974**

512.000 donatori

74 Centri Donatori

218 Poli di reclutamento

46 Centri Raccolta midollo

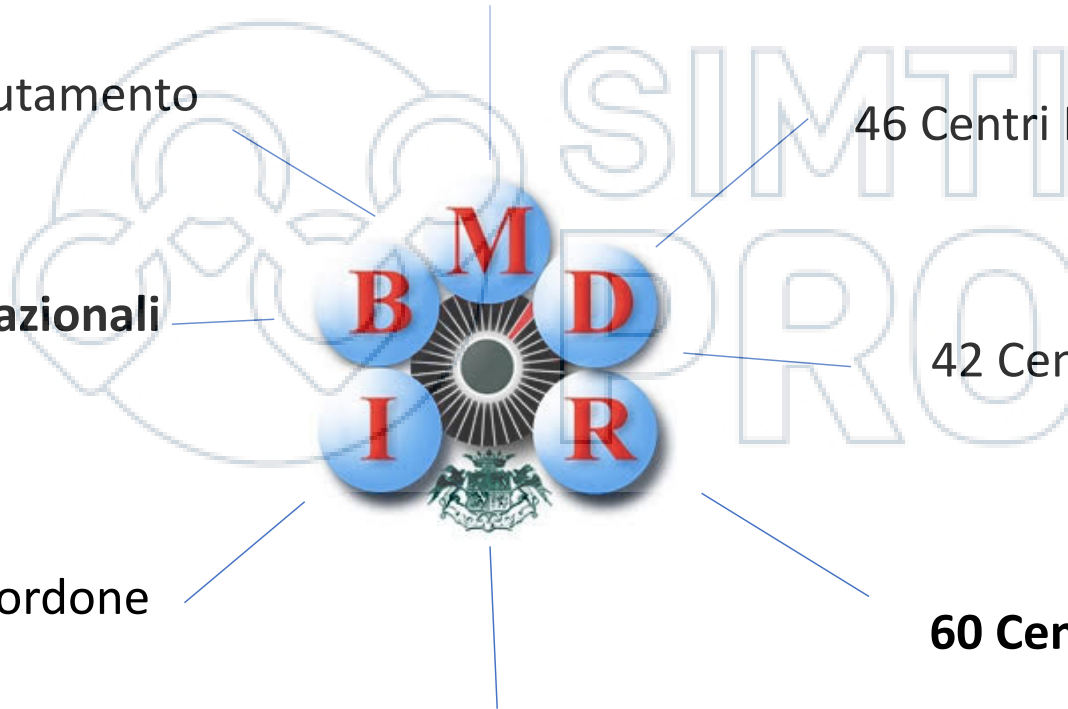
139 Registri Internazionali

42 Centri raccolta PBSC

18 Banche Cordone

60 Centri Trapianto

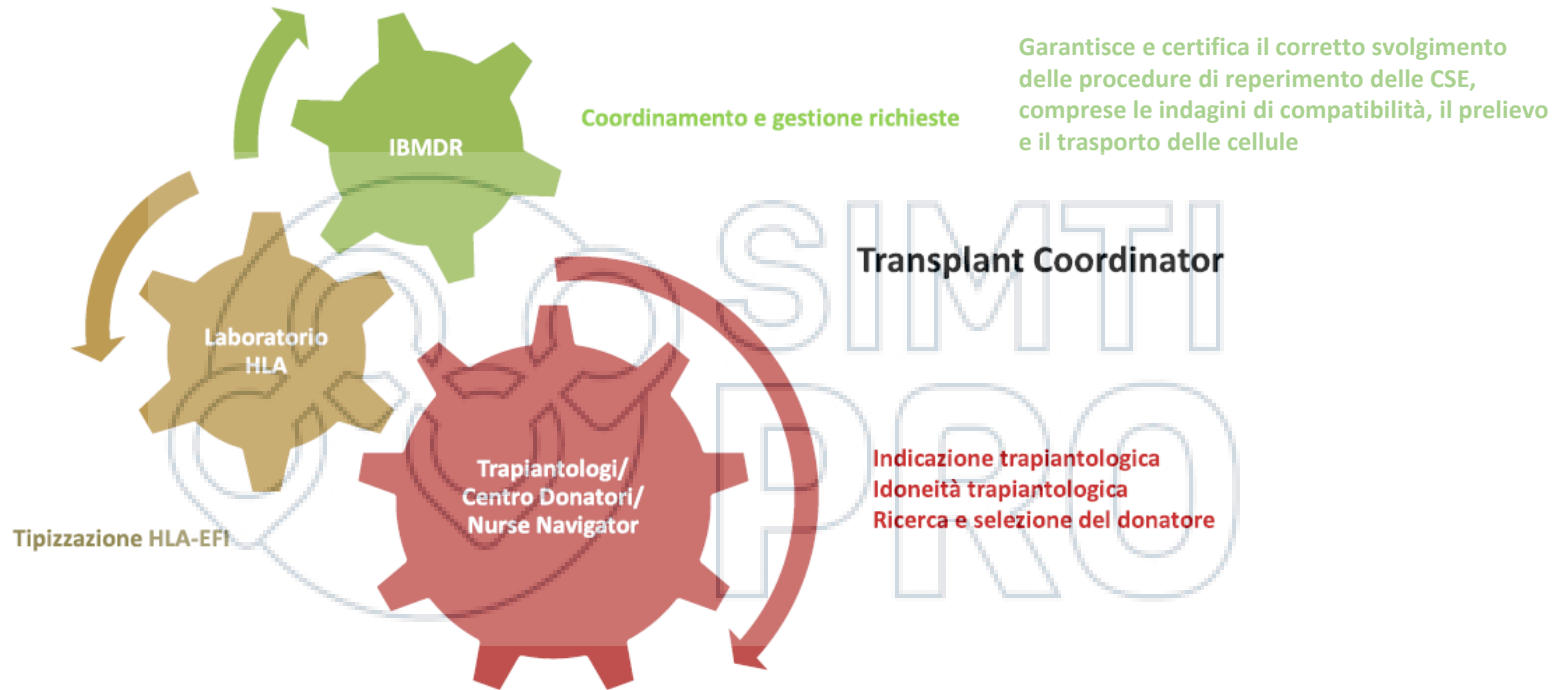
37 Laboratori HLA



LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



RICERCA E SELEZIONE DEL MIGLIOR DONATORE DI CSE: CHI DECIDE COSA?



Decisione multidisciplinare e time-sensitive

Fattori da bilanciare: compatibilità HLA, urgenza clinica e disponibilità del donatore

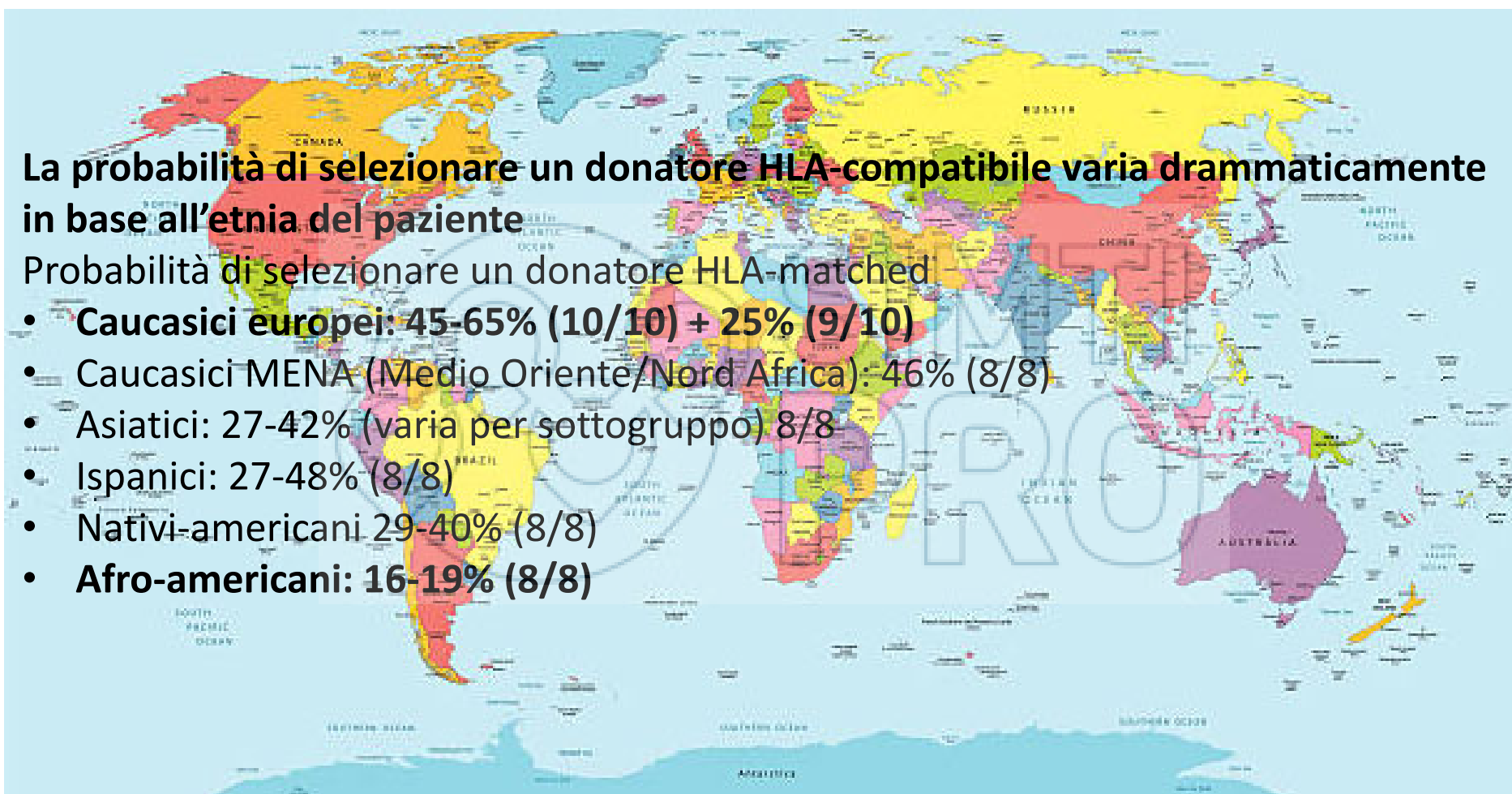
**LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE:
ASPETTI IMMUNOGENETICI**



**REQUISITI MATCHING MUD
STANDARD ATTUALE**

Il GOLD STANDARD per il donatore MUD secondo le linee guida NMDP/CIBMTR 2025 è il match 10/10 (HLA-A,HLA-B,HLA-C,HLA-DRB1, HLA-DQB1). Nonostante il miglioramento dei regimi di condizionamento la barriera immunologica esistente fra donatore e ricevente non può essere eliminata

LOCI HLA	MATCH
A B DRB1	6/6
A B C DRB1	8/8
A B C DRB1 DQB1	10/10
A B C DRB1 DQB1 DPB1	12/12



Gragert L, Eapen M et al. The New England Journal of Medicine 2014; 339-48

Elevata disparità nell'accesso al trapianto

In uno studio su 1312 pazienti:

Barker JN et al. Blood Adv 2019

- 67% pazienti europei
- 33% pazienti non europei
- 18% pazienti africani

hanno ricevuto un TMO HLA A B C DRB1 matched

Importanza di una ricerca precoce e completa

Strategie di Miglioramento:

- Reclutamento mirato popolazioni sottorappresentate
- Espansione banche sangue cordonale per etnie diverse

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



ALGORITMO DI SELEZIONE: DONATORE MUD 10/10

DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE	VANTAGGI
FRATELLO HLA-IDENTICO (MSD)	GOLD STANDARD	30%
MUD 10/10	SOVRAPPONIBILE A MSD	>50% (europei)

Schetelig et al. [2008](#); Szydlo et al. [1997](#); Arora et al. [2009](#); Gupta et al. [2010](#); Woolfrey et al. [2010](#); Saber et al. [2012](#)

Punti chiave 10/10:

- In molti studi retrospettivi **gli esiti sono sovrapponibili fra sibling e 8/8 o 10/10**
- Probabilità di identificazione : >50% caucasici europei, 16-19% afro-americani
- An HLA-identical sibling is considered a donor of first choice.
- For patients with hematological malignancies, transplantation from a fully **HLA MUD (8/8 or 10/10) is not inferior to transplantation from HLA-identical siblings** in terms of EFS. Recent data have indicated that outcome after transplant from a **young matched unrelated donor may be better than that from older (>10 years) related donors.**

Donor Selection for Adults and Pediatrics Francis Ayuk, Adriana Balduzzi, and Nina Worel.
April 11, 2024. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.
8th edition.

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



NON TUTTI I MISMATCH SONO UGUALI : LOCUS DPB1

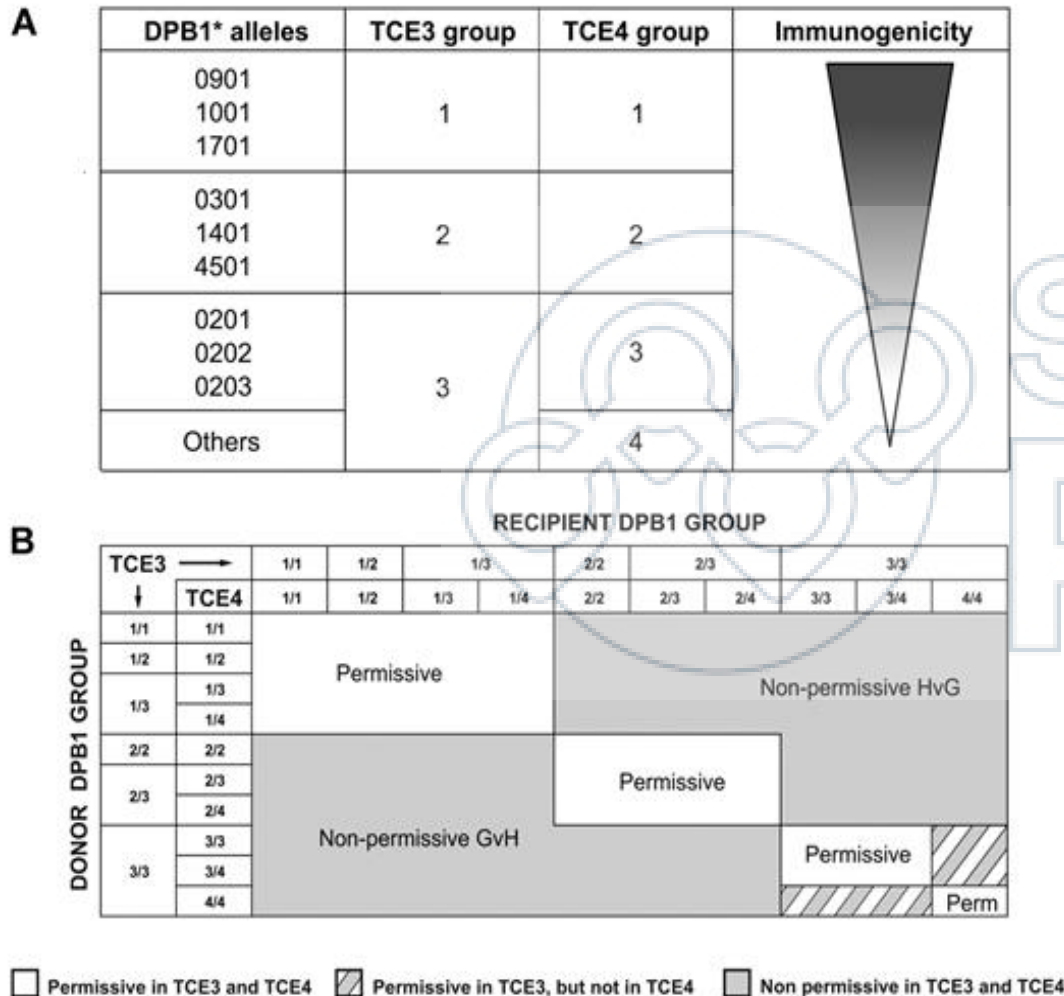
Nella maggior parte dei trapianti 10/10 si osserva un MM DPB1 nel 85% dei casi.

E' stato sviluppato un modello predittivo per classificare le disparità. Il modello TCE (T cell epitope) classifica le disparità HLA DPB1 in base agli epitopi riconosciuti dalle cellule T.

- disparità non permissive: alta immunogenicità associate a peggiori outcome
- disparità permissive : bassa immunogenicità , ben tollerate

Applicazione pratica:

Quando si seleziona fra più donatori 8/8 o 10/10 verificare lo status DPB1: Preferire match DPB1 o disparità permissiva



DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE
FRATELLO HLA-IDENTICO (MSD)	GOLD STANDARD
MUD 10/10	SOVRAPPONIBILE A MSD
MUD 09/10	?

MISMATCHES E ALLOREATTIVITA'

Ciascun MM (mismatch) gioca un ruolo importante nell' ALLOREATTIVITA', (cioè nella capacità delle cellule T del donatore o del ricevente di riconoscere una proteina HLA come estranea).

RIGETTO (Host versus Graft) : le cellule immunocompetenti dell'ospite non riconoscono come SELF le cellule del donatore Ricevente → Donatore

GvHD (Graft versus host disease) : Le cellule immunocompetenti del donatore riconoscono come estranee le cellule del ricevente e le attaccano provocando una sorta di Rigetto al contrario
Donatore → Ricevente

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



DAL PUNTO DI VISTA CLINICO: QUANTI MM

> Blood. 2007 Dec 15;110(13):4576-83. doi: 10.1182/blood-2007-06-097386. Epub 2007 Sep 4.

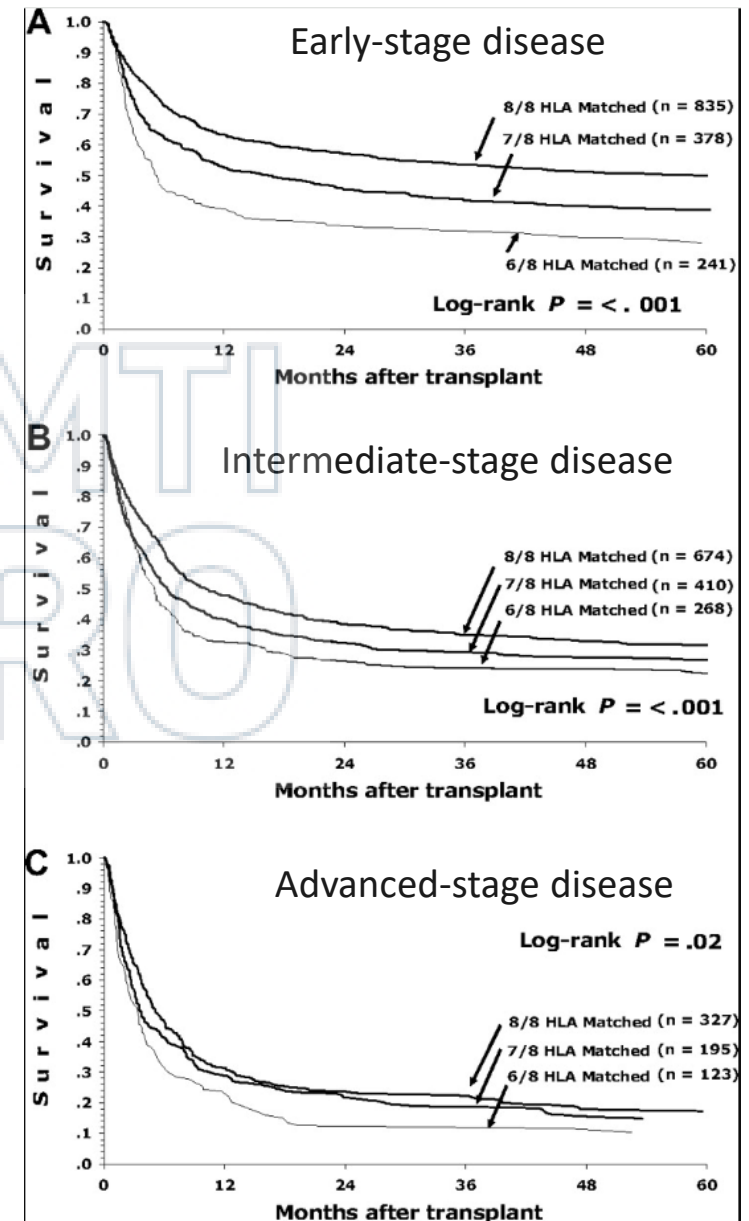
High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation

Stephanie J Lee¹, John Klein, Michael Haagenson, Lee Ann Baxter-Lowe, Dennis L Confer, Mary Eapen, Marcelo Fernandez-Vina, Neal Flomenberg, Mary Horowitz, Carolyn K Hurley, Harriet Noreen, Machteld Oudshoorn, Effie Petersdorf, Michelle Setterholm, Stephen Spellman, Daniel Weisdorf, Thomas M Williams, Claudio Anasetti

I dati del National Marrow Donor Program relativi a **3857** trapianti eseguiti dal 1988 al 2003 negli Stati Uniti. Le coppie paziente-donatore sono state tipizzate completamente per gli alleli HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DQA1, -DPB1 e -DPA1

Il crescente grado di disparità immunogenetica per differenze a livello dei loci HLA A B C DRB1 è associato ad outcome peggiore

Impatto di un singolo mismatch sulla sopravvivenza è significativo in fase iniziale rispetto alla fase avanzata di malattia



LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



The entire cohort of **3215 transplants** was stratified according to donor type (MRD or MUD), number of HLA mismatches and mismatched HLA locus. Numbers of patients in each group were as follows: **MRD**, 872; **10/10 MUD**, 1553; **9/10 MMUD**, 620; **8/10 MMUD**, 137; **<8/10 MMUD**, 33; 9/10 MMUD HLA-A, 133; HLA-B, 49; HLA-C (excluding C*03:03 versus C*03:04), 117; HLA-C*03:03 versus C*03:04, 39; HLA-DRB1, 48; HLA-DQB1, 83.

Questo studio evidenzia non solo l'impatto del **numero dei mismatches**, ma soprattutto l'importanza della **tipologia di mismatches** sull'outcome del trapianto.

In particolare si è osservata una sopravvivenza minore in presenza di **MM ai loci HLA-A, C, DRB1**.

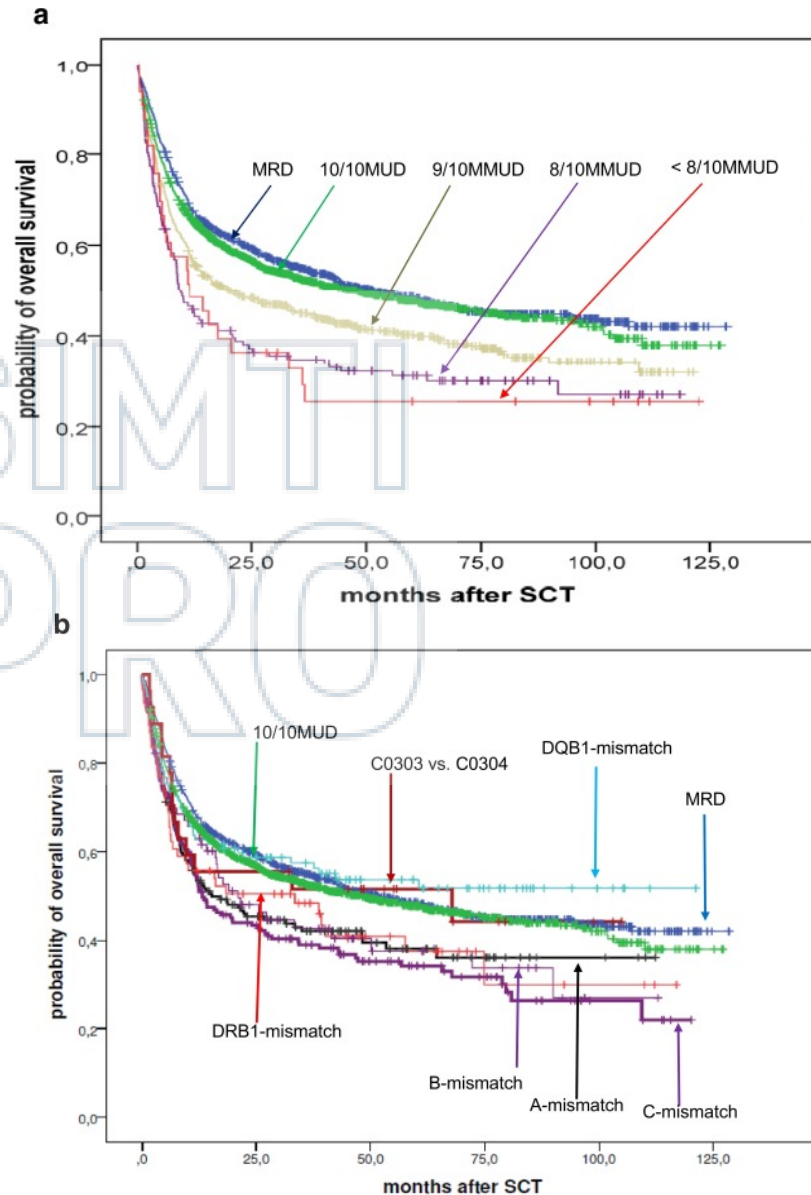
Singoli **MM in HLA-DQB1** sono maggiormente tollerati

Alcuni mismatches sono stati classificati in **permissivi e non permissivi** sulla base di:

- Numero di sostituzioni amminoacidiche
- Posizione
- Livello di espressione

Ayuk et al Biology Blood Marrow Transplantation 2018

DAL PUNTO DI VISTA CLINICO: QUALI MM



Non Permissivo: Un mismatch in posizioni specifiche, può essere considerato più grave «non-permissivo» rispetto ad altri e generalmente comporta un rischio immunologico maggiore rispetto alla perfetta compatibilità

Bone Marrow–Allograft Rejection by T Lymphocytes Recognizing a Single Amino Acid Difference in HLA-B44
Katharina Fleischhauer, et al. *N Engl J Med* 1990;323:1818-1822

Determinate posizioni della sequenza amminoacidica risultano cruciali per l'outcome del trapianto.

La coppia donatore-ricevente differisce per **un solo aminoacido in posizione 156:**

- B*44:02 = Asp156
- B*44:03 = Leu156

HLA-B44:02 vs B44:03 differenza singola: **AA 156 (Asp → Leu)**

È un mismatch allelico di classe I ad **alta immunogenicità in quanto** l'aa 156 altera la conformazione della tasca di legame **modificando il riconoscimento da parte dei linfociti T**

Dal punto di vista trapiantologico:

È associato a **forte alloreattività** e considerato mismatch **sfavorevole da evitare in quanto aumenta il rischio di mortalità correlata al trapianto (TRM)**

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



NON TUTTI I MISMATCH SONO UGUALI : NON-PERMISSIVO

Non permissive allele mismatch combinations

HLA Locus	HLA Mismatch	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
HLA-A	02:01/02:05	14	7.82
	02:01/02:06	26	14.53
	03:01/03:02	38	21.23
	01:01/11:01	45	25.14
	02:01/68:01	52	29.05
HLA-B	24:02/24:03	59	32.96
	35:01/35:03	17	19.32
HLA-C	35:01/35:08	24	27.27
	01:02/02:02	25	7.51
	04:01/16:01	44	13.21
	05:01/07:04	60	18.02
	14:02/15:02	76	22.82
	03:03/04:01	90	27.03
	07:01/12:03	101	30.33
	06:02/07:01	111	33.33
	01:02/03:03	119	35.74
	01:02/15:02	127	38.14
	03:04/07:02	135	40.54
02:02/15:02	142	42.64	

Bone Marrow Transplant. 2011 Mar 28;47(2):217–226.
Identification by random forest method of HLA class I amino acid substitutions associated with lower survival at day 100 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation
[Susana R Marino](#)¹, [Shang Lin](#)², [Martin Maiers](#)³, [Michael Haagenson](#)⁴, [Stephen Spellman](#)³, [John P Klein](#)⁵, [I Andrew Binkowski](#)⁶, [Stephanie J Lee](#)⁷, [Koen van Besien](#)⁸

Uno studio ha identificato sostituzioni amminoacidiche di classe I associate a sopravvivenza peggiore a 100 giorni sono esempi concreti di coppie di MM che veicolano **sostituzioni amminoacidiche ritenute ad alto impatto clinico e quindi da considerare nella selezione del donatore MUD**

Permissivo: E' un mismatch in una posizione che non altera in modo rilevante la struttura funzionale della molecola HLA riconosciuta dai linfociti T, quindi considerato meno grave «permissivo» rispetto ad altri

Regular Article

TRANSPLANTATION

Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation

Marcelo A. Fernandez-Viña,¹ Tao Wang,² Stephanie J. Lee,³ Michael Haagensohn,⁴ Mahmoud Aljurf,⁵ Medhat Askar,⁶ Mino Battiwalla,⁷ Lee-Ann Baxter-Lowe,⁸ James Gajewski,⁹ Ann A. Jakubowski,¹⁰ Susana Marino,¹¹ Machteld Oudshoorn,¹² Steven G. E. Marsh,¹³ Effie W. Petersdorf,³ Kirk Schultz,¹⁴ E. Victoria Turner,¹⁵ Edmund K. Waller,¹⁶ Ann Woolfrey,³ John Umejiego,⁴ Stephen R. Spellman,⁴ and Michelle Setterholm¹⁷

¹Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ²Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; ³Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; ⁴Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Minneapolis, MN; ⁵King Faisal Cancer Center, Riyadh, Saudi Arabia; ⁶Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH; ⁷National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; ⁸San Francisco Medical Center, San Francisco, CA; ⁹Oregon Health and Science University, Portland, OR; ¹⁰Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹¹University of Chicago Medicine, Chicago, IL; ¹²Europdonor Foundation, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ¹³Anthony Nolan Research Institute and University College London, London, United Kingdom; ¹⁴British Columbia Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ¹⁵HLA Laboratory, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; ¹⁶Emory University Hospital, Atlanta, GA; and ¹⁷National Marrow Donor Program, Minneapolis, MN

Key Points

- Mismatches in alleles C*03:03/C*03:04 were most frequent (68.7%) among the transplants with a single allele level mismatch in HLA-C.
- The 7/8 C*03:03/C*03:04 mismatch group was not significantly different from the 8/8 HLA matched transplants in any transplant outcome.

In subjects mismatched in the HLA alleles C*03:03/C*03:04 no allogeneic cytotoxic T-lymphocyte responses are detected in vitro. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with unrelated donors (UDs) showed no association between the HLA-C allele mismatches (CAMMs) and adverse outcomes; antigen mismatches at this and mismatches other HLA loci are deleterious. The absence of effect of the CAMM may have resulted from the predominance of the mismatch C*03:03/C*03:04. Patients with hematologic malignancies receiving UD HSCT matched in 8/8 and 7/8 HLA alleles were examined. Transplants mismatched in HLA-C antigens or mismatched in HLA-A, -B, or -DRB1 presented significant differences ($P < .0001$) in mortality (hazard ratio [HR] = 1.37, 1.30), disease-free survival (HR = 1.33, 1.27), treatment-related mortality (HR = 1.54, 1.54), and grade 3-4 acute graft-versus-host disease (HR = 1.49, 1.77) compared with the 8/8 group; transplants mismatched in other CAMMs had similar outcomes with HR ranging from 1.34 to 1.72 for these endpoints. The C*03:03/C*03:04 mismatched and the 8/8 matched groups had identical outcomes (HR ranging from 0.96-1.05). The previous

7349 trapianti eseguiti in USA tra il 1988 e il 2009

Nessuna differenza in "OUTCOME" clinico per i parametri valutati nei pazienti matched 8/8 o mismatched 7/8 con C*03:03/C*03:04

Il mismatch HLA-C*03:03 vs C*03:04 è considerato permissivo nei trapianti (es. HSCT) perché le differenze amminoacidiche non coinvolgono le posizioni critiche per il riconoscimento dei T-cell.

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



NON TUTTI I MISMATCH SONO UGUALI : PERMISSIVO

ORIGINAL ARTICLE

High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities

JR Passweg¹, U Schanz², Y Chalandon³, T Güngör⁴, H Baldomero⁵, D Heim¹, G Nair², M Medinger¹, S Masouridi-Levrat³, GN de Faver⁶ and J-M Tiercy⁷ for the Swiss Blood Stem Cell Transplantation Group (SBST)

HLA DRB1 e DQB1 più permissivi in particolare
DRB1*11:01/11:04 DRB1*03:01/03:04 e
DQB1*03:01/03:02

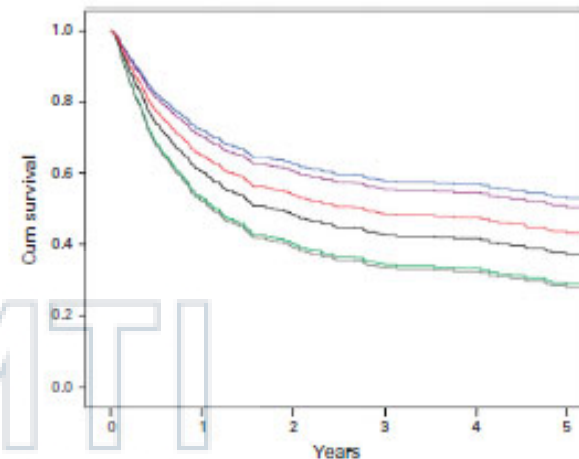


Figure 1. Adjusted 5-year survival curve by degree of HLA matching. Blue, 10/10 HLA matched; purple, DRB1/DQB1 single-allele mismatch; red two allele mismatched; black, DRB3/4 mismatch; green, HLA-A or HLA-B single-allele mismatch; gray, HLA-C single-allele mismatch.

Table 3. Univariate 5-year cumulative incidence of survival, treatment-related mortality, relapse/progression, chronic GvHD and 100-day cumulative incidence of acute GvHD; P-values are by log-rank test comparing with the fully matched group

HLA	Survival	TRM	Relapse	aGvHD	cGvHD
10/10 matched	52 (±5) %	20 (16–24) %	36 (31–40) %	26 (23–31) %	45 (40–50) %
HLA-A or HLA-B mismatch	41 (±14) % P=0.001	29 (19–44) % P=0.005	37 (26–54) % P=0.12	28 (17–45) % P=0.65	33 (21–50) % P=0.73
HLA-C mismatch	32 (±14) % P=0.0001	42 (30–59) % P=0.0001	33 (22–50) % P=0.53	37 (24–57) % P=0.14	45 (32–64) % P=0.43
HLA-DRB1/DQB1 mismatch	42 (±14) % P=0.27	16 (10–28) % P=0.98	43 (32–58) % P=0.22	25 (16–39) % P=0.87	41 (30–57) % P=0.56
HLA-DRB3/4 mismatch	46 (±21) % P=0.084	46 (30–71) % P=0.0001	16 (7–40) % P=0.19	45 (29–72) % P=0.015	73 (54–99) % P=0.003
B/10 matched donor–recipient pairs	29 (±29) % P=0.91	8 (1–51) % P=0.38	33 (15–74) % P=0.77	11 (2–70) % P=0.29	20 (6–70) % P=0.13

Abbreviations: aGvHD = acute graft versus host disease; cGvHD = chronic graft versus host disease; GvHD = graft-versus-host disease; TRM = transplant-related mortality.

DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE
MUD 10/10	SOVRAPPONIBILE A MSD
MUD 09/10	Preferire MM permissivi come C*03:03/03:04 e DQB1

Punti chiave nella selezione del donatore 09/10:

- Scegliere diversità con minore impatto immunogenico (più permissivi)
- DQB1: considerare come criterio secondario nella selezione

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



CONFRONTO MUD vs APLOIDENTICO -EVIDENZE

DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE	VANTAGGI
FRATELLO HLA-IDENTICO (MSD)	GOLD STANDARD	30%
MUD 10/10	SOVRAPPONIBILE A MSD	-
MUD 09/10	ALLELI PERMISSIVI O LOCUS DQ	75% accesso per i caucasici europei
FAMILIARE APLO-	con PTCy	Donatori multipli

Punti chiave APLO:

- Disponibile per 95% dei pazienti: genitori, figli, fratelli (50% HLA identici)
- Rapidità di accesso
- Possibilità di selezione tra multipli donatori familiari

Profilo storico

- Pre-2008: alta mortalità e GvHD severa
- 2015: esiti comparabili a MUD in molti studi con PTCy
- 2025: opzione per pazienti senza MUD 10/10 o 9/10

Moskop A, Talano JA Hematology 2025

E' necessario :

- determinare la presenza di anticorpi anti-HLA (presenti nel 30% dei pazienti per gravidanze, trasfusioni e trapianti precedenti)
- identificazione Ac anti-HLA donor-specific (DSA)

SCREENING PRE-TRAPIANTO: alla valutazione iniziale del paziente (workup)

DSA PRE-TRAPIANTO: nei giorni precedenti l'infusione per verificare la variazione dei livelli (soprattutto se previste desensibilizzazioni)

Possibili conseguenze post-trapianto in presenza di DSA:

- GRAFT FAILURE: assenza di attecchimento o aplasia midollare in fase successiva
24-83% con DSA+ vs 3-4% in assenza di DSA
- POOR GRAFT FUNCTION: citopenia con supporto trasfusionale

Aumento della mortalità non dovuta a recidiva (NRM)

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI



STUDI COMPARATIVI CON PTCY

Studio GETH-TC (455 pazienti)

Outcome 2 anni	MMUD-PTCy	Aplo-PTCy	p
OS	64%	59%	0.7
DFS	57%	52%	0.9
GRFS	52%	47%	0.8
cGVHD mod-sev	11%	12%	NS

Fox ML, Martinez AP Transplantation and Cellular Therapy 2026 S2666-6367

Studio CIBMTR (5.873 pazienti, 2017-2021)

Outcome	MUD-PTCy vs Aplo-PTCy
OS	MUD superiore (HR 1.15, p=0.005)
Graft failure	Aplo ↑ (HR 1.67)
aGVHD III-IV	Aplo ↑ (HR 1.28)
NRM	Aplo ↑ (HR 1.34)

Conclusion: Esiti generalmente comparabili; MUD ha un lieve vantaggio

Modi D, Aljawai YM et al Blood Advances 202517194

**LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE:
ASPETTI IMMUNOGENETICI**



**ALGORITMO DI SELEZIONE
DEL DONATORE CSE**

DONATORE	GERARCHIA DI SELEZIONE	VANTAGGI
FRATELLO HLA-IDENTICO (MSD)	GOLD STANDARD	30%
MUD 10/10	SOVRAPPONIBILE A MSD	50% accesso per i caucasici europei
MUD 09/10	Preferire MM permissivi come C*03:03/03:04 e DQB1	75% accesso per i caucasici europei
FAMILIARE APLO- +PTCy	con PTCy	Donatori multipli
SANGUE CORDONALE	CRITERI MATCHING MENO STRINGENTI	Maggiore tolleranza e disponibilità immediata

Criteri di Matching

- Meno stringenti: 4/6, 5/6, 6/6
- HLA-A, -HLA-B, HLA-DRB1

Vantaggi:

- ✓ Disponibilità immediata (bancato)
- ✓ Tolleranza maggiore a disparità HLA
- ✓ Opzione per etnie sottorappresentate

Limitazioni:

- ✗ Dose cellulare limitata
- ✗ Tempi di attecchimento più lenti
- ✗ Maggiore rischio infezioni precoci

Indicazioni Preferenziali:

- Pazienti pediatrici
- Etnie con bassa probabilità MUD
- Urgenza clinica

Eapen M et al. Lancet Oncol 2011

- **Il matching HLA rimane fondamentale:**

Nonostante i progressi con PTCy, le disparità HLA continuano ad avere un impatto negativo sulla sopravvivenza. Il match 10/10 rimane l'obiettivo primario per i donatori non correlati.

- **La PTCy ha rivoluzionato l'accesso al trapianto:**

Ha reso possibile l'utilizzo sicuro di donatori aploidentici e MMUD, garantendo un donatore al 95% dei pazienti. Tuttavia, non elimina l'importanza del matching HLA

- **La ricerca del donatore deve essere parallela, non sequenziale:**

Per pazienti con bassa probabilità di trovare un MUD, iniziare subito la valutazione di donatori alternativi. Utilizzare strumenti predittivi come la ricerca preliminare

- **Lo screening DSA è essenziale:**

Tutti i pazienti candidati a trapianto da donatore mismatch devono essere screenati per DSA. La presenza di DSA va monitorata in prossimità del trapianto per valutare approcci adeguati di desensibilizzazione ed è una controindicazione relativa

- **Quasi tutti i pazienti hanno oggi un donatore:**

L'era in cui i pazienti non potevano essere trapiantati per mancanza di donatore è finita. La sfida è ora scegliere il donatore **ottimale**.

LE LINEE GUIDA NMDP/CIBMTR 2025 IDENTIFICANO DIVERSE AREE DI SVILUPPO

Evoluzione dei registri:

- **Reclutamento mirato:** Focus su popolazioni sottorappresentate
- **Tipizzazione estesa:** Inclusione di altri marcatori
- **Dati fenotipici:** Integrazione di informazioni cliniche dei donatori

Nuove fonti cellulari:

1. **Cellule staminali da sangue cordonale espanso:**
 - Omidubicel (approvato FDA)
2. **Cellule CAR-T allogeneiche 'off-the-shelf':**
 - Potrebbero ridurre la necessità di trapianto in alcune indicazioni
3. **Gene editing:**
 - Correzione di difetti genetici nelle cellule del paziente

Attualità nella gestione delle terapie cellulari avanzate

LA SELEZIONE DEL DONATORE DI CSE: ASPETTI IMMUNOGENETICI

**«THE BEST DONOR IS THE BEST
AVAILABLE DONOR IN TIME»**

