

STATO DELL'ARTE: RUOLO DELL'HLA MATCHING NELL'OUTCOME DEL TRAPIANTO

Nicoletta Sacchi – IBMDR
E.O. Ospedali Galliera - Genova



Corso di Formazione GITMO

Trapianto e terapie cellulari: cellule, donatori e condizionamenti

Udine, 8-9 Ottobre 2026

Aula Polifunzionale Ospedale di Udine

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
NO DISCLOSURES							

EVOLUZIONE E STATO DELL'ARTE DELL'HLA MATCHING

Da dove partiamo: **MATCH È MEGLIO**

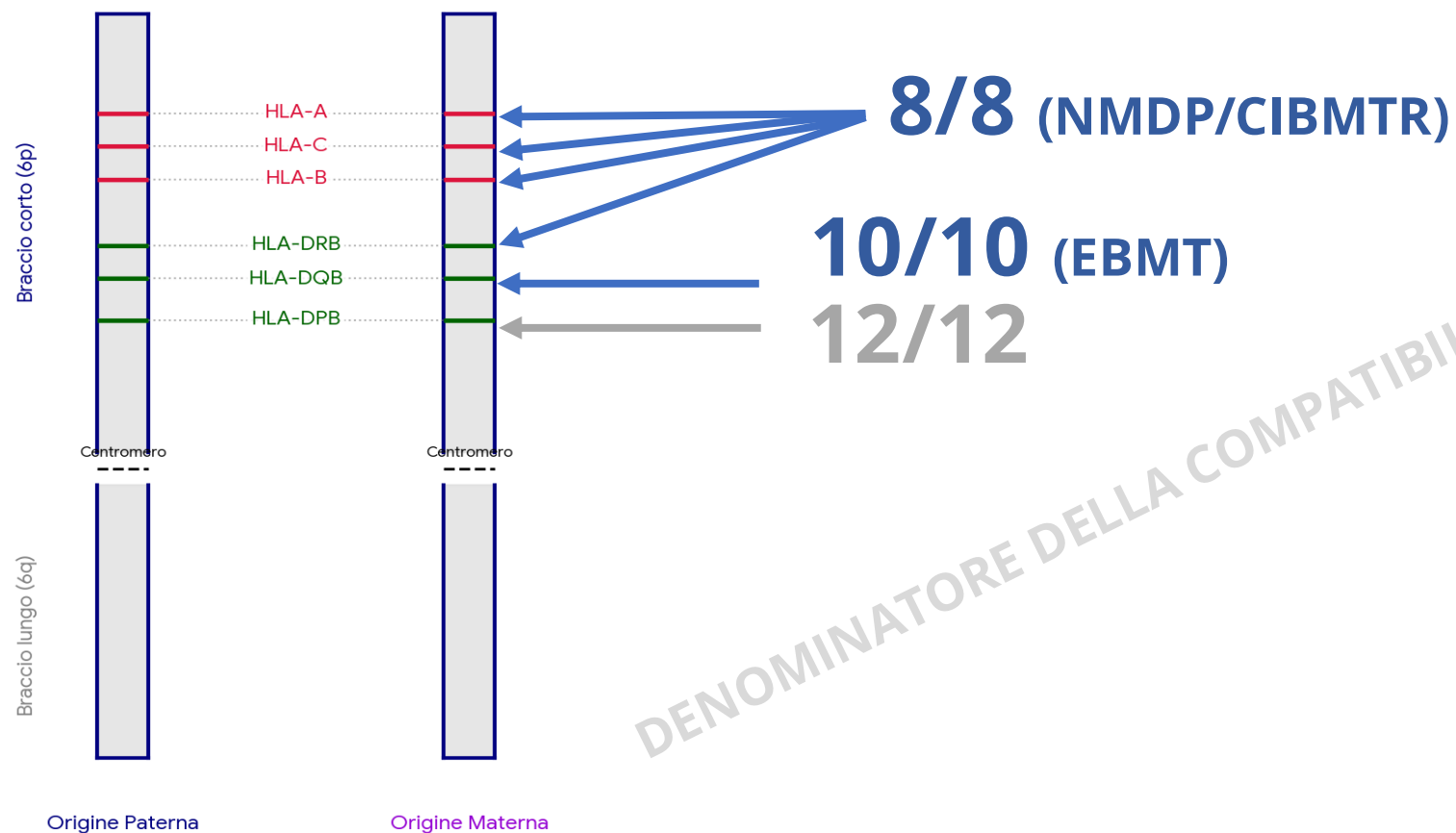


Negli ultimi decenni, la selezione del donatore si è basata sull'identità della tipizzazione ad alta risoluzione (allelica) di 4- 5 loci HLA:

- ✓ **10/10 Matching** (standard europeo/EBMT)
- ✓ **8/8 Matching** (standard nordamericano/NMDP).



HLA MATCHING



DENOMINATORE DELLA COMPATIBILITA'

HLA MATCHING

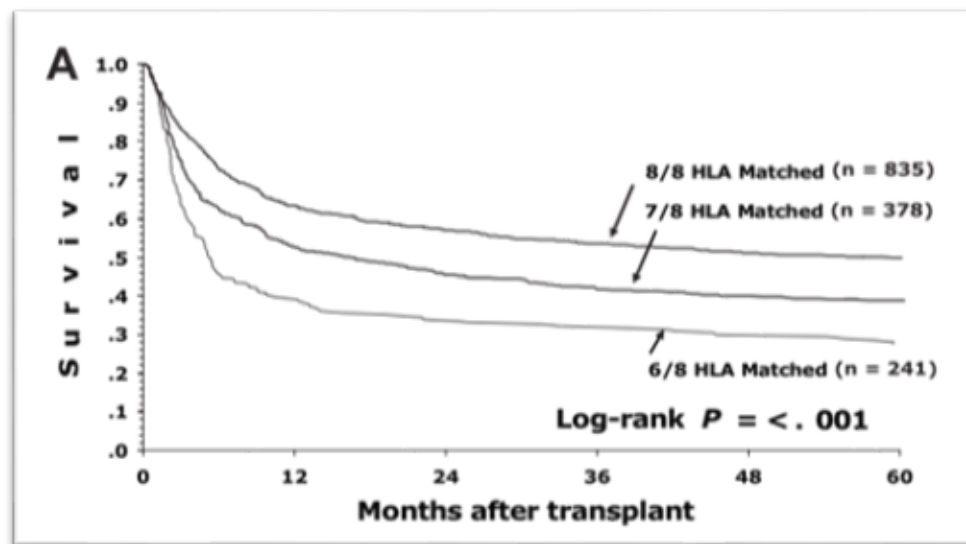
Table 1
Summary of the Impact of the HLA Matching on HSCT Outcomes

Year	Reference	No. of Patients	Main Results
2007	Lee et al. [9]	3857	Increasing single or double HLA-A, -B, -C, and -DRB1 disparity (both antigenic and allelic) was associated with progressively higher mortality or reduced survival. A single HLA-B or -C mismatched locus was better than an -A or -DRB1 mismatch.
2009	Crocchiolo et al. [30]	805	Single HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 mismatching was associated with poor survival in early status but not in advanced status (75% of patients) of malignant disease at HSCT. No difference in HSCT outcomes between low-resolution and high-resolution single incompatibility.
2011	Woolfrey et al. [11]	1993	Identification of HLA-C antigen and -B allele and antigen mismatches as unfavorable risk factors for outcomes in PBSC HSCT.
2012	Fleischhauer et al. [20]	8539	TCE matching defines permissive and nonpermissive HLA-DPB1 mismatches. Nonpermissive TCE mismatch at HLA-DPB1 increases the risk of overall mortality.
2014	Fernandez-Vina et al. [13]		Identification of HLA-C 03:03/03:04 as permissiveness incompatibilities due to similar outcomes with 8/8 HLA-matched pairs.
2016	Morishima et al. [16]	6967	Identification of HLA-B*51:01 and HLA-C*14:02 in the pairs and in the recipient, respectively, as risk factors for aGVHD and mortality.
2018	Ayuk et al. BMT [25]	3215	Increasing HLA disparity was associated with inferior OS for 9/10 and $\leq 8/10$, respectively, compared with 10/10.
2020	Lorentino et al. [24]	422	HLA-DPB1 TCE4 matching in 10/10 HLA-matched pairs was an independent prognostic factor for OS, GRFS, TRM, and cGVHD.
2020	Petersdorf et al. [17]	33,982	Mortality and GVHD increase with increasing numbers of HLA mismatches. Single HLA-B disparity increases grade III-IV aGVHD. HLA-B mismatch with the leader mismatch and methionine leader shared allotype is associated with higher risk of aGVHD among the HLA-B mismatches.

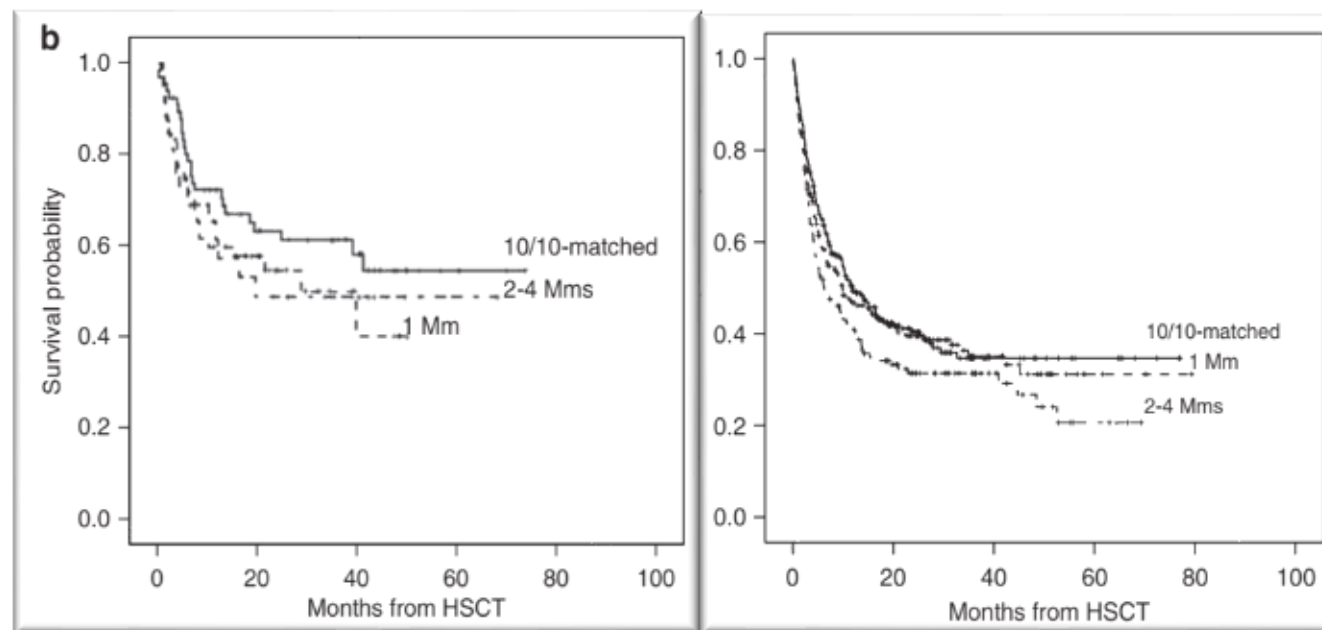
PBSCs indicates peripheral blood stem cells.

Picardi A, Allelic HLA Matching and Pair Origin Are Favorable Prognostic Factors for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Neoplastic Hematologic Diseases: An Italian Analysis by the Gruppo Italiano Trapianto di Cellule Staminali e Terapie Cellulari, Italian Bone Marrow Donor Registry, and Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti. Transplant Cell Ther. 2021

HLA MATCHING



ANTIGENICO $\approx$ ALLELICO



Udine, 8-9 Ottobre 2026

GERARCHIA DEL MISMATCH

Impatto dei Singoli Mismatch nei regimi di condizionamento standard:

Le meta-analisi e gli studi di coorte evidenziano che ogni singolo mismatch allelico o antigenico comporta:

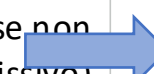
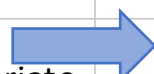
- Un aumento significativo della **GvHD acuta e della mortalità TRM/NRM**.
- Rischio elevato di **mancato attecchimento** (*graft failure*), specialmente nelle patologie non maligne.



Impatto Specifico dei Singoli Loci (Gerarchia dei Mismatch)

I dati aggregati mostrano che non tutti i mismatch HLA hanno lo stesso peso immunogenico:

Locus HLA	Rischio GvHD / TRM	Rischio di Ricaduta (GvL)	Consenso Clinico / Permissività
HLA-A, -B	Alto	Invariato	Mismatch ad alto rischio
HLA-C	Alto	Ridotto (effetto GvL – Alloreattività NK)	Tollerato se l'effetto anti-leucemico è prioritario
HLA-DRB1	Alto	Invariato	Mismatch ad alto rischio
HLA-DQB1	Molto Basso / Assente	Invariato	Permissivo: le meta-analisi confermano che un mismatch in DQB1 ha un impatto minimo su OS e TRM
HLA-DPB1	Modesto (se non permissivo)	Ridotto (forte effetto GvL)	



L'ARD (ANTIGEN RECOGNIZING DOMAIN)

L'**ARD** è il dominio di riconoscimento dell'antigene, sede del legame del peptide HLA, cioè la regione che interagisce con l'antigene presentato e con il recettore delle cellule T.

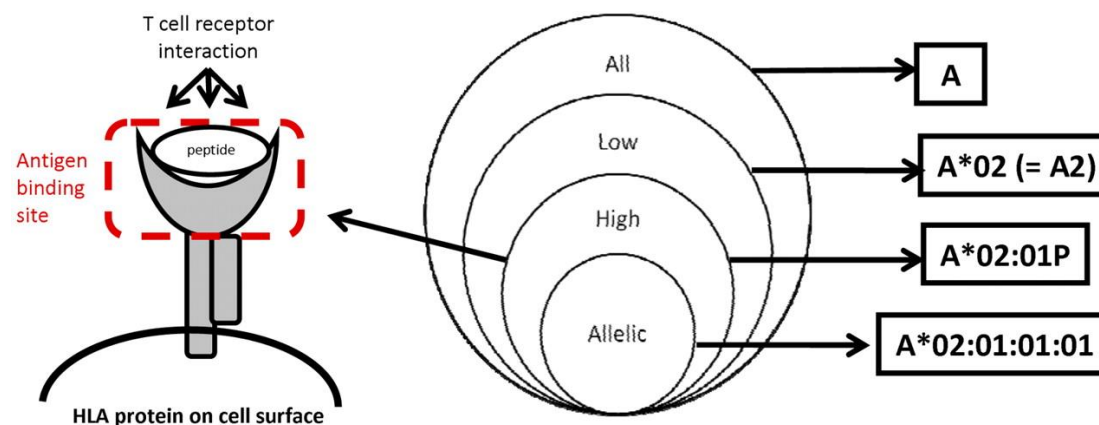
Tutti gli alleli che esprimono la stessa sequenza di amminoacidi in questa regione sono considerati compatibili.

L'ARD è codificato:

dagli esoni 2 e 3 per HLA di classe I

dall' esone 2 per HLA di classe II

Gli alleli HLA che sono classificati nello stesso gruppo « P » vengono considerati compatibili (match funzionale) da tutti gli algoritmi di ricerca.



ALCUNI MISMATCHED NON SONO «MISMATCHED»

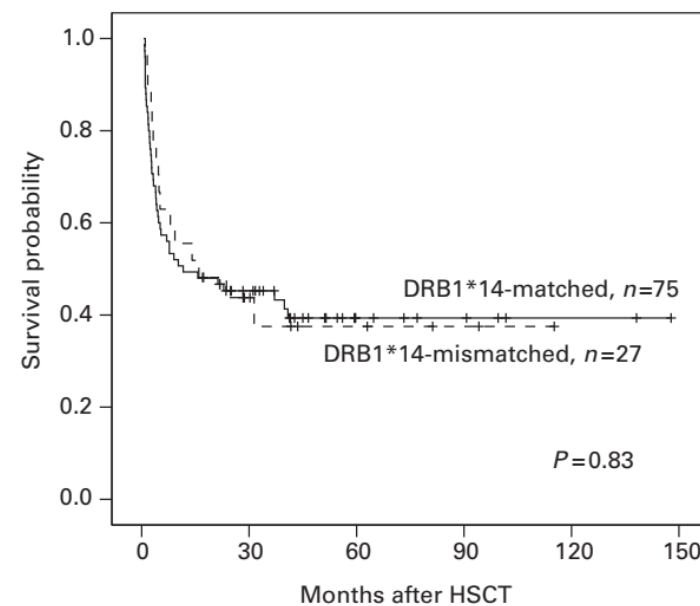
The conundrum of HLA-DRB1*14:01/*14:54 and HLA-DRB3*02:01/*02:02 mismatches in unrelated hematopoietic SCT

A Pasi¹, R Crocchiolo², M Bontempelli³, C Carcassi⁴, G Carella⁵, L Crespiatico⁶, L Garbarino⁷, L Mascaretti⁸, B Mazzi⁹, G Mazzola¹⁰, V Miotti¹¹, B Porfirio¹², C Tagliaferri¹³, T Valentini¹⁴, C Vecchiato¹⁵, K Fleischhauer^{9,16}, N Sacchi¹⁷, A Bosi¹⁸ and M Martinetti¹

Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 916–922



DRB1 14:01=DRB1 14:54

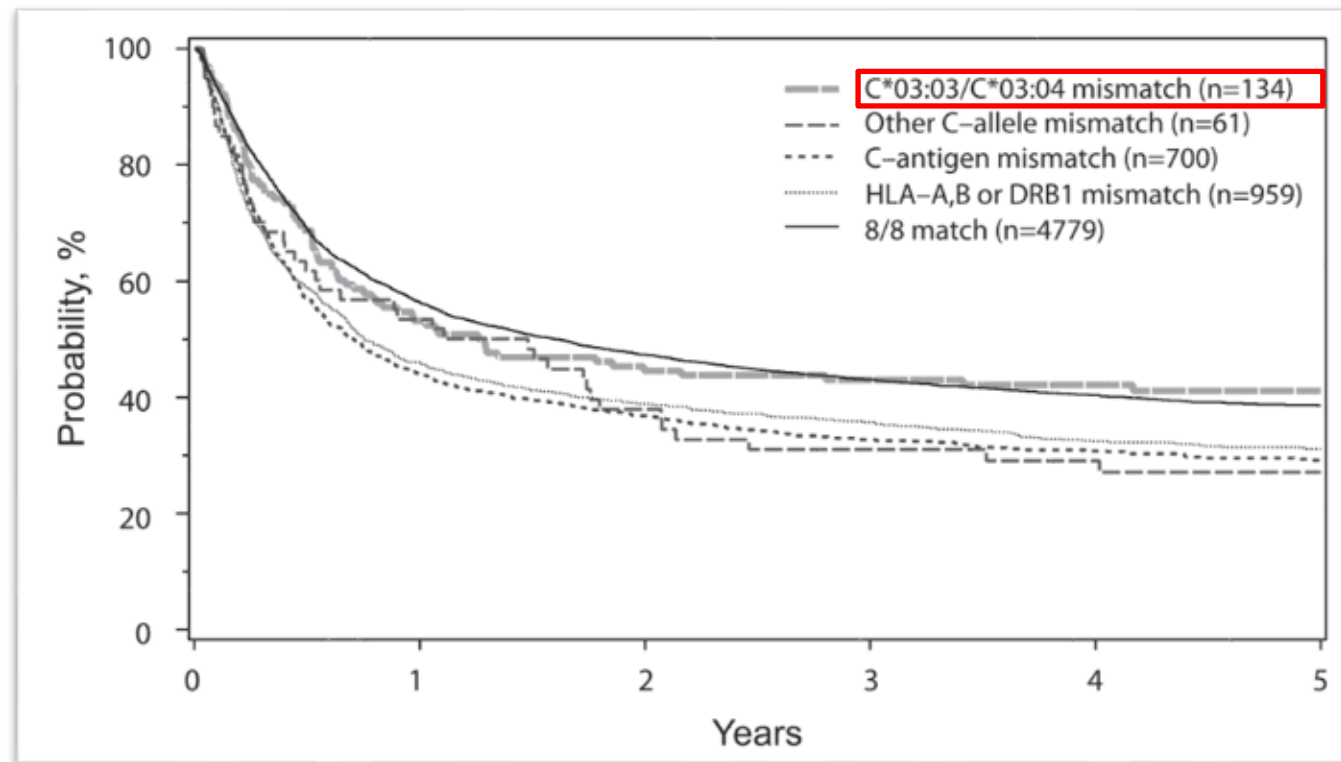


ALCUNI MISMATCHED SONO «MENO» MISMATCHED

La sequenza proteica della tasca di legame (gli esoni 2 e 3 del gene HLA) tra le due varianti **presenta una variazione trascurabile**. La differenza tra C*03:03 e C*03:04 è limitata a pochissimi amminoacidi posti in posizioni che non alterano in modo significativo la conformazione della molecola né il modo in cui questa presenta i peptidi al sistema immunitario.



C*0303=C*0304



Fernandez-Vina et al., Blood 2014

ALCUNE SEQUENZE SONO PIÙ MISMATCHED DI ALTRE

Gruppo Allelico HLA-B	Sequenza Leader Codificata (-21)
HLA-B*15, HLA-B*27, HLA-B*35	T-leader (Treonina)
HLA-B*40, HLA-B*44, HLA-B*51, HLA-B*57	T-leader (Treonina)
HLA-B*07, HLA-B*08	M-leader (Metionina)
HLA-B*18, HLA-B*38, HLA-B*39	M-leader (Metionina)



- i pazienti o donatori che hanno un allele **M-leader** (genotipi MT o MM) presentano un rischio significativamente più elevato di sviluppare **GvHD acuta di grado III-IV** e mortalità non legata a ricaduta rispetto a quelli con genotipo **TT**.
- **Selezione del mismatch permissivo**: se non si può evitare un mismatch HLA-B, la valutazione del *matching* della sequenza leader aiuta a distinguere i **mismatch a basso rischio (permissivi)** da quelli ad **alto rischio (non permissivi)**.

Lancet Haematol. 2020 January ; 7(1): e50–e60. doi:10.1016/S2352-3026(19)30208-X.

Role of HLA-B Exon 1 in Graft-versus-Host Disease After Unrelated Donor Transplantation: A Retrospective Cohort Study

Prof. Effie W. Petersdorf, MD^{1,2,*}, Prof. Mary Carrington, PhD^{3,4}, Colm O'hUigin, PhD³, Mats Bengtsson, MD⁵, Dianne De Santis, PhD⁶, Valerie Dubois, MD⁷, Ted Gooley, PhD¹, Prof. Mary Horowitz, MD^{8,9}, Prof. Katharine Hsu, MD, PhD¹⁰, Prof. J. Alejandro Madrigal, MD¹¹, Martin J. Maers, MS¹², Mari Malkki, PhD¹, Caroline McKallor, MS¹, Prof. Yasuo Morishima, MD¹³, Machteld Oudshoorn, PhD^{14,15}, Stephen R. Spellman, MBS¹², Jean Villard, MD¹⁶, Phil Stevenson, MS¹ International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic-Cell Transplantation

LA DIREZIONE DEL MISMATCHED

Regular Article

TRANSPLANTATION

The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors

Carolyn Katovich Hurley,¹ Ann Woolfrey,² Tao Wang,³ Michael Haagenson,⁴ John Umejiego,⁴ Mahmoud Aljuar, Medhat Askar,⁶ Mino Battiwalla,⁷ Jason Dehn,⁸ John Horan,⁹ Machteld Oudshoorn,¹⁰ Joseph Pidala,¹¹ Wael Victoria Turner,¹³ Stephanie J. Lee,² and Stephen R. Spellman⁴

Little et al., Int J Immunogenetics 2021

HLA	Patient	Potential Donor
A	*02:01	*02:01, *03:01
B	*07:02, *08:01	*07:02, *08:01
C	*05:01, *07:02	*05:01, *07:02
DRB1	*04:01, *15:01	*04:01, *15:01
DQB1	*03:01, *06:02	*03:01, *06:02
DPB1	*03:01, *04:01	*04:01

HvG

GvH



Per riceventi omozigoti ad un locus HLA è preferibile il mismatched al locus omozigote

ALCUNI MISMATCHED POSSONO AVERE UN EFFETTO FAVOREVOLE

	HLA 10/10 match					HLA 9/10 match				
	Permissive HLA-DPB1 mismatch	HLA-DPB1 match		Non-permissive HLA-DPB1 mismatch		Permissive HLA-DPB1 mismatch	HLA-DPB1 match		Non-permissive HLA-DPB1 mismatch	
		HR or OR	p value	HR or OR	p value		HR or OR	p value	HR or OR	p value
Overall mortality	1 (ref)	0.96 (0.87-1.06)	0.40	1.15 (1.05-1.25)	0.002	1 (ref)	0.98 (0.85-1.13)	0.80	1.10 (1.00-1.22)	0.06
Non-relapse mortality	1 (ref)	0.86 (0.75-0.98)	0.03	1.28 (1.14-1.42)	<0.0001	1 (ref)	0.98 (0.82-1.17)	0.81	1.19 (1.05-1.36)	0.007
Relapse*	1 (ref)	1.34 (1.17-1.54)	<0.0001	0.89 (0.77-1.02)	0.10	1 (ref)	1.05 (0.84-1.31)	0.68	0.93 (0.78-1.11)	0.44
Grade 3-4 aGvHD	1 (ref)	0.84 (0.69-1.03)	0.09	1.31 (1.11-1.54)	0.001	1 (ref)	0.93 (0.71-1.21)	0.58	1.37 (1.13-1.66)	0.002

Fleischhauer et al., Lancet Oncol 2012

Gli alleli HLA-DPB1 vengono suddivisi in gruppi funzionali basandosi sulla reattività crociata dei linfociti T e sulla somiglianza dei peptidi presentati (immunopeptidoma). Gli alleli DPB1 sono classificati in tre gruppi principali (TCE 1, TCE 2, TCE 3) in base a posizioni aminoacidiche chiave dell'ARD.



Gli alleli HLA-DPB1 del paziente e del donatore seppure mismatched ma dello stesso gruppo funzionale TCE risultano permissivi e con effetto GvL.

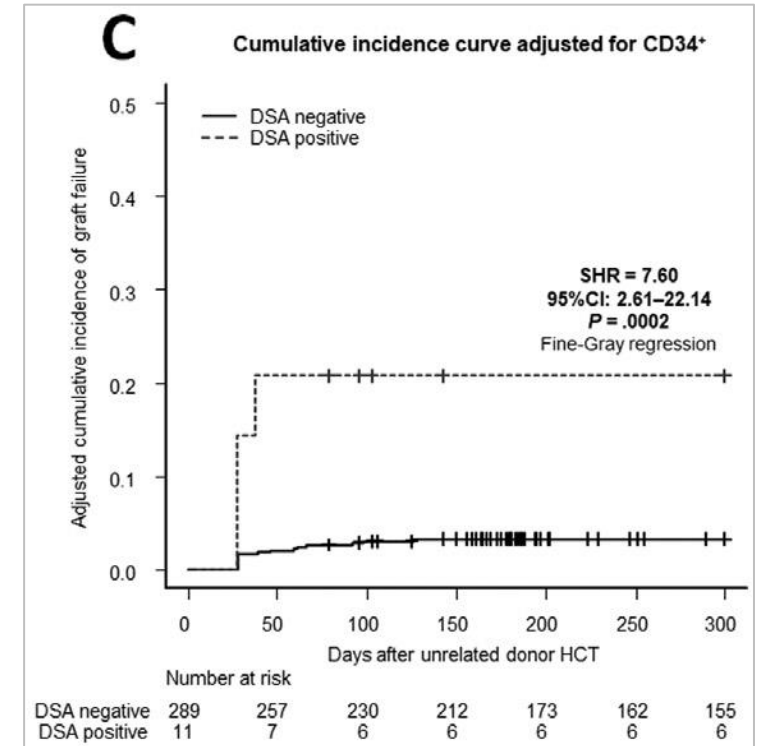
IL MISMATCHED E I DSA

Donor-Specific HLA Antibodies Are Associated with Graft Failure and Delayed Hematologic Recovery after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation



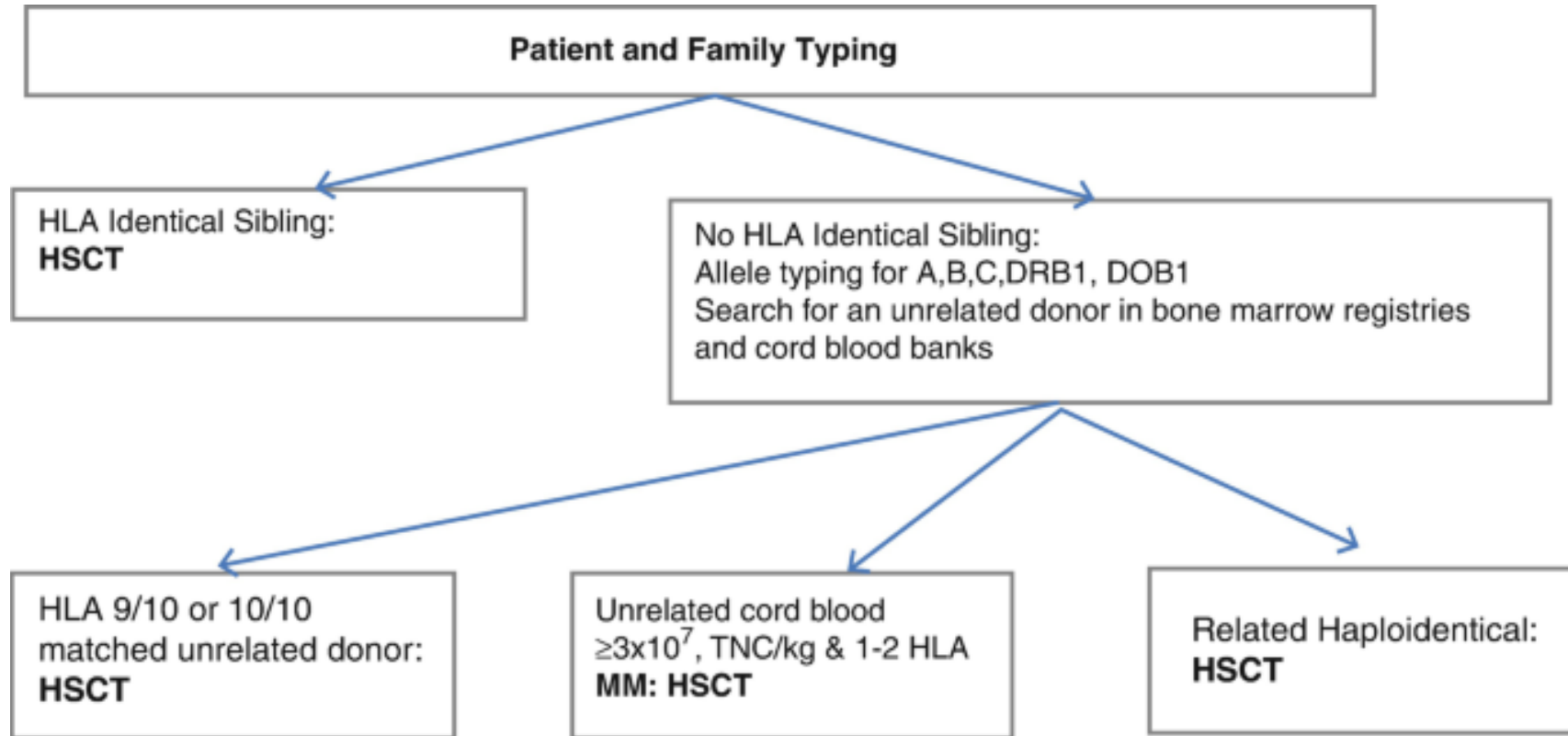
Alberto Cardoso Martins Lima^{1,2,*}, Joselito Getz¹, Geovana Borsato do Amaral¹, Gisele Loth^{3,4}, Vaneuza Araújo Moreira Funke³, Samir Kanaan Nabhan³, Ricardo Rasmussen Petterle⁵, Renato de Marco², Maria Gerbase-DeLima², Noemi Farah Pereira¹, Carmem Bonfim^{3,4}, Ricardo Pasquini³

Nei trapianti di CSE da donatore mismatched o aploidentico, lo **screening dei DSA in fase pre-trapianto è fondamentale**. I pazienti positivi per DSA ad alto titolo presentano un rischio elevatissimo di *graft failure*.



**Ove possibile selezionare donatori con alleli mismatched verso i quali il paziente non ha DSA.
Se non è possibile applicare una strategia di desensibilizzazione.**

LA RICERCA DEL DONATORE: SEQUENZIALE



Adapted from EBMT 2012 Handbook page 102

LA RICERCA DEL DONATORE: SEQUENZIALE

Ieri: HLA-Driven

Nella pratica clinica tradizionale, **la compatibilità HLA** è stata per decenni il parametro supremo di selezione. L'Identità HLA era considerata una barriera insuperabile. L'algoritmo era lineare: **cerca il 10/10 nel registro**. Se non lo trovi, continua a cercare finché i tempi clinici lo permettono. Per patologie ad alto rischio, questo tempo si traduceva spesso nella perdita della finestra terapeutica per adire al trapianto

Strategia Sequenziale

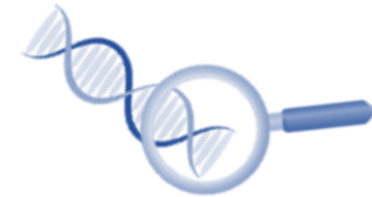
Si cerca prima fratello HLA identico, poi MUD 10/10, poi 8/8, poi Aplo/CBU.



Priorità: minimizzare il rischio immunologico



I pazienti senza un donatore perfettamente identico rischiano di essere esclusi dall'opportunità del trapianto.



LA PROBABILITÀ DI TROVARE IL «GOLD STANDARD»

PAZIENTI TOTALI (2020-2025)

N = 11.997

dopo le esclusioni

ITALIANI

10.691 (89,1%)

sul totale

NON ITALIANA

1.306 (10,9%)

sul totale

In pubblicazione

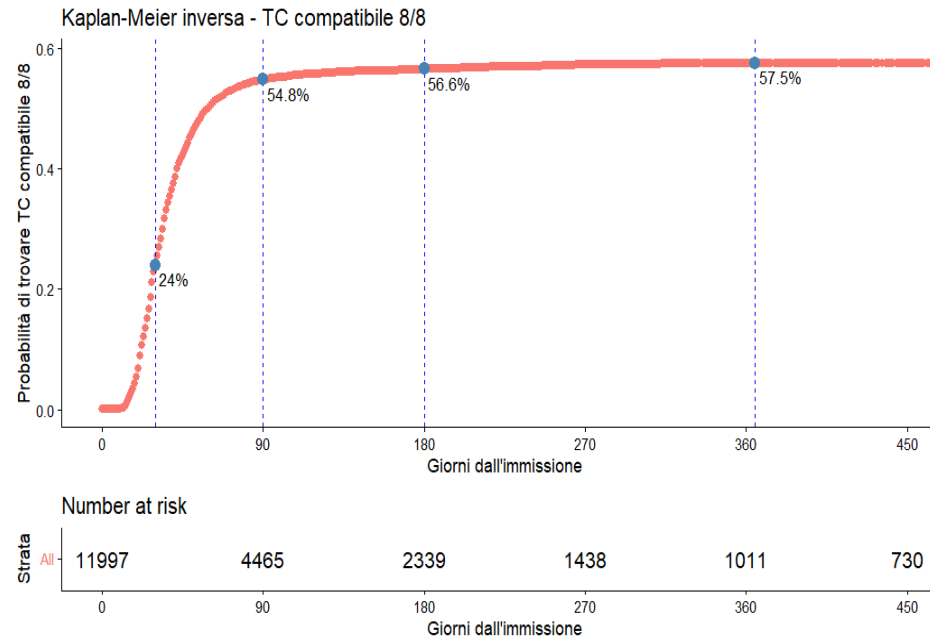
Pazienti con donatore identificato

COMPATIBILITÀ 8/8

Trovato: 6.576 (54,8%) **Non trovato:** 5.421 (45,2%) **Mediana gg:** 33 gg

Reperimento donatore per gruppo (8/8)

Italiani: 55,2% **Esteri:** 52,0%



1 MESE

24,0%

3 MESI

54,8%

6 MESI

56,6%

....POI ARRIVA LA CYPT

L'introduzione della Ciclofosfamide Post-Trapianto (PTCy) ha rivoluzionato il trapianto da donatore mismatched (MMUD), riducendo il rischio di GvHD grave.

Mitigating HLA Disparity in AML Transplantation: Comparable Outcomes After Haploidentical and 9/10 Mismatched Unrelated Donor Transplantation With Treosulfan and PTCy.

Avenoso D, Ciceri F. *Am J Hematol.* 2026 Aug 22. doi: 10.1002/ajh.70483. Epub ahead of print. PMID: 42631537.

Impact of post-transplant cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin on immune reconstitution in MUD allo-HCT.

Furnari G, et al. , *Front Immunol.* 2026 Apr 28;17:1820251. doi: 10.3389/fimmu.2026.1820251. PMID: 42131330; PMCID: PMC13160845.

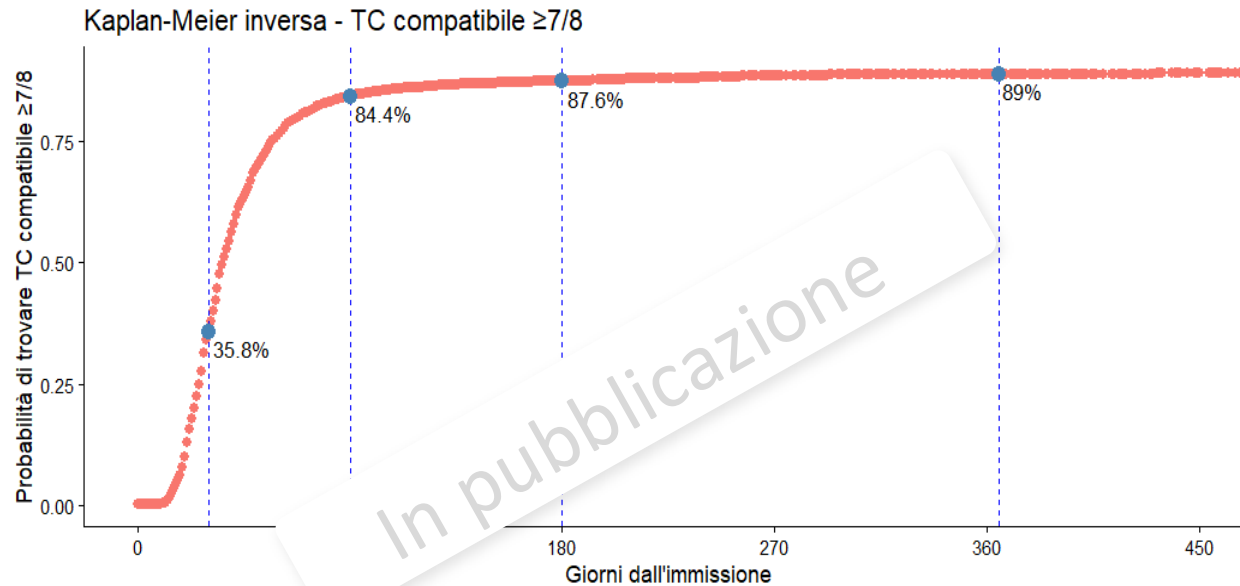
GITMO Phyllos

Raiola AM, et al. Posttransplant cyclophosphamide as GVHD prophylaxis in patients receiving mismatched unrelated HCT: the PHYLOS trial. *Blood Adv.* 2025 Apr 22;9(8):1966-1975. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015173. PMID: 39928954; PMCID: PMC12018986.



In conclusion, the PHYLOS reveals that PTCy-based MMUD transplants are feasible, safe, and effective, with results superimposable to those of haplo-related HSCT

....MISMATCHED E' POSSIBILE



SI..
PUO'...
FARE !!!



34 GIORNI

Tempo medio di identificazione del donatore (con compatibilità confermata) per 88% dei pazienti (ALL/AML)

LA RICERCA DEL DONATORE: CONCORRENTE

Ieri: HLA-Driven



Strategia Sequenziale

Si cerca prima fratello HLA identico, poi MUD 10/10, poi 8/8, poi Aplo/CBU.

Rischio ritardo e progressione malattia.

Oggi: Time-Driven



Dall'identità HLA a ogni costo alla velocità di reperimento.

L'algoritmo è strategico: si cerca un donatore più velocemente disponibile che garantisca un esito accettabile, tenendo conto anche di fattori non HLA.

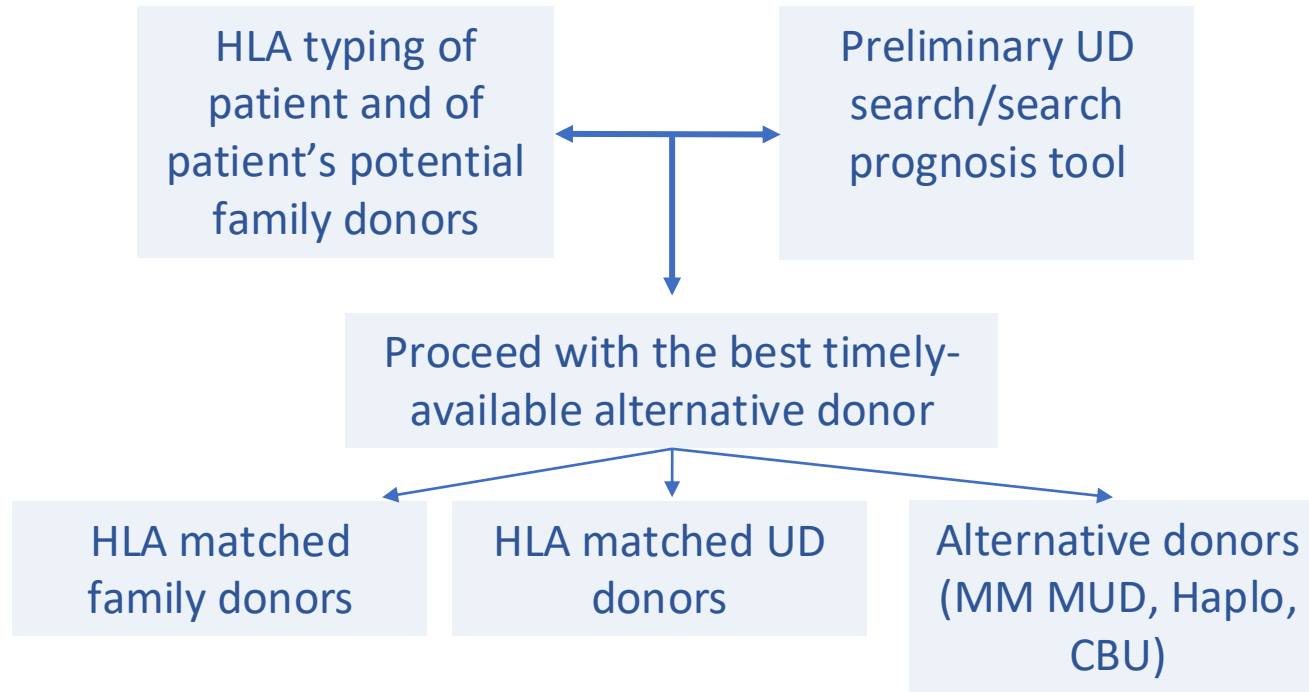
Strategia Concorrente

Alla tipizzazione del paziente si ricerca contestualmente familiare/ MUD e si valuta opzione Aplo/CBU.

Identifica il donatore in < 4 settimane.

Priorità: eseguire il trapianto nella finestra terapeutica

LA RICERCA DEL DONATORE: CONCORRENTE



Arrieta-Bolaños E, et al. HLA matching in contemporary haematopoietic cell transplantation: Recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Bone Marrow Transplant. 2026 Aug;61(8):1015-1023. doi: 10.1038/s41409-026-02922-0. Epub 2026 Jun 2. PMID: 42230962; PMCID: PMC13437245.

Lee SJ, Logan B, Horowitz MM, et al: Primary results from Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1702: Clinical transplant-related long-term outcomes of alternative donor allogeneic transplantation. J Clin Oncol 43:3369-3380, 2025



Garantire un'opzione di trapianto a ogni paziente, indipendentemente dalla rarità del suo HLA.

GRAZIE DELLA VOSTRA ATTENZIONE



Corso di Formazione **GITMO**

Trapianto e terapie cellulari: cellule, donatori e condizionamenti

Udine, 8-9 Ottobre 2026

Aula Polifunzionale Ospedale di Udine