

# Yüksek Oranda Sensitize Son Dönem Böbrek Yetmezlikli Hastalar İçin “HLA Matchmaker” Programı

## “HLA Matchmaker” Program for Highly Sensitized End Stage Renal Failure Patients: Review

Dr. Çiğdem KEKİK,<sup>a</sup>  
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: 22.11.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.02.2011

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

**ÖZET** Böbrek bekleme listelerinde uzun süreler bekleyen ve nakil olamadan hayatını kaybeden yüksek oranda sensitize son dönem böbrek yetmezlikli hasta sayısı tüm dünyada her geçen gün artmaktadır. %100 PRA aktivitesine sahip bu hastalar için “cross-match” negatif bir donör bulmak ve “nakil olabilirliği” arttırmak amacıyla “HLA-Matchmaker” adı verilen bir algoritma geliştirilmiştir. Bu program, her bir HLA molekülünün immünojenik epitoplarındaki polimorfik üçlü aminoasit dizilerini (triplet) standart bir kodlama kullanarak belirler. Şimdiye dek HLA-A, -B ve -C lokusları için tanımlanmış toplam 172 polimorfik triplet vardır. “HLA matchmaker” adlı bu bilgisayar programı her bir HLA antijeninin karşılığı olan allelleri baz alarak potansiyel olarak immünojenik bir triplet dizisine çevirir. Böylece uyumsuz donör HLA antijenlerindeki hangi tripletlerin hasta ile ortak olup olmadığını tanımlar. “HLA-Matchmaker”ın kullanıma girmesi ile yüksek oranda sensitize hastaların donör bulma olasılıklarının yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir. Yüksek oranda sensitize hastaların bekleme listelerinde birikmeleri ülkemizde de hem hastalar hem de sağlık sistemi açısından çözülmeyi bekleyen önemli bir sorundur. Bu derlemenin amacı, yüksek oranda sensitize hastaların nakil olabilirliğini artırmada etkin bir yaklaşım olan “HLA matchmaker” programını tanıtmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek transplantasyonu; HLA antijeni

**ABSTRACT** The number of highly sensitized patients with end-stage renal disease on kidney waiting lists is increasing everyday, worldwide. As a result, these patients accumulate and eventually die on the list without being transplanted. In order to increase the “transplantability” of these patients, some protocols have been developed. An algorithm called “HLA matchmaker” helps to find a cross-match negative donor for patients with 100% PRA activity and thus increases the transplantability of these patients. This computer program defines three polymorphic amino acid sequences (triplets) on the immunogenic epitope of each HLA molecule, by giving a standart code for each triplet. A total of 172 polymorphic triplets have been defined for HLA-A, -B and -C loci. By converting HLA molecules into potentially immunogenic triplets, HLA matchmaker determines shared triplets of the mismatched antigen between the donor and the recipient. The application of HLA matchmaker has increased the chance of transplantation for highly sensitized patients upto 9 fold. The accumulation of highly sensitized patients on the lists is an important issue also in our country both for the patient and the health system. The present review aims to introduce one of the most effective approach, HLA matchmaker, for increasing the transplantation chance of highly sensitized patients.

**Key Words:** Kidney transplantation; HLA antigens

**Türkiye Klinikleri J Nephrol 2011;6(2):50-4**

**B**öbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar için en iyi tedavi şeklidir. Nakilin başarısı, alıcı-verici arasındaki insan lökosit antijeni (HLA) uyumuna ve hastanın sensitize olup olmamasına bağlıdır. Hastalar, gebelik, kan transfüzyonları ve rejekte olmuş daha önce-

ki greftleri aracılığıyla yabancı HLA moleküllerine maruz kalarak sensitize olabilirler.<sup>1</sup> Sensitizasyon sonucunda hastanın serumunda çeşitli HLA antijenlerine karşı antikorlar gelişebilir. HLA spesifik antikorlar, komplemana bağlı inflamatuvar mekanizma yoluyla greft hasarına (hiperakut, akut ve kronik greft rejeksiyonu) neden olurlar.<sup>1</sup>

Bir hastanın sensitizasyon derecesi panel reaktif antikor (PRA)'ların yüzdesine göre belirlenir (%PRA). Geleneksel olarak bir paneldeki verici hücrelerinin %85'i ile reaksiyon veren hasta serumları yüksek oranda sensitize olarak kabul edilir.<sup>2</sup> Ancak, laboratuvarlar arasında yapılan kalite kontrol testlerinde bir serumun yüzde PRA'sının %10 ila %90 arasında değişiklik göstermesi üzerine yüksek oranda sensitize hastaların tanımlanmasında daha doğru ve güvenilir olduğu bulunan virtual (gerçek) PRA yaklaşımı kullanılmaya başlanılmıştır. Bu yaklaşıma göre sensitizasyon derecesini tanımlamanın en iyi şekli bir hastanın HLA antikorlarının, donör popülasyonundaki hedef antijenlerin frekansına göre değerlendirilmesidir (%PRA=% popülasyon reaktif antikorlar).<sup>3</sup>

Yaklaşık 20 yıl önce, yüksek oranda sensitize hastalarının bekleme listelerindeki sayılarının artışı dikkatleri çekmiştir. Zachary ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada PRA aktivitesi %10 ve üzeri olan hastaların bekleme listesinin %33'ünü oluşturduğu ve kadın hastaların sayısının erkek hastaların 2 katı olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Bölümümüzün 2007-2008 verilerine göre de, İstanbul Tıp Fakültesi kadaverik böbrek bekleme listesindeki hastaların %17.3'ünün PRA pozitif olduğu bulunmuştur.<sup>5</sup> Tüm merkezlerde bekleme listelerinde uzun süreler bekleyen ve hatta listede beklerken hayatını kaybeden hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Yüksek oranda sensitize bu hastaların “nakil olabilirliğini” arttırmak amacıyla bir takım protokoller geliştirilmiştir. Bu protokollerden bir tanesi hastada donöre özgü HLA antikorlarının (geçici olarak) temizlenmesi veya desensitizasyondur. Bu tedaviler düşük doz intravenöz immüno globulin (IVIg) ve plazmaferez, yüksek doz IVIg ve/veya immünoabsorpsiyon, Rituksimab ve nakil sonrası dönemde yoğun immünsüpresif protokol uygulamasını gerektirir.<sup>6</sup> Desensitizasyona sıklık-

la ATG, IL-2 ve alemtuzumab (Campath1-H) içeren indüksiyon tedavileri eşlik eder. Nakil, donöre özgü antikorlar ortadan kalktıktan sonra gerçekleştirilir. Ancak desensitizasyon sonrasında pek çok olguda, düşük seviyelerde donöre özgü antikor tespit edilir. Uzun dönem sonuçları henüz yayınlanmamış olan bu protokoller maliyetlerinin çok yüksek olmasına ek olarak, fırsatçı enfeksiyonlar ve kanser gelişimi açısından da yüksek riske sahiptir.<sup>3</sup> Mevcut desensitizasyon protokollerinin hiçbiri gerçekte HLA alloantikoru üreten plazma hücrelerini hedeflememektedir.<sup>3</sup> Son dönemlerde, Everly ve ark.; plazma hücresi kökenli tümörlerin tedavisinde kullanılan ve proteozomal bir inhibitör olan bortezomib'in organ naklindeki kullanılabilirliğinden söz etmiştir. Bu sebeple bortezomib desensitizasyon stratejileri için ümit verici olmuştur.<sup>7</sup>

Kendi potansiyel canlı vericisi ile “cross-match”i pozitif olan yüksek sensitize hastalar için “cross-match” negatif bir donörle nakil olasılığı çapraz nakil programları ile bazı merkezlerde uygulanmaya başlanmıştır. Çapraz nakil programları özellikle ABO kan grubu uyumsuz, “cross-match” pozitif alıcı verici çiftlerinde organ donörlerinin çiftler arasında değiştirilmesiyle etkin hale gelmiştir.<sup>8</sup>

Yüksek oranda sensitize hastaların nakil olma sorununa çözüm amaçlı geliştirilen bir diğer yaklaşım ise “kabul edilebilir uyumsuzluk-acceptable mismatch” yaklaşımıdır. Bu yaklaşım alıcının HLA doku grubu ile uyumsuz olan antijenlerin, nakil için uygun olabilme ihtimaline dayanmaktadır.<sup>6,9,10</sup> Bu protokolün uygulanabilmesi için hastaların PRA aktivitesinin %100'ün altında olması gerekmektedir.<sup>11</sup> Örneğin; yüksek oranda sensitize bir hastanın 50 farklı donör hücresi kullanılarak yapılan PRA testi sonucunda PRA değeri %96 bulunmuştur. Diğer bir deyişle bu hasta 2 donöre karşı (%4) negatif sonuç vermiştir. PRA testi sonucu hastanın reaksiyon vermediği kuyulardaki antijenler belirlenir ve bu antijenler “kabul edilebilir uyumsuzluklar” olarak değerlendirilir (Tablo 1). Tablo 1'de 1. donörün A2, B7 antijenleri ile 2. donörün A11, B39 ve Cw4 antijenleri hasta antijenleri ile uygunluk göstermeyen antijenlerdir. Bu antijenler hasta için uygun olmamasına rağmen, PRA testin-

**TABLO 1:** Kabul edilebilir antijenler.

| Hasta     | A3         | A24 | B8        | B35        | Cw2        | Cw8 |
|-----------|------------|-----|-----------|------------|------------|-----|
| 1. Donör* | <b>A2</b>  | A24 | <b>B7</b> | B35        | Cw2        |     |
| 2. Donör* | <b>A11</b> | A24 | B8        | <b>B39</b> | <b>Cw4</b> | Cw8 |

\* Hastanın reaksiyon vermediği kuyulardaki donör adayları.

de hasta bu antijenlere karşı reaksiyon vermediği için kabul edilebilir uyumsuzluklar olarak değerlendirilir ve hasta bu antijenlere sahip donörlerden organ alabilir.

“Kabul edilebilir uyumsuzluk” yaklaşımı Eurotransplant dahilindeki tüm merkezlere ek olarak Fransa, İtalya, Yunanistan, İskandinavya, İsviçre ve Kanada’da uygulanmaktadır. Eurotransplant’da “kabul edilebilir uyumsuzluk” yaklaşımının kullanıma girmesi ile yüksek oranda sensitize hastaların %60’ı programa dâhil olduktaki 2 yıl içerisinde nakil olmuşlardır. Bu hastalarda yalnızca kısa dönem değil uzun dönem greft sağkalımı da mükemmeldir. Ancak, “kabul edilebilir uyumsuzluk” yaklaşımını yüksek oranda sensitize hastaların tümünde uygulamak mümkün değildir. Örneğin; PRA aktivitesi %100 olan bir hasta, PRA testinde tüm verici hücreleri ile reaksiyon vermiş demektir. Negatif reaksiyon veren kuyuların belirlenemediği bu hastalarda, kabul edilebilir antijenleri tespit etmek mümkün değildir. Bu sebeple %100 PRA aktivitesine sahip bu hastalar için “cross-match” negatif bir donör bulmak ve nakil olabilirliği arttırmak amacıyla “HLA-Matchmaker” adı verilen bir algoritma geliştirilmiştir. Bu program, her bir HLA antijeninin immünojenik epitoplardaki polimorfik üçlü aminoasit dizilerini (triplet) belirler.<sup>12-14</sup> Bu tripletler, antijenin antikor ile doğrudan ilişkiye girdiği a heliks ve b loop oyuğunda bulunurlar. “b pleated sheet” zincirinde bulunan aminoasitler antikor ile direkt ilişkiye girmedikleri için bu programa dâhil edilmemişlerdir.<sup>9</sup>

### HLA-MATCHMAKER PROGRAMININ TRİPLETLERE ODAKLANMASININ NEDENİ NEDİR?

Antikordaki bağlanma bölgesi, antijen ile temas eden çok değişken 6 bölgeden oluşur. Bu 6 bölge Komplementerliği Belirten Bölge [Complementa-

rity Determining Region (CDR)] olarak da adlandırılır. CDR’lerin üçü ağır zincirde -CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3- üçü de hafif zincirde -CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3- bulunur. Her CDR bölgesi arasında daha az değişkenlik gösteren bölgeler (Framework bölgeleri) vardır. Değişkenliği en yüksek olan bölge CDR-H3’tür. Bu bölge, antikor spesifitesini belirleyen ve antijen ile birleşen bölgedir. Diğer bölgeler, antikorun antijene bağlanma gücünü ve spesifiteyi belirler. Antijen-antikor kompleksi arasında yaklaşık 15-22 aminoasitten oluşan bir ara yüzey oluşur. Diğer bir deyişle hem antijen hem de antikorun CDR bölgesinde çok az sayıdaki aminoasitler birbiri ile temas gösterirler. Bu da HLA molekülü için yaklaşık 750 Å’lık bir alandır. Antijen-antikor bağlanmasında CDR-H3’ün tripletlere bağlanması, komplemana bağımlı sitotoksititeye (CDC) yol açan yolağın ilk adımı olan antikor C1q bağlanmasını sağlayacak kadar güçlü değildir. Bu nedenle antikorun reaksiyon gösterebilmesi için yaklaşık 10 Å uzaklıktaki ek rezidülere ihtiyaç vardır. Bu rezidüler de diğer CDR ile birleşerek antikor aktivitesini sağlar. Bu rezidüler ile bağlanma olmazsa sitotoksitite negatif absorpsiyon pozitif (CYNAP) denilen olaydan söz edilir.<sup>13-15</sup> Örneğin; hamilelik sonrası HLA-A25 antijenine maruz kalmış bir kadının CDC testi, HLA-A25 ile pozitif sonuç vermiştir. Fakat HLA-A10’un diğer bir alt grubu olan HLA-A26 CDC ile negatif, absorpsiyon pozitifdir. Diğer bir deyişle HLA-A26, CYNAP aktivitesi gösterir. Hem HLA-A25 hem de HLA-A26 antijenleri antikor tarafından tanınan ve bu antijenlere özgü olan ortak bir triplet (150TAH) içerirler. Antikorun 150TAH tripletine bağlanması ile oluşan enerji, kompleman yolağının ilk adımını aktifleme gücüne sahip değildir. Aktifleşmeyi gerektiren enerji, antikorun antijen üzerindeki başka bir diziyeye daha bağlanması ile olur. HLA-A25 ve HLA-A26 antijenleri arasındaki tek fark, antikorun bağlandığı ve enerji sağlayan 79. ve 83. dizilerdir. Bu diziler, sırasıyla RIALR ve GTLRG’dır. 150TAH’dan yaklaşık 14 Å uzaklıkta bulunan 79RIALR, anti-A25 antikorunun CDC aktivitesi için kritik kontak bölgesidir. Bu yaklaşım aynı zamanda A25 ile CDC ve A26 ile CYNAP aktivitesini de açıklar.<sup>14</sup>

Tripletler standart bir kodlama ile yazılırlar. Örneğin; **a65rNm** tripletinde;  
**a harfi**; tripletin bulunduğu lokusu,  
**65 sayısı**; aminoasitin pozisyonunu,  
**N**; o pozisyonadaki aminoasiti,  
**r**; bir önceki pozisyonda yani 64 pozisyonundaki aminoasiti,

**m**; bir sonraki pozisyonundaki yani 66 pozisyonundaki aminoasidi ifade eder.<sup>15</sup>

HLA-A'da 30, HLA-B'de 24 ve HLA-C'de 19 bölgede olmak üzere HLA sınıf I için 172 polimorfik triplet belirlenmiştir.<sup>9</sup> Triplet polimorfizmi 4 gruba ayrılır;<sup>15</sup>

1. Aynı lokusta kodlanan 1 veya 2 HLA antijeni üzerindeki tripletler

- a163dT Sadece A3'te bulunur,  
a56R Hem A30 hem de A31'de bulunur.

2. Aynı lokusta kodlanan 3 veya üzeri HLA antijeninde paylaşılan tripletler

- a127K A2,A23,A24,A68'de bulunur,  
b177Dk B7,B40,B48'de bulunur.

3. Bir lokus için polimorfik diğer lokus için monomorfik olan tripletler

- a56G A30 ve A31 dışındaki tüm HLA-A'larda bulunur,  
b56G Monomorfiktir,  
c56G Monomorfiktir.

4. 2 veya 3 lokusta da polimorfik olan tripletler

- a62Ge A2'de bulunur,  
b62Ge B17'de bulunur.

Bir triplet, bir lokusta polimorfikken diğer lokusta monomorfik olabilir. Bu tripletler immünojenik değildir. a56G tripleti, A30 ve A31 dışındaki tüm HLA-A'larda bulunur. HLA-B (b56G) ve HLA-C (c56G) lokuslarında ise monomorfiktir. Bu durumdaki tripletler öz (self)-triplet olarak değerlendirilirler.<sup>16</sup> Polimorfik tripletler ise immünojeniktir. a144tKr tripleti, HLA-A1, -A3, -A11, -A24, -A36 ve -A80 üzerinde eksprese olur. HLA-A3 antijenine maruz kalmış bir hasta a144tKr tripletine karşı antikor geliştirir. Hasta var olan anti-a144tKr antikoru ile A3 dışında A1, -A11, -A24, -A36 ve -A80 ile de reaksiyon verir.<sup>16</sup>

"HLA-Matchmaker" algoritması, HLA uyumunu tanımlamada moleküler bir yaklaşım kullanır. Popülasyondaki HLA allel sıklıkları yüksek çözünürlüklü moleküler yöntemlerle belirlenir. Bu allellerden toplumda sıklığı en yüksek olan allel, "HLA-Matchmaker" programının veri tabanına kaydedilir. Böylece serolojik olarak tanımlanmış bir HLA antijeninin allel karşılığı tanımlanmış olur. Bu bilgisayar programı her bir HLA antijenini karşılığı olan alleleri baz alarak potansiyel olarak immünojenik bir triplet dizisine çevirir. Böylece uyumsuz donör HLA antijenlerindeki hangi tripletlerin hasta ile ortak olup olmadığını tanımlar (Şekil 1).<sup>9,14,15</sup>

Yapılan retrospektif çalışmalarda, HLA-DR uyumlu, HLA-A,B uyumsuz hasta ve verici çiftlerinde triplet uyumlarına bakılmış. HLA-A,B uyumsuz, triplet uyumlu yapılan nakillerin greft sağkalımının HLA-A,B,DR uyumlu nakiller ile eşit olduğunu saptanmıştır. Ek olarak, 4 triplet uyumsuzluğuna kadar yapılan nakillerin greft sağkalımı, HLA-A,B,DR uyumlu nakillerinki kadar başarılı ol-

| Position | 9        | 12 | 14 | 17 | 41 | 45 | 50 | 52 | 68 | 78 | 79 | 80 | 82 | 90 | 105 | 107 | 107 | 131 | 142 | 144 | 147 | 148 | 181 | 196 | 196 | 198 | 198 | 171 | 177 | 180 | 194 | 198 | 198 | 207 | 240 | 240 | 253 |    |    |    |    |    |
|----------|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| Hasta    | HLA-A*01 | Y  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA |    |    |    |
| Donör    | HLA-A*01 | H  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA | DA |    |    |
| Hasta    | HLA-B*07 | H  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA | DA | DA |    |
| Donör    | HLA-B*07 | H  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA | DA | DA | DA |
| Hasta    | HLA-C*02 | T  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA | DA | DA |    |
| Donör    | HLA-C*02 | T  | SV | R  | GR | A  | EA | G  | RA | SV | Q  | DA | DA | DA | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA  | DA | DA | DA | DA | DA |

ŞEKİL 1: Hasta-donör arasındaki triplet değerlendirilmesi.

dukuları tespit edilmiştir. Dört ve üzeri triplet uyumsuzluğunun greft sağkalımını olumsuz etkilediği bildirilmiştir.<sup>6,12,17</sup> Otuz beş sensitize hastanın dâhil edildiği bir çalışmada ise hastaların HLA-A,B,DR uyumlu donör bulma olasılıklarının %0.025 olduğu fakat triplet düzeyinde bakıldığında triplet tam uyumlu donör bulma olasılıklarının %0.037 olduğu saptanmıştır. Bu oran, 0-1 triplet uyumsuzluğunda 0.058 iken, 0-2 triplet uyumsuzluğunda ise 0.226'ya yükselmiştir.<sup>6</sup>

Yüksek oranda sensitize hastaların sayısı günden güne bekleme listesinde artmaktadır. Bu hastaların HLA uyumlu donör bulmaları oldukça zordur. Bu hastaların nakil olabilirliğini arttırmak için geliştirilmiş yaklaşımlar arasında, antijenleri tripletler şeklinde kodlayan bir bilgisayar programı olan "HLA-Matchmaker"ın kullanıma girmesi ile yüksek oranda sensitize hastaların donör bulma olasılıklarının yaklaşık 9 kat arttığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Zeevi A, Girmata A, Duquesnoy R. HLA antibody analysis: sensitivity, specificity, and clinical significance in solid organ transplantation. *Immunol Res* 2006;36(1-3):255-64.
2. Claas FH, Rahmel A, Doxiadis II. Enhanced kidney allocation to highly sensitized patients by the acceptable mismatch program. *Transplantation* 2009;88(4):447-52.
3. Claas FHJ, Doxiadis IIN. Management of the highly sensitized patient. *Curr Opin Immunol* 2009;21(5):569-72.
4. Zachary AA, Montgomery RA, Leffell MS. Desensitization protocols improving access and outcome in transplantation. *Clin Appl Immunol Rev* 2005;5(6):373-95.
5. Karahan GE, Seyhun Y, Oguz F, Kekik C, Onal E, Caliskan Y, et al. Anti-HLA antibody profile of Turkish patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 2009;41(9):3651-4.
6. Duquesnoy RJ, Witvliet M, Doxiadis II, de Fijter H, Claas FH. HLA-Matchmaker-based strategy to identify acceptable HLA class I mismatches for highly sensitized kidney transplant candidates. *Transpl Int* 2004;17(1):22-30.
7. Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, Brailey P, Arend LJ, Alloway RR, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86(12):1754-61.
8. Hanto RL, Reitsma W, Delmonico FL. The development of a successful multiregional kidney paired donation program. *Transplantation* 2008;86(12):1744-8.
9. Duquesnoy RJ. HLAMATCHMAKER: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):493-7.
10. Kekik C, Karahan GE, Oğuz F. [The effect of inherited and non-inherited maternal and paternal HLA on allograft survival: Review]. *Türkiye Klinikleri J Nephrol* 2009;4(2):74-8.
11. Claas FH, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis II. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004;78(2):190-3.
12. Duquesnoy RJ, Howe J, Takemoto S. HLA-matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. IV. An alternative strategy to increase the number of compatible donors for highly sensitized patients. *Transplantation* 2003;75(6):889-97.
13. Duquesnoy RJ, Mulder A, Askar M, Fernandez-Vina M, Claas FH. HLA-Matchmaker-based analysis of human monoclonal antibody reactivity demonstrates the importance of an additional contact site for specific recognition of triplet-defined epitopes. *Hum Immunol* 2005;66(7):749-61.
14. Duquesnoy RJ. A structurally based approach to determine HLA compatibility at the humoral immune level. *Hum Immunol* 2006;67(11):847-62.
15. Duquesnoy RJ. HLA-Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. *Hum Immunol* 2002;63(5):339-52.
16. Duquesnoy RJ, Marrari M. HLA-Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. II. Verification of the algorithm and determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes. *Hum Immunol* 2002;63(5):353-63.
17. Duquesnoy RJ, Claas FH. Is the application of HLA-Matchmaker relevant in kidney transplantation? *Transplantation* 2005;79(2):250-1.