

# Anne ve Babadan Kalıtılan (IMA/IPA) ve Kalıtılmayan (NIMA/NIPA) HLA Antijenlerinin Greft Sağkalımı Üzerine Etkisi

## The Effect of Inherited and Non-Inherited Maternal and Paternal HLAs on Allograft Survival: Review

Dr. Çiğdem KEKİK,<sup>a</sup>  
Dr. Gonca Emel KARAHAN,<sup>a</sup>  
Dr. Fatma SAVRAN OĞUZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Biyoloji AD,  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.08.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Çiğdem KEKİK  
İstanbul Üniversitesi  
İstanbul Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
citcim@gmail.com

**ÖZET** Organ nakli, son dönem solid organ yetmezlikleri için en iyi tedavi seçeneklerinden biridir. Klinik transplantasyonda, alıcı ve vericiler arasındaki “human leukocyte antigen (HLA)” uyumunun, greft sağkalımını artırdığı bilinmektedir. HLA uyumlu kardeşlerden böbrek naklinin 10 yıllık greft sağkalımı %75’tir. Ancak, HLA’nın yüksek derecede polimorfizm göstermesinden dolayı iyi uyumlu greft bulma şansı çok düşüktür. Yalnızca bir haplotip uyumu olan durumlarda uyumsuz olan haplotip anne “non-inherited maternal antigens (NIMA)” veya babadan “non-inherited paternal antigens (NIPA)” kaynaklanıyor olabilir. Anneden çocuğa yapılan organ nakillerinde greft sağkalım süresi, babadan yapılan nakillere göre daha uzundur. NIMA uyumsuz, haplotip uyumlu kardeşlerden yapılan böbrek nakillerinde greft sağkalımının NIPA uyumsuz kardeşlerden yapılanlara oranla daha iyi olduğu gösterilmiştir. NIMA uyumsuz kardeşlerden nakledilen greft sağkalımı, HLA identik kardeşlerden nakledilen greftlerin sağkalımı ile benzerdir. Yapılan bir çalışmada, verici ile alıcı arasında akrabalık ilişkisi olmasa bile NIMA’ya özdeş olan HLA-A uyumsuzluğunun greft sağkalımı üzerine olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Gebelik öyküsü olan kadınlara eşlerinden yapılan nakillerde, greft sağkalımının önemli derecede azalmış olduğu bildirilmektedir. Gebelik ve/veya emzirme süreci boyunca çocuk annenin HLA molekülleri ile etkileşerek (NIMA etkisi) tolerans (HLA uyumlu kan transfüzyonu benzeri etki) geliştirir, anne ise çocuğun babadan kalıttığı HLA antijenlerine “inherited paternal antigens (IPA)” karşı immünize olur. Her iki olay da naklin sonucu için önemlidir. HLA uyumu, greftin kabulünü sağlarken, uzun dönemde düşük greft sağkalımı probleminin yanıt verememektedir. Bu problemin çözümü ise tolerans mekanizmalarının anlaşılabilmesi ve idamesinin sağlanabilmesi ile mümkün olabilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** HLA antijenleri, böbrek transplantasyonu, greft rejeksiyonu

**ABSTRACT** Organ transplantation is one of the best treatment options for end-stage solid organ failure. Renal transplants from HLA identical siblings have a survival rate of 75% after 10 years. However, the chance of finding a well-matched graft is very low because of the high degree of polymorphism of HLA. In donors who are haplo-identical to the recipient, the incompatible haplotype could originate either from mother “non-inherited maternal antigens (NIMA)” or from the father “non-inherited paternal antigens (NIPA)”. An organ transplanted from the mother to the patient would have a graft survival superior to that of an organ donated by the father. A NIMA mismatched haploidentical sibling is preferable to one that NIPA mismatched. The graft survival of sibling grafts expressing the NIMA haplotype is equal to HLA identical siblings. A recent study showed that mismatch in HLA-A identical to the NIMA has no deleterious effect on graft outcome, even if the donor is unrelated to the recipient. The child develops tolerance by interacting with the HLA molecules of the mother during pregnancy and/or breast-feeding while the mother becomes immunized against the HLAs of the child inherited from the father (IPA). Despite the fact that HLA matching has a major effect in the acceptance of the graft, long term poor graft survival still remains to be overcome. The solution of this problem might be achieved by understanding and maintaining tolerance mechanisms.

**Key Words:** HLA antigens, kidney transplantation, graft rejection

Organ nakli, son dönem solid organ yetmezlikleri için iyi bir tedavi seçeneğidir.<sup>1</sup> Böbrek, kalp ve karaciğer greftlerinin yaklaşık %90'ı akraba dışı donörlerden nakledilmekte olup 10 yıllık greft sağkalımları da %50-60'tır. Özellikle, insan lökosit antijen [human leukocyte antigen (HLA)] uyumlu kardeşlerden böbrek naklinin 10 yıllık greft sağkalımı ise %75'tir. Akraba dışı bireyler arasındaki nakillerde, alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu greft sağkalımını olumsuz yönde etkilerken,<sup>2-4</sup> HLA uyumunun da greft sağkalımını arttırdığı bilinmektedir.<sup>5-7</sup> Ancak, HLA'nın yüksek derecede polimorfizm göstermesinden dolayı iyi uyumlu greft bulma şansı çok düşüktür.<sup>8,9</sup> Akılda tutulması gereken diğer önemli bir konu da, bazı durumlarda HLA uyumu az olan greftlerin sağkalımı iyi olabilirken HLA uyumlu greftlerinki düşük olabilmektedir. Diğer bir ifade ile HLA uyumu, greftin kısa vadede kabulünü sağlarken, uzun dönem düşük greft sağkalımı problemine yanıt verememektedir. Bu problemin çözümü ise tolerans mekanizmalarının anlaşılması ile mümkün olabilecektir.

Tolerans, immünsüpresyona gereksinim olmadan iyi fonksiyone bir greftin uzun dönem sağkalımı olarak tanımlanır. Donör spesifik toleransın sağlanması transplantasyonda büyük bir gelişmedir. Farelerle yapılan bir dizi deneyde fetal dönemde greft donörüne ait lenfoid hücre enjeksiyonunun greftin kabulünü sağladığı, erişkin farelere aynı protokolün uygulanmasının ise greftin hızlıca reddi ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Yabancı donör antijeni ile ilk karşılaşma fetal dönemde gerçekleşirse aynı donörden greft nakline karşı kazanılmış tolerans gelişirken, ilk karşılaşma erişkin dönemde olursa mekanizma tamamen tersine döner, yabancı dokuya yanıt olarak immünite gelişir. Bu mekanizmanın temeli gelişmekte olan T hücrelerinin timik eğitimine dayanır.<sup>10,11</sup>

Anti-HLA antikorları yabancı bir HLA'ya maruz kalınması sonucu gelişebilir. HLA'ya karşı antikor oluşumunun bilinen üç nedeni; başarısız nakil hikâyesi, gebelik ve kan transfüzyonudur.<sup>12-15</sup> Ancak bazı çalışmalar nakilden önce donörden yalnızca bir ünite kan transfüzyonu yapılmasının

alıcılarda böbrek allogreft sağkalımını önemli derecede olumlu yönde etkilediğini göstermiştir.<sup>16</sup> Bu kural alıcı ve verici arasında HLA uyumu var ise geçerlidir. HLA uyumsuz transfüzyonlarda ise allogreft sağkalımı düşüktür.<sup>17-23</sup> Gebelik veya emzirme süreci de anne ve çocuk için immünizasyon ve tolerans oluşumu açısından bir yoldur. Bu süreç boyunca çocuk annenin çözünür HLA molekülleri ile etkileşerek [Kalıtılmayan maternal antijenler/ non-inherited maternal antigens (NIMA) etkisi] tolerans (HLA uyumlu kan transfüzyonu benzeri etki) geliştirir, anne ise çocuğun babadan kalıttığı HLA antijenlerine "inherited paternal antigens (IPA)" karşı immünize olur.<sup>9,24-26</sup> Bu iki olay da naklin sonucu için önemlidir.

Yüksek oranda immünize hastalarda [panel reaktif antikor (PRA) %85'in üzerinde] greft sağkalımını arttırmak veya rejeksiyon riskini azaltmak için donör organ seçimi önemlidir. Bu hastaların nakil olmaları zordur ve uzun süre bekleme listesinde kalırlar. Yüksek oranda immünize hastalarda antikor oluşturulmayan HLA antijenlerinin belirlenmesine yönelik bir protokol başlatılmıştır.<sup>27</sup> Bu protokol ile bulunan antijenler "KABUL EDİLEBİLİR UYUMSUZLUKLAR (Acceptable mismatches)" olarak adlandırılmaktadır. Çünkü taşıdığı bazı antijenler için uyumsuz olarak kabul edilen bir organ, kabul edilebilir bu uyumsuzluklar nedeni ile nakil için uygun olabilmektedir.<sup>28</sup>

#### NIMA VE NIPA (KALITILMAYAN PATERAL ANTİJENLER/ NON INHERITED PATERAL ANTİGENS) HLA ANTİJENLERİNİN ETKİSİ

Yaklaşık 50 yıl önce Owen<sup>29</sup> Medawar<sup>10</sup> ve ark., prenatal ve/veya postnatal allojeneik hücre sunumunun, donör hücrelerinin "major histocompatibility complex (MHC)" ve MHC dışı antijenlere uzun süre tolerans sağladığını kanıtlamışlardır. Daha sonra ise Owen ve ark.,<sup>30</sup> Rh (-) kadınların, Rh (+) çocuğa gebe kaldıklarında -eğer kendi anneleri de Rh (+) ise- daha az Rh antikorlu olduklarını gözlemlemişlerdir. Bu bilgiler araştırmaları NIMA HLA antijenlerinin immün yanıt üzerine etkisine yönlendirmiştir.

Şekil 1’de bir hasta ve ailesinin haplotip dağılımları görülmektedir. Ebeveyn ve kardeşler hasta ile bir haplotip paylaşmakta olmalarına karşın hepsi birbirinden farklı donör adaylarıdır. Hastanın IMA haplotipi anneden, IPA haplotipi ise babadan kalıtılan haplotiplerdir. NIMA haplotipi, hastanın anneden almadığı, NIPA haplotipi ise babadan almadığı diğer haplotip olarak adlandırılır.

Annenin HLA antijenleri, uterus gelişimi boyunca, çocuğun immün sistemi üzerinde ömür boyu sürecek bir etki yapar. İki farklı çalışma, HLA antijenlerinin çoğuna karşı antikor oluşturmuş hastaların yaklaşık %50’sinin anne NIMA’sına karşı antikor geliştirmediklerini göstermiştir. NIPA’ya karşı antikor gelişimi ise oldukça yüksektir.<sup>31,32</sup> Anneden hastaya organ naklinde greft sağkalım süresi, babadan yapılan nakillere göre daha uzundur.<sup>33,34</sup> Burlingham ve ark.<sup>35</sup> NIMA eksprese eden donörlerden nakillerde greft sağkalımının arttığını göstermişlerdir.

Alıcılar için bir haplotip uyumlu (haploidentik) olan kardeş donörlerde uyumsuz olan haplotip anneden veya babadan kalıtılmış olabilir. Hasta için bir haplotip uyumlu kardeşler NIMA veya NIPA HLA uyumu açısından farklı olabilirler. NIMA uyumsuz, bir haplotip uyumlu kardeşten böbrek alımında greft sağkalımının NIPA uyumsuz nakillerden daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> NIMA uyumsuz kardeşlerden alınan greft sağkalımının da, HLA identik kardeş donörlerden alınan greftlerin sağkalımı ile aynı olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup> NIPA uyumsuz haplo identik kardeşlerden alınan greftle-

rin sağkalımı ise daha kötü olup, anne veya babadan alınan böbreklere benzer sağkalımı göstermiştir.<sup>36</sup>

Burlingham’ın çalışması anne yerine NIMA uyumsuz kardeşlerden böbrek naklinin daha yararlı olabileceğini ve de böbrek alıcısı ve vericisi arasında paylaşılan haplotipin orijininin önemli olduğunu göstermektedir. Eğer paylaşılan haplotip anneden değil de babadan ise (yani donör olan kardeş babadan IPA anneden de NIMA’yı almış ise) greft sağkalımı artmaktadır (Şekil 1, hasta ile kardeş 1).

Allojeneik kemik iliği nakli, hematolojik malign hastalıklar, kemik iliği yetersizliği ve konjenital metabolik hastalıkların tedavisinde uygulanan bir yöntemdir. Nakil olacak hastaların sadece %25-30’unun HLA tam uyumlu vericisi vardır.<sup>38</sup> HLA uyumlu donörü olmayan tüm lösemi hastaları için ister akraba dışı ister akraba içi olsun, tek bir HLA haplotipi uyumlu “haploidentik transplantasyon” seçeneği mevcuttur.<sup>39</sup> NIMA uyumsuz kardeş donörlerden yapılan haploidentik nakillerde, NIPA uyumsuz kardeş nakillerine göre daha az greft rejeksiyonu ve daha az graft versus host hastalığı (GVH)h geliştiği gösterilmiştir.<sup>40,41</sup> NIMA spesifik toleransın sağlanmasında kimerizm önemli rol oynamaktadır. Anneden yapılan nakillerde ise babadan yapılanlara göre greft hasarının ve erken kronik GVH’nin gelişiminin daha az olduğu saptanmıştır.<sup>42</sup>

“Bir haplotip uyumlu ve NIMA uyumsuz bir kardeşin donör olması annenin donör olmasından neden daha iyidir?” sorusu akla gelebilir. Burada anne ile kardeş arasındaki en önemli farklardan biri, annenin kendi çocuğuna karşı immünolojik olarak naif olmamasına karşın kardeş donörün naif olması durumudur. Anneden alınan greftteki naif olmayan yolcu lenfositler, GVH reaksiyonuna yol açar ve rejeksiyon gelişebilir. Böyle bir durumda olası bir diğer açıklama ise HLA ve minör histokompatibilite antijenleri (mHA)’ne verilen yanıt arasındaki dengedir. NIMA tarafından sağlanan tolerans, mHA’lar tarafından yok edilir. Hasta, gebelik boyunca IMA yoluyla sunulan annenin mHA’larına karşı sensitize olabilir. Eğer haplotip

ANNE		BABA			
A2	A24	A1	A3		
B35	B51	B15	B13		
DR3	DR11	DR4	DR7		
NIMA	IMA	IPA	NIPA		
HASTA		KARDEŞ 1		KARDEŞ 2	
A24	A1	A2	A1	A24	A3
B51	B15	B35	B15	B51	B13
DR11	DR4	DR3	DR4	DR11	DR7
IMA	IPA	NIMA	IPA	IMA	NIPA

ŞEKİL 1: Hasta ve ailesinin haplotip dağılımı.

uyumlu kardeş donör ise ve IPA paylaşıyorsa, nakledilen böbrekte anti-mHA T hücreleri, mHA'larca reaktive edilmeyebilir.<sup>23,36</sup>

Yapılan bir çalışmada, verici ile alıcı arasında akrabalık ilişkisi olmaması halinde NIMA'ya özdeş olan HLA-A uyumsuzluğunun greft sağkalımı üzerine etkisinin NIMA'ya özdeş olmayan HLA-A uyumsuzluğuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> NIMA'nın, immünsüpresyonun aktif mekanizması üzerine de etkisi vardır. Tek bir HLA NIMA uyumsuzluğu süpresyon kaskadını başlatabilir. Ek olarak, NIMA uyumsuz haplo identik kardeş nakillerinde donör spesifik transfüzyonun greft sağkalımını arttırdığı ve her zaman süpresör mekanizmanın aktif kalmasını sağladığı da ileri sürülmektedir.<sup>35</sup>

## IPA ETKİSİ

Çocuğun ve annenin HLA antijenlerinin farklılığından dolayı gebelik geçirmiş kadınların %15-30'unda eşlerinin HLA antijenlerine karşı antikor oluşmaktadır.<sup>42,44</sup> Eşler arasında yapılan nakillerde kadının gebelik öyküsü yok ise greft sağkalımı açısından fark bulunmamıştır.<sup>45</sup> Ancak, gebelik öyküsü olan kadınlara eşlerden yapılan nakillerde, greft sağkalımının önemli derecede azaldığı iddia edilmektedir. Ek olarak, bu hastalarda ilk rejeksiyon başlangıcının daha erken ve steroide dirençli rejeksiyon oluşumunun da daha sık olduğu gözlenmiştir.

tir.<sup>46,47</sup> IPA, eşler arası nakillerde naklin başarısını olumsuz yönde etkilerken, çocuktan anneye nakillerde durum farklılık gösterebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, kan transfüzyonu yapılmamış ve tek doğum yapmış anneye çocuktan yapılan nakillerde 1 yıllık greft sağkalımı %76 iken, çocuktan babaya yapılan nakillerde bu oran %51'dir. Bu farkın bir nedeninin annenin gebelik dolayısıyla fetal hücrelerle kalıcı olarak mikrokimerik hale gelmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Çoklu gebelik durumlarında ise çocuktan anne veya babaya yapılan nakillerde greft sağkalımı açısından farklılık tespit edilememiştir. Bunun nedeni olarak da annenin eşinin antijenlerine daha fazla maruz kalmasının mikrokimerizmi ortadan kaldırmasına ve çocuğun babadan gelen antijenlerine karşı anti-HLA antikorları geliştirmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>48,49</sup>

NIMA ve IPA haplotiplerinin her ikisinin de greft sağkalımı üzerine etkileri bulunmaktadır. Anne için yabancı olan ve antikor oluşumuna neden olan IPA, annenin bağışıklık sistemi üzerinde immünize edici bir etkiye sahiptir. Bu da çocuktan greft alacak anneler için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Buna karşın ebeveyn ve kardeşlerinden greft alan hastalarla yapılan çok-merkezli çalışmalar sonucunda NIMA'nın da tolerans gelişiminde etkili olabileceğine dair veriler artmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Erbay B. [Comparative evaluation of dialysis and transplantation in the treatment of end stage renal disease]. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008;1(1):1-5.
2. Bach FH, Rood JJ. The major histocompatibility complex--genetics and biology (second of three parts). *N Engl J Med* 1976;295(16):872-8.
3. Bach FH, van Rood JJ. The major histocompatibility complex - genetics and biology (third of three parts). *N Engl J Med* 1976;295(17):927-36.
4. Yasavul Ü. [The immunology of kidney transplantation and the evaluation of the immunological matching between recipient and donor]. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008;1(1):53-8.
5. Opelz G. Importance of HLA antigen splits for kidney transplant matching. *Lancet* 1988; 2(8602):61-4.
6. Takemoto S, Port FK, Claas FHH, Duquesnoy RJ. HLA matching for kidney transplantation. *Hum Immunol* 2004;65(12):1489-505.
7. Takiff H, Cook DJ, Himaya NS, Mickey MR, Terasaki PI. Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival. *Transplantation* 1988;45(2):410-5.
8. van den Boogaardt DE, van Miert PP, Koekkoek KM, de Vaal YJ, van Rood JJ, Claas FH, et al. No in vitro evidence for a decreased alloreactivity toward noninherited maternal HLA antigens in healthy individuals. *Hum Immunol* 2005;66(12):1203-12.
9. van den Boogaardt DE, van Rood JJ, Roelen DL, Claas FH. The influence of inherited and noninherited parental antigens on outcome after transplantation. *Transpl Int* 2006;19(5):360-71.
10. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953;172(4379):603-6.
11. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Transplantation* 2003;76(10):1409-12.
12. Dossetor, JB, MacKinnon KJ, Gault MH, MacLean LD. Cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1967;5(4):844-53.
13. Morris PJ, Ting A, Stocker J. Leukocyte antigens in renal transplantation. 1. The paradox of blood transfusions in renal transplantation. *Med J Aust* 1968;2(24):1088-90.

14. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplant. *Transplant Proc* 1973;5(1):253-9.
15. Oğuz F, Seyhun Y, Karahan G, Çarın M. [Transplantation and anti-HLA antibody]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(8):7-10.
16. Persijn GG, van Hooff JP, Kalff MW, Lansbergen Q, van Rood JJ. Effect of blood transfusion and HLA matching on renal transplantation in the Netherlands. *Transplant Proc* 1977;9(1):503-5.
17. Lagaaij EL, Hennemann IP, Ruijrok M, de Haan MW, Persijn GG, Termijtelen A et al. Effect of one-HLADR-antigen-matched and completely HLA-DR-mismatched blood transfusion on survival of heart and kidney allografts. *New Engl J Med* 1989;321(11):701-5.
18. Middleton D, Martin J, Douglas J, McClelland M. Transfusion of one HLA-DR antigen-matched blood to potential recipients of renal allograft. *Transplantation* 1994;58(7):845-8.
19. Bayle F, Masson D, Zaoui P, Janbon B, Bensa JC, Vialtel P. One HLA haplo-identical transfusion in first renal allograft recipients: effect on alloimmunization, acute rejection episodes, and graft survival. *Transplant Proc* 1995;27(4):2457-8.
20. van der Mast BJ, Balk AH. The effect of HLA-DR-shared blood transfusion on the clinical outcome of heart transplantation. *Transplantation* 1997;63(10):1514-9.
21. Thomas JM, Verbanac KM, Smith JP, Kasten-Jolly J, Gross U, Rebellato LM, et al. The facilitating effect of one-DR antigen sharing in renal allograft tolerance induced by BM in rhesus monkeys. *Transplantation* 1995;59(2):245-55.
22. Gianello PR, Lorf T, Yamada K, Fishbein JM, Nickleit V, Vitiello DM, et al. Induction of tolerance to renal allografts across single-haplotype MHC disparities in miniature swine. *Transplantation* 1995;59(6):884-90.
23. Nimi M, Roelen DL, Witzke O, van Rood JJ, Claas FH, Wood KJ. The importance of H2 haplotype sharing in the induction of specific unresponsiveness by pretransplant blood transfusions. *Transplantation* 2000;69(3):411-17.
24. Campbell DA, Lorber MI, Sweeton JC, Turcotte JG, Niederhuber JE, Beer AE. Breast feeding and mother-donor renal allografts: possibly the original donor-specific transfusion. *Transplantation* 1984;37(4):340-4.
25. Bianchi, D, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;93(2):705-8.
26. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC et al. Microchimerism of maternal origin persist into adult life. *J Clin Invest* 1999;104(1):41-7.
27. Claas FH, de Waal LP, Beelen J, Reekers P, Berg-Loonen PV, de Gast E et al. Transplantation of highly sensitised patients on the basis of acceptable HLA-A and -B mismatches. *Clin Transplant* 1989;185-90
28. Claas FHJ, Witvliet M, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II. The acceptable mismatch program as a fast tool to transplant highly sensitized patients awaiting a post-mortal kidney: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004;78(2):190-3.
29. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 1945;102(2651):400-1.
30. Owen RD, Wood HR, Foord AG, Sturgeon P, Baldwin LG. Evidence for actively acquired tolerance to rh antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1954;40(6):420-4.
31. Claas FH, Gijbels Y, van der Velden-de Munck J, van Rood JJ. Induction of B cell unresponsiveness to non-inherited maternal HLA antigens during fetal life. *Science* 1988;241(4874):1815-7.
32. van Rood JJ, Zhang L, van Leeuwen A, Claas FH. Neonatal tolerance revisited. *Immunol Lett* 1989;21(1):51-4.
33. Opelz G. Analysis of the "NIMA effect" in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Clinical Transplant* 1990;63-7.
34. Panajotopoulos N, Ianhez LE, Neumann J, Sabbaga E, Kali J. Immunological tolerance in human transplantation. The possible existence of a maternal effect. *Transplantation* 1990;50(3):443-5.
35. Burlingham WJ, Grailer AP, Heisey DM, Claas FH, Norman D, Mohanakumar T, et al. The effect of tolerance to non-inherited maternal HLA antigens on the survival of renal transplants from sibling donors. *New Engl J Med* 1998;339(23):1657-64.
36. van Rood JJ, Claas FHJ. Both self and non-inherited maternal HLA antigens influence the immune response. *Immunol Today* 2000;21(6):269-73.
37. van Rood JJ, Claas F. Noninherited maternal HLA antigens: a proposal to elucidate their role in the immune response. *Hum Immuno*. 2000;61(12):1390-4.
38. Thomas AD. Marrow transplantation for malignant diseases. *J Clin Oncol* 1983;1(9):517-31.
39. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354(17):1813-26.
40. van Rood JJ, Loberiza FR, Zhang MJ, Oudshoorn M, Claas F, Cairo MS, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 2002;99(5):1572-7.
41. Matsuoka K, Ichinohe T, Hashimoto D, Asakura S, Tanimoto M, Teshima T. Fetal tolerance to maternal antigens improves the outcome of allogeneic bone marrow transplantation by a CD4+CD25+ T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2006;107(1):404-9.
42. van Rood JJ, Eemisse JG, van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Nature* 1958;181(4625):735-6.
43. Smits JMA, Claas FHJ, van Houwelingen HC, Persijn GG. Do noninherited maternal antigens (NIMA) enhance renal graft survival? *Transpl Int* 1998;11(2):82-8.
44. Suciufoca N, Reed E, Rohowsky C, Kung P, King DW. Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(3):830-4.
45. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995;333(6):333-6.
46. Berloco P, Pretagostini R, Poli L, Caricato M, Speziale A, Cozzi D, et al. Living kidney transplantation between spouses: results in 100 cases. *Transpl Int* 1994;7(Suppl.1):314-7.
47. Foss A, Leivestad T, Brekke IB, Fauchald P, Bentdal O, Lien B, et al. Unrelated living donors in 141 kidney transplantations: a one-center study. *Transplantation* 1998;66(1):49-52.
48. Terasaki PI, Perdue S, Mickey MR, Sasaki N. Offspring to mother kidney transplants. An example of donor-specific immunized transplants. *Transplantation* 1982;33(4):450-2.
49. Mahanty HD, Cherikh WS, Chang GJ, Baxter-Lowe LA, Roberts JP. Influence of pretransplant pregnancy on survival of renal allografts from living donors. *Transplantation* 2001;72(2):228-32.