

Jukka Partanen, Tiina Linjama, Kati Hyvärinen, Jarmo Ritari, Juha Peräsaari ja Jouni Lauronen

Potilaan ja luovuttajan välinen kudossopivuus elinten ja kantasolujen siirroissa

Ihmisen immunologinen puolustusjärjestelmä tunnistaa toiselta henkilöltä siirretyn kudoksen tai elimen vieraaksi ja pyrkii tuhoamaan sen. Hyljintä ja käänteishyljintä ovat edelleen vakavia siirron komplikaatioita. Keskeisin kudosten sopivuutta määrittävä tekijä on geneettisesti erittäin vaihteleva HLA-geenijärjestelmä. Tavoitteena ennen elin- ja kantasolusiirtoja on varmistaa vastaanottajan ja luovuttajan mahdollisimman hyvä HLA-geenien samankaltaisuus, usein vaaditaan myös ABO-veriryhmien sopivuus. Laajentamalla kudossopivuuden arviota kattamaan yhä useampia immuno-geneettisiä tekijöitä voidaan tulevaisuudessa todennäköisesti ennustaa nykyistä luotettavammin siirtoihin liittyvien komplikaatioiden riskejä ja jopa vähentää niitä. Toisaalta siirteiden manipulaatiot ja uudet lääkehoidot ovat mahdollistaneet HLA- ja ABO-tekijöiden osalta epäsopevien siirtojen onnistumisen. Vasta kauempana tulevaisuudessa hämöttää aito immunologinen toleranssi siirteelle.

Kun soluja, kudoksia tai elimiä siirretään kahden eri henkilön välillä, seuraa immunologisia haasteita, joiden taustalla ovat vastaanottajan ja luovuttajan väliset yleensä perinnölliset molekyylitason erot. Näitä eroja vastaan henkilölle usein kehittyy siirron seurauksena immuunivaste. Immunologinen puolustusjärjestelmämme tunnistaa toisen yksilön solujen ja kudosten rakenteita vieraaksi vastaavasti kuin tunnistamme vaikkapa mikrobit vieraiksi. Saman lajin yksilöiden välistä immuunivastetta kutsutaan alloimmuunireaktioksi. Solu- ja kudossiirtojen luovuttajan ja vastaanottajan välisen sopivuuden keskeisin immunologinen järjestelmä on ihmisen HLA-kudostyyppijärjestelmä. Sen merkitys selkeytyi 1940-luvulta lähtien ensin syöpätutkimuksen yhteydessä, ja se osoittautui lopulta kudossiirtojen onnistumisen edellytykseksi (1). Solujen, kudosten ja elinten siirtoja voidaankin pitää ensimmäisinä yksilöllisinä hoitomuotoina, joissa täytyy ottaa huomioon sekä vastaanottajan että luovuttajan perinnölliset tekijät ja niiden yhteisvaikutus.

Kudossopivuuden merkitys elin- ja kantasolusiirroissa

Kiinteiden elinten siirroissa kudossopivuuden kannalta keskeistä on siirteen vastaanottajan vahingollinen immuunivaste siirrettyä kudosta kohtaan ja siitä johtuva siirteen hyljintä. Suomessa noin 15 %:ssa munuaisensiirroista ja noin 30 %:ssa maksansiirroista todetaan akuutti hyljintä (dosentti Ilkka Helanterä, suullinen tiedonanto), joka kuitenkin vain erittäin harvoin johtaa siirteen menetykseen. Vastaanottajalle on voinut jo etukäteen kehittyä alloimmuunivaste siirteessä olevia molekyylitason rakenteita kohtaan tai vaste kehittyy vasta siirron jälkeen. Veren kantasolujen siirroissa, jossa vastaanottajan luuydin korvataan luovuttajan terveillä veren kantasoluilla, tilanne on päinvastainen: siirteen sisältämät immuunisolut tunnistavat vastaanottajan kudokset vieraiksi ja pyrkivät tuhoamaan niitä – tällöin puhutaan käänteishyljinnästä.

Kantasolusiirtoja edeltävän esihoidon tavoitteena on pahanlaatuisten solujen mahdollisim-

TAULUKKO 1. Kymmenen yleisintä suomalaisissa verenluovuttajissa esiintyvää HLA-haplotyyppiä eli samassa kromosomissa esiintyvien HLA-alleelien yhdistelmää. Nämä HLA-alleelien yhdistelmät kattavat yli 20 % suomalaisten HLA-yhdistelmistä (Tammi S, Clancy J, Hyvärinen K, ym, julkaisematon havainto). Katso myös **TAULUKKO 2.**

#	A	C	B	DRB1	DQA1	DQB1	DPB1	Yleisyys (%)
1	03:01	04:01	35:01	01:01	01:01	05:01	04:02/02:01/04:01	8,0
2	01:01	07:01	08:01	03:01	05:01	02:01	01:01/04:01	4,0
3	03:01	07:02	07:02	15:01	01:02	06:02	04:01	2,5
4	02:01	06:02	13:02	07:01	02:01	02:02	04:01	1,6
5	02:01	03:04	15:01	04:01	03:01	03:02	04:01	1,5
6	02:01	02:02	27:05	08:01	04:01	04:02	03:01	1,5
7	31:01	07:01	18:01	15:01	01:02	06:02	04:01	1,2
8	02:01	15:02	51:01	09:01	03:02	03:03	04:02	1,0
9	03:01	07:02	07:02	13:01	01:03	06:03	04:01	1,0
10	02:01	07:02	07:02	15:01	01:02	06:02	05:01	0,9

man kattava tuhoaminen jo etukäteen. Hoidon tehon kannalta on kuitenkin välttämätöntä, että siirteen immuunisolut tappavat viimeisetkin pahanlaatuiset solut. Siirteen puhdistaminen immuunisoluista toki voisi siis estää käänteishyljinnän, mutta samalla se poistaisi tärkeän graft versus leukemia -vaikutuksen. Käänteishyljinnän lisäksi kantasolusiirroissa vastaanottajalle kehittyvät HLA-vasta-aineet lisäävät siirteen hyljintäriskiä.

Alloimmunivastetta pyritään minimoimaan immunosuppressiivisella lääkityksellä, johon kuitenkin liittyy monia haittavaikutuksia. Lisäksi syöpä- ja infektoriskit suurenevat. Hyvä kudosten välinen sopivuus voi parhaimmillaan johtaa siirteen elinikäiseen immunologiseen hyväksyntään, toleranssiin, mitä voidaan pitää haluttuna päämääränä. Mahdollisimman hyvään kudossopivuuteen pyrkiminen ja alloimmunisaation välttäminen helpottavat myös tapauksissa, joissa potilas tarvitsee uuden siirteen – munuaisensiirroista noin 10–20 % tehdään aiemmin siirteen saaneelle potilaalle. Potilaalle kehittyneet HLA-vasta-aineet siirrettä kohtaan voivat käytännössä estää uusintasiirron.

HLA-kudossopivuus määritetään nykyään geenien sekvensoinnilla

Nykyisessä kudossopivuuden määrittämisessä on kolme eri tasoa: ensiksi vastaanottajan ja luovuttajan HLA-kudostyyppin ja ABO-veriryhmien yhteensopivuus, toiseksi vastaanottajan HLA-vasta-aineiden määrittäminen ja sopivuusko-

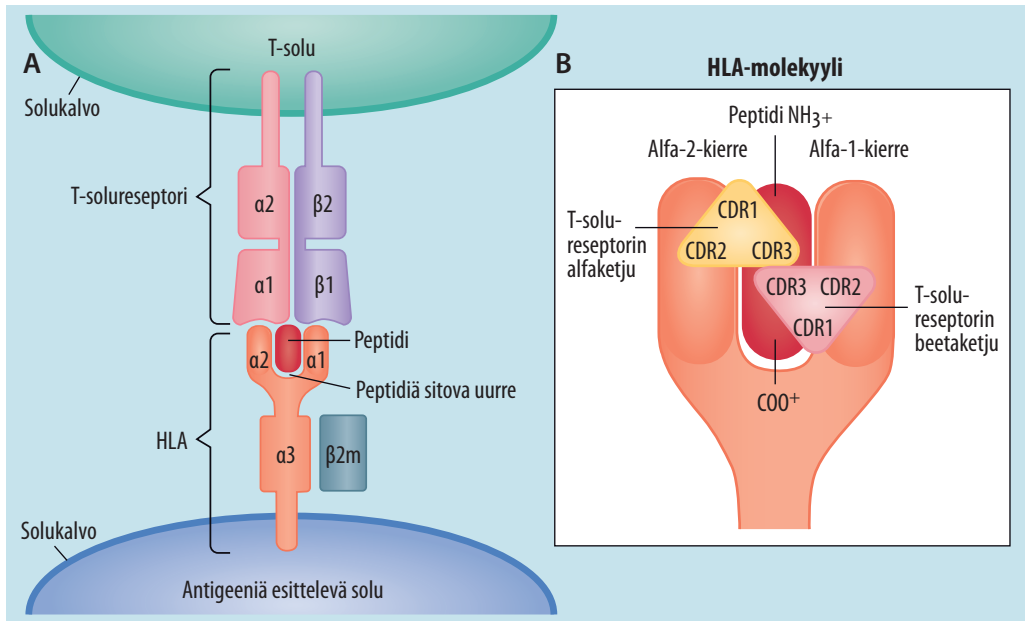
keet sekä kolmanneksi muut sopivuuteen vaikuttavat tekijät. Suomessa luovuttajien ja vastaanottajien kudossopivuuden määritykset on keskitetty Veripalveluun. Ohjeistus tutkimuksiin löytyy Veripalvelun verkkosivuilta (2).

HLA-kudostyyppin määrittämisessä on siirrytty DNA-sekvenssin analyysiin. Nykyään voidaan määrittää HLA-geenien DNA-emäsjärjestys käyttämällä CE-hyväksyttyjä reagensseja ja tulosten tulkintaohjelmia. HLA-geenien sekvensointi on paljastanut suuren alleelisen vaihtelun: IMGT-tietokanta sisältää 37 500 sekvenssiltään erilaista HLA-alleelia (3). Suurin osa näistä on harvinaisuuksia, ja kussakin väestössä niistä esiintyy käytännössä vain pieni osa.

Suomessa havaitaan yli prosentin frekvenssillä yhteensä noin 80 HLA-A-, -B-, ja -C- sekä DRB1- ja DQB1-geenien alleelia. HLA-geenit periytyvät yhtenä kromosomin blokkina ja monet HLA-alleelit havaitaan väestössä lähinnä vain tietyissä yhdistelmissä eli HLA-haplotyypeissä, mikä vähentää vaihtelua (**TAULUKKO 1**). Elinsiirtoimmunologian kehitys ja yhä tehokkaammat ja tarkemmat immuunialpaajat ovat toisaalta luomassa käytäntöjä, joissa täydellistä HLA-kudossopivuutta ei enää tarvita: hyvä esimerkki tästä ovat kantasolusiirrot sukulaisilta, jotka eroavat toisen HLA-haplotyyppin osalta.

HLA-molekyylit käynnistävät soluvälitteisen immuunivasteen

HLA-molekyylien fysiologinen tehtävä on toimia hankinnaisen immuunivasteen käynnistä-



KUVA 1. HLA-luokan I molekyyli yhdessä siihen sitoutuneen peptidin kanssa tunnistetaan T-lymfosyyttien T-solureseptorilla (A). T-solureseptori tunnistaa sekä peptidin että osia HLA-molekyylistä ja sitoutuu peptidiin (B). HLA-alleelien erot ovat rikastuneet peptidiä sitovaan uurrerakenteeseen, joten HLA-molekyylit eroavat hienorakenteeltaan ja sen osalta, mitä peptidejä ne pystyvät sitomaan (14).

jänä (4). Molekyylit ilmenevät solujen pinnalla, ja niiden erityisenä piirteenä on molekyylin distaalisessa osassa oleva uurre, joka sitoo 8–12 aminohapon pituisen peptidin. Eri HLA-alleelit eroavat aminohappojärjestykseltään ja siten hienorakenteeltaan peptidiä sitovan uurteen kohdalta, joten ne sitovat erilaisia peptidejä. HLA-molekyyliin sitoutuva peptidi voi olla peräisin henkilön omista proteiineista, mikrobeista tai viruksista.

T-lymfosyytit tunnistavat HLA-molekyylin ja peptidin muodostaman rakenteen T-solujen antigeenireseptorillaan (**KUVA 1**). T-lymfosyyttien kypsyessä kateenkorvassa T-lymfosyyttikloonit, jotka tunnistavat henkilön omia peptidejä, kuolevat tai muuttuvat toimimattomiksi – näin estetään autoimmunireaktioita. Muut T-lymfosyyttikloonit jäävät henkiin, kiertävät elimistössä ja monitoroivat jatkuvasti solujen pinnan HLA-peptidi-rakenteita. Tunnistaessaan rakenteen vieraaksi riittävän vahvasti T-lymfosyytti aktivoituu ja syntyy immunireaktio rakennetta kohtaan.

On huomattava, että T-lymfosyyttien antigeenireseptori tunnistaa sekä HLA-molekyylin

että HLA-molekyylin esittelemän peptidin rakenteita. Mikäli kudossiirrosta siirretään soluja, jotka ilmentävät vieraita HLA-alleeleja, on erittäin todennäköistä, että suuri joukko T-lymfosyyttiklooneista tunnistaa HLA-molekyylin suoraan vieraaksi riippumatta siihen sitoutuneesta peptidistä ja aktivoituu vieraita HLA-kudostekijöitä vastaan.

T-solujen kautta saadaan koko laaja immunologinen vaste käyntiin. Tästä syystä HLA-alleelien samankaltaisuus vastaanottajan ja luovuttajan välillä on keskeistä. Niin sanotussa epäsuorassa tunnistuksessa laukaisevana tekijänä ovat HLA-molekyylin esittelemät peptidit, jotka ovat peräisin siirteistä niistä proteiineista, joissa on perinnöllisiä antigeenisia eroja potilaaseen nähden.

HLA-molekyylit jaetaan kahteen pääryhmään: HLA-luokan I molekyylit HLA-A, HLA-B ja HLA-C ilmenevät kaikissa tumallisissa soluissa ja sitovat solun sisällä pilkkoutuvia peptidejä. HLA-luokan II molekyylit HLA-DR, HLA-DQ ja HLA-DP ilmenevät lähinnä immuunivasteen käynnistävissä dendriittisoluissa ja makrofageissa. Vaikka molekyylit osin eroavat

TAULUKKO 2. HLA-geenien ja -alleelien nimitykset.

Termi	Selitys
HLA-DRB1	DRB1-geeni
HLA-DRB1*13	Ryhmä HLA-DRB1-alleeleja, jotka kuuluvat DR13-ryhmään (viittaa serologisesti määritettyyn pääryhmään, ns. DR13-spesifisyys)
HLA-DRB1*13:01	DR13-ryhmään kuuluva aminohappojärjestykseltään määrätty 13:01-proteiini (jolla voi olla aminohappoja muuttamattomia tai ei-koodaavan geenialueen vaihtelun aiheuttamia DNA-sekvenssin eroja)
HLA-DRB1*13:01:02	DRB1*13:01-proteiinin DRB1*13:01:02 muoto, jolla synonyyminen ero DNA-sekvenssissä. Aminohappojärjestykseltään identtinen kaikkien DRB1*13:01-proteiinien kanssa.
HLA-DRB1*13:01N	DRB1*13:01-proteiini, joka ei ilmennyt solun pinnalla, ns. nolla-alleeli

TAULUKKO 3. Yhteenveto potilaan ja luovuttajan välisistä yleensä tehtävistä kudossopivuustestauksista Suomessa.

Siirre	HLA-kudossopivuus	ABO-veriryhmät	HLA-vasta-aineseulonta ja tunnistus	Valkosolusopivuuskoe	Muut tekijät
Munuainen	A-, B- ja DRB1-päättyvät mahdollisimman sopivat Pääpaino DRB1-sopivuudessa	Sopiva	Seulotaan säännöllisesti etukäteen	Ennen siirtoa, oltava negatiivinen	HLA-vasta-ainetien spesifisyys
Maksa, sydän tai keuhko	Ei huomioida	Sopiva	Seulotaan vähintään kerran ennen siirtoa	Ei merkitystä maksansiirroissa, muissa oltava yleensä negatiivinen	Ei
Kantasolusiirto	HLA-identtisyys sisäruksilla Rekisterisiirroissa tavoite on HLA-sopivuus	Ei ratkaisevaa merkitystä	Tehdään, jos HLA-eroja on todettu tai kun tarvitaan HLA-sopivia verivalmisteita	Ei tehdä	Luovuttajan ikä Sytomegalovirus Sukupuoli
Haploidenttinen kantasolusiirto	Sallitaan toisen kokonaisen HLA-haplotyyppin ero	Sopiva	Vähintään kerran ennen siirtoa	Ei tehdä	Luovuttajan ikä Sytomegalovirus

rakenteeltaan, niiden immunologinen tehtävä on sama: peptidien sitominen ja esittely T-lymfosyyteille. Koska HLA-alleeleja on erittäin suuri lukumäärä, niille on muodostettu erityinen nimeämisjärjestelmä (TAULUKKO 2).

Eri kudossiirtotyypeissä huomioidaan vastaanottajan ja luovuttajan välinen kudossopivuus eri tasoilla, jotka kuvataan TAULUKOSSA 3.

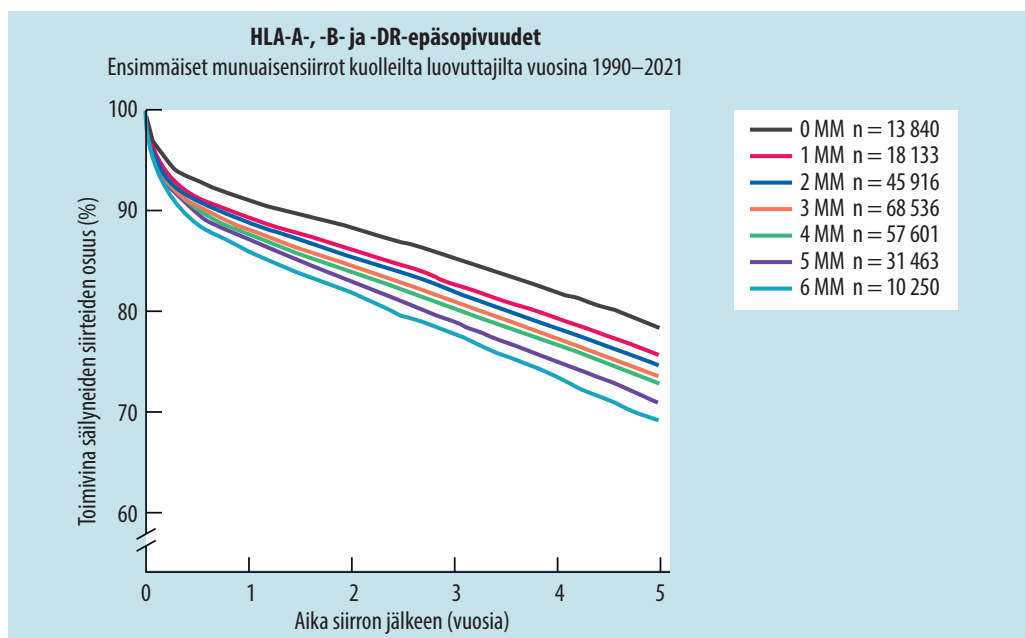
Elinsiirroissa HLA-kudostyyppien eroja siedetään varsin paljon

Kiinteiden elinten siirroissa vastaanottajan ja luovuttajan välistä eroa HLA-kudostyypeissä siedetään varsin hyvin mutta ei täysin vapaasti.

Koska ABO-veriryhmäjärjestelmän anti-geenejä esiintyy verisuonten sisäseinämän endoteelisoluissa ja koska vasta-aineita vie-rait ABO-antigeenejä kohtaan muodostuu ensimmäisinä elinvuosina kaikille, ilmeisesti

ABO-antigeenejä vastaavien, yleisten mikro-birakenteiden käynnistämänä, täytyy ABO-veriryhmien yhteensopivuus aina huomioida. Elinsiirrot tehdään yleensä punasolujen siirto-sääntöjen mukaisesti, muuten vastaanottajan ABO-vasta-aineet saattavat tuhota siirteen hyvin nopeasti eli kehittyä hyperakuutti hyljintä. Nykyisin elinsiirtoja osataan tehdä poikkeus-tapauksissa myös ABO-veriryhmän vastaises-ti, mutta tämä edellyttää huolellista esihoitoa, jossa vasta-aineet poistetaan tai niiden tuotanto estetään ennen elinsiirtoa.

HLA-kudostyyppien yhteensopivuuteen pyri-tään kiinteiden elinten siirroissa käytännössä vain munuaisensiirroissa. Muiden elinsiirtojen osalta tämä ei ole juurikaan mahdollista. Tutkimusnäyttö HLA-kudostyyppien sopivuuden hyödyistä on selkeintä munuaisensiirroissa (KUVA 2), sen sijaan maksansiirroissa näyttö on vähäistä (4).



KUVA 2. HLA-A-, -B- ja -DR-epäsopivuuden merkitys munuaisiirteiden säilymiseen toiminnallisena (graft survival) maailmanlaajuisen Collaborative Transplant Study (CTS) mukaan (4). Kaikkien kolmen geenin osalta sopivissa (0 MM mismatch) siirroissa siirteiden säilyvyys toiminnallisena on pisin. Siirteiden toimintakyky heikkenee HLA-kudostekijöiden epäsopivuuden lisääntyessä.

Hyvän HLA-yhteensopivuuden mahdollistamiseksi maailmalla on käytössä elintenvaihto-organisaatioita. Suomi on mukana Scandiatransplant-organisaatiossa, johon kuuluvat kaikki Pohjoismaat ja Viro (5,6). Scandiatransplantin tavoitteena on muun muassa edistää mahdollisimman hyvin yhteensopivia munuaisensiirtoja.

Henkilölle saattaa muodostua vasta-aineita itselleen vieraita HLA-alleleja vastaan esimerkiksi aiemman elinsiirron seurauksena tai raskauden aikana sikiön isältään perimiä HLA-alleleja vastaan. Koska vastaanottajan HLA-vasta-aineet voivat johtaa akuuttiin tai hyperakuuttiin siirteiden hyljintään, elinsiirtoa odottavilta potilailta tutkitaan HLA-vasta-aineet. Yleensä pyritään välttämään elinsiirtoa sellaiselta luovuttajalta, jonka HLA-kudostyyppiä kohtaan vastaanottajalla on HLA-vasta-aineita. Vastaanottajaehdokkaiden sopivuudet luovutettavaa elintä kohtaan varmistetaan vielä ennen siirtoa tehtävällä sopivuuskokeella, jossa testataan, tunnistavatko vastaanottajan vasta-aineet luovuttajan solut vieraisiksi.

Kiireetön HLA-kudostyyppien määrittäminen tehdään geenisekvensoinnilla. Veripalvelu ylläpitää

päivystystä, mikä mahdollistaa aivokuolleiden elinluovuttajien välittömät HLA-kudostyyppien määritykset. Scandiatransplantin tietojärjestelmän lisäksi elinluovuttajan HLA-kudostyyppien tieto siirretään Veripalvelusta HUS:n elinsiirtoyksikön elinsiirtorekisteriin, jonka avulla etsitään Suomessa mahdollisimman sopivat potilaat siirteitä odottavista. Veripalvelun päivystystoimintaan kuuluvat myös elinluovuttajan ja vastaanottajaehdokkaiden väliset sopivuuskokeet.

Sopivuuskokeessa luovuttajan veren lymfositteja annetaan reagoida vastaanottajaehdokkaiden seerumien kanssa. Mikäli vasta-aineita todetaan eli sopivuuskoe on positiivinen, munuaisensiirtoa ei kannata suuren hyljintäris-kin vuoksi kyseiselle vastaanottajaehdokkaalle tehdä – myös sydämen ja keuhkojen siirtoihin suhtaudutaan tällöin pidättyväisesti. Maksansiirroissa sopivuuskokeen tuloksella ei nykytiedon valossa ole yhtä suurta merkitystä. Ennen siirtoa todetut HLA-vasta-aineet ennustavat valkosolujen sopivuuskokeen tuloksia. Tarpeen vaatiessa voidaan seurata HLA-vasta-aineiden kehittymistä siirron jälkeen.

Ydinasiat

- ▶ Immunologinen puolustusjärjestelmämme pyrkii tuhoamaan toiselta henkilöltä elimistöömme siirretyt solut, kudokset ja elimet.
- ▶ Kiinteiden elinten siirroissa siedetään suurempi HLA-kudostekijöiden epäsopiuus kuin veren kantasolujen siirroissa.
- ▶ Nykyinen kudossopivuustestaus ei vielä ennusta riittävän hyvin kaikkia siirtoon liittyviä immunogeneettisiä riskejä.
- ▶ Tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti ylittää HLA-kudossopivuuden esteet siirteiden manipulaatiolla ja lääkeyksillä.

Kantasolusiirroissa lähtökohtana on vastaanottajan ja luovuttajan HLA-kudostyyppien mahdollisimman hyvä sopivuus

Veren kantasolujen siirroissa korvataan vakavaa veritautia sairastavan potilaan verta muodostava kudos luovuttajan terveellä veren kantasolulla sisältävällä kudoksella. Siirteen sisältämillä immuunisoluilla on tärkeä tehtävä tunnistaa ja tappaa esihoidon jälkeen jäljelle jääneet pahanlaatuiset solut. Onnistuessaan siirto on parantava ja johtaa kimerismiin, jossa siirteen vastaanottajan verta muodostava kudos ja veren solut ovat peräisin luovuttajalta. Toisaalta hoito on vastaanottajalle riskialtis: tanskalaistutkimuksessa noin kolmannes allogeenisen kantasolusiirron saaneista kuoli viiden vuoden seurantajaksolla – yleisimpinä kuolinsyinä perustaudin uusiutuminen ja käänteishyljintä (7), jotka molemmat ainakin osin liittyvät myös kudossopivuuden haasteisiin.

HLA-kudostyyppien osalta identtistä sisarusta pidetään ensisijaisena vaihtoehtona kantasolujen luovuttajaksi. HLA-geenit sijaitsevat lähellä toisiaan ja periytyvät yleensä yhtenä blokkina, joten potilaan sisaruksella on 25 %:n todennäköisyys periä vanhemmiltaan samat HLA-haplotyyppit kuin potilas. Suomessa viime vuosina noin 15 % veren kantasolusiirroista on tehty HLA-kudostyyppiltään identtiseltä sisarukselta.

Eri puolille maailmaa on 1970-luvulta lähtien perustettu vapaaehtoisten luovuttajaehdokkaiden kantasolurekistereitä – Suomessa rekisteriä ylläpitää Veripalvelu (8). Rekistereistä voidaan etsiä HLA-kudostyyppiltään sopivia luovuttajia potilaille, joille sisarusluovuttajaa ei ole käytettävissä. Maailman kantasolurekistereissä on nykyään yli 40 miljoonaa jäsentä. Kehittyneiden lääkahoitojen ja tarkentuneiden HLA-kudostyyppien määritysmenetelmien ansiosta HLA-sopivaa rekisteriluovuttajaa pidetään hyvänä vaihtoehtona.

Rekisteriluovuttajan riittävän HLA-sopivuuden määritelmä vaihtelee. Yleisimmin käytetyt kriteerit ovat niin sanottu 8/8-sopivuus (HLA-A-, -B-, -C- ja DRB1-geenit), jota käytetään erityisesti Pohjois-Amerikassa, ja niin sanottu 10/10-sopivuus (lisäksi HLA-DQB1-geeni), johon useimmiten pyritään Euroopassa. Lisäksi usein vältetään tiettyjä HLA-DPB1-geenin eroja.

Kymmenen viime vuoden aikana on havaittu nuoren kantasoluluovuttajan olevan siirron ennusteen kannalta paras: luovuttajan nuori ikä voi jopa kompensoida HLA-eroja. Muita luovuttajavalinnassa huomioitavia asioita ovat vastaanottajan ja luovuttajan väliset veriryhmien sekä Y-kromosomin koodittaman HY-antigeenin sopivuudet. Sytomegaloviruksen kantajuuden osalta vastaanottajan ja luovuttajan epäsopiuus lisää sytomegalian riskiä. Nämä ovat kuitenkin yleensä sekundaarisia valintaperusteita.

Vaikka maailman rekisterien jäsenmäärät ovat koko ajan lisääntyneet, edelleen noin 20 % Suomessa tehdyistä rekisterihauista ei tuota potilaalle yhtään optimaalista rekisteriluovuttajaehdokasta. Ratkaisuksi ovat nousseet HLA-kudostyyppiltään osin eroavat sukulaisluovuttajat. Termiä haploidenttinen kantasolusiirto käytetään silloin, kun vastaanottajan ja luovuttajan välillä vain toinen HLA-haplotyyppi on identtinen. Tällaisena kantasoluluovuttajana voi toimia sisarusten lisäksi myös vastaanottajan vanhempi, lapsi tai muu sukulainen.

Haploidenttisissä kantasolusiirroissa käänteishyljintää aiheuttavat TCR- $\alpha\beta$ - ja CD19-positiiviset lymfosyytit poistetaan siirteestä tai vastaanottajalle annetaan suuriannoksinen

syklofosfamidihoito siirron jälkeen. Nämä hoitomuodot pienentävät voimakkaasti käänteishyljintäriskiä ja mahdollistavat kantasolusiirron potilaille, joille ei aiemmin ole löytynyt luovuttajaa. Ne tuovat mukanaan myös haasteita, kuten siirteen suurentuneen hylkimisriskin – siirteen hyljintä on harvinaista mutta aina erittäin vakava potilaan henkeä uhkaava tilanne. Kun kokemus haploidenttististä siirroista lisääntyy, kertyy tietoa siitä, kuinka paljon HLA-kudos-sopivuutta voidaan jättää huomioimatta.

Kohti yksilöityä kudossopivuuden kokonaisarviota?

HLA-kudostyyppin identtisyysdestä huolimatta huomattavassa osassa elin- ja kantasolusiirroista kohdataan vakavia, jopa vastaanottajan henkeä uhkaavia komplikaatioita kuten käänteishyljintää, perustaudin uusiutumista tai siirteen menetystä, jotka kaikki ainakin osin liittyvät kudossopivuuteen ja alloimmuunireaktioon. Kudossopivuus määritettynä nykyisen kaltaisena HLA-geenien samanlaisuutena on siis tärkeä muttei selvästikään kudossopivuutta riittävästi ennustava tekijä.

Siirroissa voidaan tulevaisuudessa ehkä siirtyä pelkästä HLA-kudossopivuuden määrittämisestä kullekin vastaanottaja-luovuttaja-ehdokasparille laskettuun tarkempaan immunogeneettiseen kokonaisriskinarvioon. Arvio voisi sisältää nykyisin tunnetut siirtoon liittyvät tekijät ja lisäksi myös esimerkiksi koko genomin kattavat immunologisesti merkittävät erot. Ensimmäisiä askeleita tähän suuntaan on jo maailmalla otettu: esimerkiksi Jarmo Ritari ym. osoittivat, että lisäämällä ennustemalleihin ituradan genomivaihtelu pystyttiin luotetta-

vammin ennustamaan kantasolusiirron jälkeistä perustaudin uusiutumista (9).

Immuunivasteen voimakkuutta määrittävä perinnöllinen vaihtelu esimerkiksi interleukiinien, interferonien ja vasta-aineiden tuotannossa saattaa osaltaan selittää käänteishyljinnän tai hyljinnän alttiutta (10). Nämä yksittäiset perinnölliset erot nykytietämyksen mukaan johtavat kuitenkin yleensä vain pieniin toiminnallisiin eroihin, joten näiden käyttökelpoisuus päätöksenteossa on epävarmaa. Yksittäisten perinnöllisten tekijöiden tutkimisen sijaan voidaan riskiä lähestyä perinnöllisten riskisummien (PRS) kautta. Riskisummien laskeminen on osoittautunut lupaavaksi tavaksi arvioida perinnöllisten riskitekijöiden yhteisvaikutusta (11). Sen käyttökelpoisuutta on aivan viime aikoina pilotoitu myös elinsiirtojen yhteydessä (12).

Kudossopivuustekijöiden eroja voidaan myös pyrkiä valjastamaan hyödylliseen suuntaan. Veren kantasolujen siirroissa voidaan etsiä tiettyjen, vain verisoluissa ilmenevien molekyylien perinnöllisiä eroja (13). Tällöin tavoitteena olisi varmistaa, että siirteen immuunisolut tai terapeutiset vastaanottajalle annetut immuunisolut – tunnistamalla juuri näitä eroja – tapaisivat jäljelle jääneet pahanlaatuiset verisolut, jolloin perustaudin uusiutumisriski vähenisi.

Lopuksi

Tulevaisuus voi kehittyä myös kokonaan toiseen suuntaan: immuunivasteen manipuloinnilla ja yksilöllisellä lääkityksellä voidaan ehkä helpottaa HLA-kudossopivuuden vaatimuksia. Haploidenttiset kantasolusiirrot tai niiden yhdistäminen elinsiirtoon sekä ABO-epäsopivat munuaisensiirrot ovat esimakua tästä. ■

JUKKA PARTANEN, professori

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

TIINA LINJAMA, LT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, kantasolurekisteri, Vantaa

KATI HYVÄRINEN, dosentti

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

JARMO RITARI, FT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, tutkimus ja tuotekehitys, Helsinki

JUHA PERÄSAARI, FT

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, potilaslaboratorio, Vantaa

JOUNI LAURONEN, dosentti

Suomen Punainen Risti, Veripalvelu, kliiniset asiakkuudet, Vantaa

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Brent L. A history of transplantation immunology. San Diego: Academic press 1996, s. 1–482.
2. Kudossopeutuvuustutkimukset. Tutkimusohjekirja. Vantaa: Veripalvelu, Suomen Punainen Risti 2024. www.veripalvelu.fi/tutkimusryhma/kudossopeutuvuustutkimukset.
3. The IPD-IMGT/HLA database. Cambridge: EMBL-EBI 2024. www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla.
4. The Collaborative Transplant Study. Heidelberg: Heidelberg University, Institute of Immunology 2024. www.ctstransplant.org.
5. Helanterä I, Lempinen M. Pohjoismainen yhteistyö munaisensiirroissa. Duodecim 2023;139:175–7.
6. Scandiatransplant. www.scandiatransplant.org.
7. Søborg A, Reekie J, Sengeløv H, ym. Trends in underlying causes of death in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients over the last decade. Eur J Haematol 2024;112:802–9.
8. Kantasolurekisteri. Vantaa: Veripalvelu, Suomen Punainen Risti 2024. www.veripalvelu.fi/kantasolurekisteri.
9. Ritari J, Hyvärinen K, Koskela S, ym. Genomic prediction of relapse in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Leukemia 2019;33:240–8.
10. Yang JYC, Sarwal MM. Transplant genetics and genomics. Nat Rev Genet 2017; 18:309–26.
11. Schork AJ, Schork MA, Schork NJ. Genetic risks and clinical rewards. Nat Genet 2018;50:1210–1.
12. Collins K, Gilbert E, Maudult V, ym. Donor genetic burden for cerebrovascular risk and kidney transplant outcome. J Nephrol, julkaistu verkossa 29.5.2024. <https://doi.org/10.1007/s40620-024-01973-0>
13. Granados DP, Rodenbrock A, Laverdure JP, ym. Proteogenomic-based discovery of minor histocompatibility antigens with suitable features for immunotherapy of hematologic cancers. Leukemia 2016;30:1344–54.
14. Merenmies J, Partanen J. HLA-antigeenit, antigeenien esittely ja antigeenireseptorit. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, ym. toim. Immunologia - mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011, s. 72–87.

SIDONNAISUUDET

Jukka Partanen: Ei sidonnaisuuksia

Tiina Linjama: Ei sidonnaisuuksia

Kati Hyvärinen: Ei sidonnaisuuksia

Jarmo Ritari: Ei sidonnaisuuksia

Juha Peräsaari: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Hansa Biopharma), luottamustoimet (Scandiatransplant: Tissue Typers, jäsen)

Jouni Lauronen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Hansa Biopharma), luottamustoimet (HUS eettinen toimikunta)