

# Sistema HLA, Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas y búsqueda de donante no emparentado

HLA System, Hematopoyetic stem cell transplantation and unrelated donor search

Morales VH

INCUCAI

*vmorales@incucaai.gov.ar*

*Fecha de recepción: 27/05/2014*  
*Fecha de aprobación: 15/09/2014*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 240-249  
Septiembre-Diciembre 2014

## Resumen

La compatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen) entre paciente y donante en el trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) juega un rol muy importante condicionando el injerto celular, la presencia de enfermedad de Injerto versus Huésped, (EICH) y la evolución del trasplante. La selección del mejor donante mediante los estudios del Sistema HLA cobra importancia en la realización del trasplante con un donante familiar compatible o en su ausencia, con un donante no emparentado. La evolución de las técnicas de tipificación por biología molecular ha agregado precisión a la selección y mejora los resultados pero hace más difícil el hallazgo del donante no emparentado (DNE) compatible. La Sangre de Cordón Umbilical (SCU) es una fuente complementaria de CPH que representa una buena alternativa, en caso de ausencia de DNE. La utilización de SCU requiere criterios menos rigurosos en términos de compatibilidad. Se describe la estrategia de selección inmunológica para el trasplante de CPH.

## Palabras claves:

HLA,  
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas,  
Trasplante de Sangre de Cordón Umbilical,  
Donantes no emparentados.

## Abstract

HLA plays a central role in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). Hematopoietic stem cell donor selection has been almost exclusively based on selecting an HLA identical donor. An HLA-matched sibling is currently considered the best donor but only 30% of patients have a related sibling available. For those patients lacking an HLA-identical or closely matched family donor, the alternative of unrelated donor options may be considered. HLA has an impact on engraftment, immune reconstitution, graft-versus-host disease (GVHD), and mortality. CBU is an alternative source of HSC that represents a good option and has less stringent criteria for HLA matching. Donor search strategy is described in this review.

## Keywords:

HLA,  
Haematopoietic Cells Transplantation,  
Umbilical Cord Blood Transplantation,  
Unrelated Donors.

## Introducción

La presencia de anticuerpos en sueros de pacientes politransfundidos que aglutinaban los glóbulos blancos fue descrita por Jean Dausset<sup>(1)</sup> quien definió el primer antígeno leucocitario al que llamó MAC, (actualmente HLA-A2) iniciando la era de los estudios de histocompatibilidad en el ser humano y definiendo al sistema HLA (Human Leucocyte Antigen). El complejo HLA está localizado dentro de la región 6p21.3 de brazo corto del 6to par cromosómico y contiene más de 200 genes de los cuales 21 codifican para proteínas del sistema inmunológico. Su rol biológico es iniciar la respuesta inmune de un individuo al presentar péptidos extraños al sistema inmunológico, es decir el reconocimiento de lo propio y de lo ajeno a ese individuo.

El sistema HLA es muy polimorfo por lo cual los estudios de la compatibilidad en el trasplante de CPH adquieren gran importancia. El estudio de los antígenos HLA - Clase I (loci A\*, B\* y C\*) y Clase II (loci DRB 1\* y DQB 1\*) permite establecer el nivel de compatibilidad entre un paciente y su donante. La nomenclatura del sistema, genes y alelos y su control es responsabilidad del Comité de Nomenclatura para Factores del Sistema HLA de la Organización Mundial de la Salud – OMS<sup>(2)</sup>.

## Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH)

El alo trasplante de CPH es un procedimiento aceptado e incorporado a la rutina terapéutica para el tratamiento de diversas enfermedades, leucemias agudas<sup>(3-8)</sup>, síndromes mielodisplásicos<sup>(9)</sup>, anemia aplásica severa<sup>(10-13)</sup>, déficits inmunológicos severos<sup>(14-15)</sup>, linfomas de Hodgkin con mal pronóstico o recaídos post trasplante autólogo<sup>(16-18)</sup> y talasemia<sup>(19)</sup>.

Las fuentes utilizadas para obtener las CPH son la médula ósea (MO), la sangre circulante (S) y la sangre del cordón umbilical (SCU)

Existen 2 tipos de alo trasplante de CPH, según el donante:

- Donante familiar
- Donante no emparentado –DNE

## Trasplante de CPH con donante familiar

La era del trasplante de CPH, conocido como trasplante de médula ósea, comenzó en la década de los años 50; las primeras referencias a la infusión intra-

venosa de médula ósea en un paciente la informa E.D. Thomas en el año 1957<sup>(20)</sup>.

G. Mathé en París efectúa el trasplante de 6 científicos yugoslavos irradiados accidentalmente de los cuales 4 tuvieron una recuperación transitoria<sup>(21)</sup>.

En el año 1959 E.D. Thomas informa de 2 pacientes con leucemias trasplantados con células de un hermano gemelo que lograron la remisión de la enfermedad seguida de una recaída precoz<sup>(22)</sup>.

Posteriormente los estudios de histocompatibilidad, una mejor irradiación de los pacientes, el soporte hematológico (transfusión de plaquetas) y el manejo de las complicaciones infecciosas determinó una espectacular mejoría de los resultados.

En la década de los años 70 se publicaron los primeros informes sobre la cura de pacientes con enfermedades malignas mediante el uso de CPH provenientes de la sangre, obtenidas luego del estímulo con factores de colonias y cosecha mediante aféresis. Posteriormente miles de pacientes, principalmente linfomas y mielomas han sido tratados con el empleo de CPH autólogas<sup>(23)</sup>.

La realización del primer trasplante utilizando las CPH de la sangre del cordón umbilical agregó una nueva fuente que ha permitido la realización de más 30.000 trasplante utilizando SCU<sup>(24)</sup>.

Los trasplantes de CPH con un donante familiar son los que mejores resultados han arrojado, menor incidencia de injerto versus huésped, menor mortalidad y mayor sobrevida y sirven como referencia para comparar los resultados cuando se utilizan DNE.

Los estudios HLA que se efectúan incluyen algunos de los loci y son de baja/intermedia resolución (2 dígitos – ejemplo: A\* 24, B\* 35 \*, DRB1\* 04).

La realización de un trasplante haploidéntico con un donante familiar (madre, padre o hermanos) que poseen sólo un 50 % de compatibilidad con el paciente, se puede evaluar cuando no se encuentra un donante familiar o un DNE compatible.

En este tipo de trasplantes se han utilizado diversas técnicas y procedimientos para la depleción de linfocitos T – CD 3 + o anulación de la respuesta inmune frente a los problemas que plantean las diferencias HLA<sup>(25-31)</sup>.

La realización de un TCPH con una donante familiar haploidéntico, al igual que el efectuado con un DNE con diferencias fenotípicas, requiere la realización de una prueba cruzada previa al trasplante,

enfrentando el suero del paciente con linfocitos del donante para descartar la presencia de anticuerpos anti HLA dirigidos contra el/los antígenos incompatibles que pudiesen provocar una demora en la recuperación de la cifra de neutrófilos o incluso la falla primaria del injerto. La presencia de anticuerpos anti DPB1 ha sido asociada con falla en el injerto<sup>(32-33)</sup>.

### Trasplante de CPH con DNE

En 2/3 de los pacientes con indicación de trasplante no existe un donante compatible familiar. El trasplante de CPH con un DNE compatible ha tenido un enorme incremento gracias a la existencia de los registros de donantes voluntarios de CPH. En el mes de marzo del año 2014 existen 73 registros en 52 países y 48 bancos de sangre de cordón umbilical en 33 países que reúnen 23.224.622 donantes y 610.698 unidades de sangre de cordón disponibles para alo trasplante en la red internacional Bone Marrow Donors Worldwide – BMDW<sup>(34)</sup>.

En nuestro país el Registro Nacional de Donantes de CPH creado por la ley 25.392 funciona en el INCUCAI desde el 1ro. de abril del año 2003, integra la red internacional posee 36.000 donantes incorporados al BMDW y ha superado la cifra de 60.000 donantes inscriptos. El Banco de CPH de SCU funciona en el hospital Garrahan de la ciudad de Buenos Aires, se ha integrado al programa de Trasplante de CPH con donante no emparentado del INCUCAI y ha incorporado hasta la fecha 2.064 unidades de SCU.

### Estudio del Sistema HLA

El estudio del sistema HLA se ha modificado con el transcurso de los años. Inicialmente se realizaron estudios serológicos sobre células (linfocitotoxicidad-imunofluorescencia) que permitieron definir el sistema y que aún hoy se utilizan. (Tabla I). A partir de los años 90 nuevas técnicas de estudio sobre ADN (Biología molecular) permitieron determinar la presencia de alelos sobre un mismo antígeno agregando complejidad y una mayor definición al sistema. (Tabla II)

En las etapas iniciales los estudios de histocompatibilidad se reducían a los loci A, B y DRB1; posteriormente se demostró la importancia de incluir el estudio del locus C por su rol en el trasplante<sup>(35)</sup>. Un estudio ha mostrado que diferencias alélicas en el locus C son mejor toleradas que otras lo que explicaría ciertas incompatibilidades permisivas<sup>(36)</sup>.

**Tabla I:** Sistema HLA - Determinación Serológica

Determinación Serológica – Sistema HLA				
Anticuerpo	+	Antígeno	+	Complemento
( suero )	+	( célula )	+	( suero de conejo )
Anti-A 2	+	linfocito (A 2+)	=	lisis celular.

**Tabla II:**  
Sistema HLA - Determinación - Biología Molecular

Determinación Biología Molecular. SSP – SSOP				
ADN	+	Primers	+	Sondas
ADN	-	Amplificación	-	Hibridización

Los resultados de los estudios obtenidos por este procedimiento han permitido una definición más precisa del sistema. Las determinaciones se pueden agrupar como:

- Baja resolución, (BR), equivalente a la serología, permite definir el antígeno a un nivel de dos dígitos (ejemplo A\* 11).
- Intermedia Resolución (IR) en la cual varios alelos se agrupan bajo un código (ejemplo NMDA incluye los alelos 02:05/02:08/02:11/02:69/02:128/02:179).
- Alta Resolución (A.R.) o nivel alélico, (ejemplo A\* 11.01) define como lo establece la European Federation for Immunogenetics –EFI– la identificación de los alelos HLA, para 4 dígitos o más, (exones 2 y 3 para las moléculas clase I y exón 2 para las de clase II) y la solución de ambigüedades de los alelos nulos.<sup>(37)</sup>

La biología molecular ha permitido la identificación e incorporación de múltiples alelos, (Cuadro I), haciendo más complejo y difícil el hallazgo de un DNE compatible cuando existen marcadores de muy baja frecuencia, homocigosis o combinaciones haplotípicas poco frecuentes. El registro de DNE del INCUCAI evalúa la compatibilidad donante/receptor con técnicas de alta resolución, sobre ADN desde el año 2003. La existencia de ambigüedades en la determinación es producto de la gran homología que existe entre algunos alelos. La dupla donante/paciente posee una excelente compatibilidad determinada por A.R. cuando expresan alelos similares en los 5 loci estudiados.

En la actualidad se han incorporados nuevas técnicas genómicas que significan un nuevo e importante adelanto en los estudios y selección de donantes.

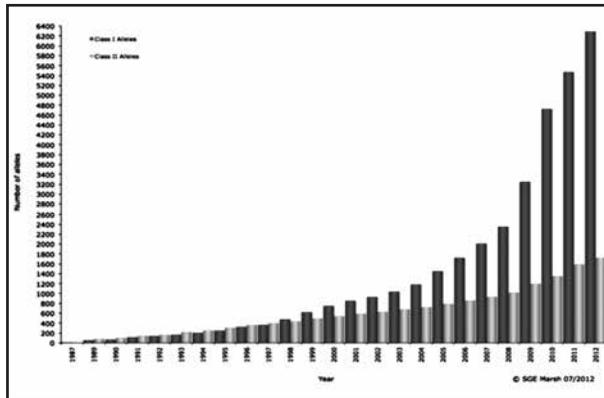
**Cuadro I:**

Frecuencias de alelos HLA – Período 1987 / 2012

6.292 alelos HLA- Clase I

1.724 alelos HLA – Clase II

Total 8.016 alelos



Estos estudios han permitido el estudio HLA de hasta 7 loci, (HLA-A,-B,-C, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPB1) y de DRB3, DRB4 DRB5 y la identificación de alelos raros, homocigotos poco comunes o la presencia de alelos maternos raros, no transmitidos en Déficit Inmunológicos Severos Graves. La concordancia global de resolución fue del 97.2 % lo que certifica que el uso de la técnica de pirosecuenciación clonal que emplean plataformas y software adecuado permite la identificación correcta de los alelos HLA. Las nuevas de técnicas de secuenciación proveen una nueva metodología de alta resolución, reproducible y de bajo costo para la tipificación HLA destinada al trasplante de CPH<sup>(38-43)</sup>. Los estudios HLA de donante/paciente deben repetirse para confirmar los resultados y descartar errores técnicos o de transcripción de datos.

**Búsqueda de un DNE de CPH.**

Diversos factores van a influenciar la búsqueda y selección de un DNE (edad, sexo, diagnóstico de la patología del paciente y urgencia) pero la compatibilidad HLA es un factor prioritario. Frente a la indicación de alo trasplante de CPH y descartada la presencia de un donante en el grupo familiar se solicita la búsqueda de un DNE que se realiza en simultáneo en el Registro Nacional y en la red internacional BMDW.

Con los datos HLA, A, B y DR del paciente (serológicos o en B.R./I.R.) se realiza la búsqueda preliminar que permite conocer si existen donantes potenciales o unidades de SCU compatibles en los tres

loci. Esta etapa no posee ningún costo. El procedimiento continúa con la confirmación del estudio del paciente, la incorporación del locus C\* y DQB1\* y el estudio HLA en A.R. de los 5 loci.

Con el nuevo resultado se hace una nueva búsqueda a nivel nacional e internacional buscando compatibilidad en los 5 loci, es decir una identidad de 10/10 a nivel alélico. El registro argentino en los procedimientos de búsqueda ha adoptado como norma la selección en una primera etapa de 3 donantes potenciales para su estudio; en aquellos casos en los cuales no existen resultados positivos se amplía la búsqueda con la incorporación de nuevos donantes. Es recomendable tener más de un DNE compatible estudiado para contar con otro alternativo si el primer donante desiste de donar. Si no se encuentra un DNE compatible en la búsqueda inicial la probabilidad de su hallazgo es baja y debe considerarse un trasplante con un donante con diferencias HLA, el trasplante haploidéntico o la utilización de una USCU. La presencia en los registros de donantes tipificados para los 5 loci en A.R. permite reducir el tiempo de búsquedas. El registro argentino planea realizar estas determinaciones en el transcurso del año para los nuevos donantes incorporados. Una compatibilidad HLA serológica o en B.R. al ampliarse con los estudios de A.R. puede presentar sorpresas.

Una compatibilidad inicial paciente/donante 6/6 en B.R. resulta insuficiente ya que al realizarse el estudio con A.R. puede transformarse, en el mejor de los casos en una 10/10 en un donante, pero puede transformarse en una compatibilidad de sólo 6/10 en otro donante al mostrar 4 diferencias alélicas que lo excluye. (**Tabla III**).

El registro argentino realiza las búsquedas en su base de datos y en la red BMDW.

El centro donde el DNE está inscripto le pregunta al mismo si mantiene su voluntad de donar y si el resultado es positivo se piden los estudios HLA complementarios. En los casos de una compatibilidad, score 9-10/10, luego de efectuar los estudios para descartar enfermedades infecciosas transmisibles se elige la fecha para la colecta, y en el caso de un donante extranjero el envío a nuestro país de las CPH que pueden ser extraídas de la M.O. o de la S. La existencia de fenotipos poco frecuentes producto de la combinación genética de poblaciones originarias con frecuencias antigénicas bajas hace difícil el hallazgo del donante compatible, al igual

**Tabla III:** Fenotipos HLA – Baja y Alta resolución

<p><b>Paciente – HLA baja resolución</b> A 02, A 24 / B 35, B 44 / DR 04, DR 11</p> <p><b>2 Donantes HLA baja resolución</b> A 02, A 24 / B 35, B 44 / DR 04, DR 11</p> <p><b>Paciente con estudio de alta resolución</b> A* 02:01- A* 24:02 / B* 35:01, B* 44:01 / DR* 04:02 / DR* 11:01.</p> <p>Donante 1: A* 02:01- A* 24:02 / B* 35:01, B* 44:01 / DR* 04:02 / DR* 11:01. Donante 2: A* 02:02- A* 24:03 / B* 35:01, B* 44:01 / DR* 04:01 / DR* 11:03</p>
--

que cuando existe homocigosis con presencia de marcadores raros. En estos casos es necesario evaluar la posibilidad de un trasplante con donantes con diferencias en distintos loci o la utilización de unidades de SCU dado que en este tipo de trasplantes la exigencia de una compatibilidad exacta es menor debido a las características biológicas de las células del cordón. La importancia de las relaciones entre la raza y la situación socio-económica del paciente y la evolución del trasplante con DNE ha sido estudiada con diferentes resultados<sup>(44-48)</sup>.

El donante va a elegir la fuente de la cual se obtendrán las CPH. Las células son entregadas al centro de trasplante de CPH autorizado. Los procedimientos de confirmación del estudio HLA del paciente y de los donantes y colecta de células tienen un costo en todos los registros integrados. El registro argentino creó 2 módulos, el módulo I incluye los estudios previos del paciente y de los donantes y el módulo II para la procuración y transporte de las células. En todos los casos es necesario la aprobación y el pago previo por parte de la cobertura que posee el paciente (prepagas, obras sociales nacionales o provinciales o el estado nacional) de los módulos para avanzar en el algoritmo señalado. Este sistema permite centralizar los gastos de los distintos estudios en el INCUCAI y al contar con el pago previo luego se efectúa la liquidación al correspondiente prestador. El registro-INCUCAI ha firmado un convenio con el NMDP - National Marrow Donors Program – (USA) lo que permite agilizar los procedimientos técnico-administrativos-contables del trasplante cuando existen donantes en ese registro. En poblaciones en equilibrio génico, de origen caucásico, americanas o europeas, la posibilidad de encontrar un DNE compatible 9-10/10 es alta y en un plazo relativamente breve al estar altamente representadas

en la red BMDW. Para los pacientes de minorías étnicas las posibilidades son menores y se señala la importancia de su inclusión en los registros.

Se debe priorizar la incorporación de donantes jóvenes para asegurar optimizar su permanencia en el Registro durante un período amplio. Es necesario que el donante entienda el significado de su decisión y que periódicamente se le recuerde la misma para asegurar su permanencia. El registro argentino envía anualmente cartas a los donantes inscriptos para recordar su compromiso. La World Marrow Donor Association y el Nacional Marrow Donor Program han recomendado normas para retener y evitar las pérdidas de los donantes incorporados y que las personas encargadas de informar e inscribir a los donantes estén capacitadas para dicha función, debiendo ser realizada por personas entrenadas en la captación de donantes, con conocimientos que incluyan educación, consentimiento, consejo, confidencialidad y examen médico<sup>(49-52)</sup>.

El grado de compatibilidad entre el DNE y el paciente es fundamental y su factibilidad está dada por las frecuencias de los fenotipos HLA de la población. La presencia de diferencias antigénicas y/o alélicas entre donante y receptor aumenta la posibilidad de falla del injerto y la presencia de EICH agudo que posee alta mortalidad en sus grados severos. Diversos estudios en gran escala han demostrado que una excelente compatibilidad HLA tiene influencia en la reducción de la falla del injerto, en la sobrevida post trasplante y en la reducción y grado de severidad del EICH agudo y crónico<sup>(53-57)</sup>. Los estudios efectuado en 3.857 pacientes trasplantados mostraron que los diferencias HLA- DRB3-4-5-, HLA-DQ y HLA-DP aisladas no afectan la sobrevida del paciente pero que con un score 7/8 se deberían evitar porque la suma de ellas agregan efectos

de mal pronóstico<sup>(58)</sup>.

La World Marrow Donors Association (WMDA) recomienda y establece normas para estandarizar la práctica

del trasplante con DNE<sup>(59)</sup>. Para el estudio de los loci HLA para trasplante de CPH con DNE se resumen en la **Tabla IV**<sup>(60)</sup>.

**Tabla IV:** Recomendaciones del National Marrow Donors Program – NMDP- para el estudio de los loci HLA y su importancia en la compatibilidad donante-paciente

Locus	Tipificación Paciente-Nivel	Compatibilidad
A	Si- alélica	Si
B	Si - alélica	Si
C	Si - alélica	Si
DRA	No	No
DRB1	Si - alélica	Si
DRB3, 4, 5	Si - asociada a DRB1	Desconocida
DQA1	No	No
DQB1	Si - asociada a DRB1	Incierta
DPA1	No	No
DPB1	No	Incierta

### Unidad de Sangre de Cordón Umbilical

El trasplante de CPH provenientes de la SCU presenta ventajas tales como la rápida disponibilidad de las unidades, la ausencia de enfermedades transmisibles y la menor exigencia en la compatibilidad HLA. Las desventajas son el número de células colectadas y la demora en el injerto celular. Para resolver este punto se han comenzado a utilizar 2 unidades de SCU lo que permite un rápido injerto celular disminuyendo las complicaciones infecciosas derivadas del retraso de la reconstitución inmunológica.

Dos criterios “mayores” deben cumplirse en la selección de USCU: la compatibilidad HLA y el número total de células nucleadas criopreservadas<sup>(61-65)</sup>. Las recomendaciones actuales sobre la concentración celular sugieren utilizar un número mínimo de células de  $3 \times 10^7$ /kg del paciente; no existe consenso actualmente referido a la cifra de células CD 34+ dada la dificultad para estandarizar la técnica de estudio.

En relación a los criterios de compatibilidad para la elección de la unidad son más permisivos que cuando se emplea un DNE. Los estudios de compatibilidad utilizados para la elección de una USCU por la mayoría de los centros de trasplante incluyen el estudio de la compatibilidad HLA de los loci A y B en baja/intermedia resolución y el del locus DRB\*1 en alta resolución. Estudios efectuados en 1.565 pa-

cientes transplantados con USCU demostraron que 1 ó 2 incompatibilidades HLA en ambas direcciones, Injerto vs. Huésped o Huésped vs. Injerto no influenciaban la recaída de la enfermedad original, la mortalidad y la sobrevida<sup>(66)</sup>.

### Conclusiones

El rol del Sistema HLA en el trasplante de CPH está perfectamente establecido y una correcta compatibilidad favorece el injerto, disminuye la incidencia de EICH agudo y crónico y va a influir en la sobrevida del paciente. De los loci estudiados la importancia de la compatibilidad es similar para A\*, B\*, C\*, y DRB1\*; hasta la fecha no se ha demostrado que las diferencias DQB1 aisladas tengan influencia en el curso evolutivo del trasplante. La existencia de una incompatibilidad HLA (9/10) no es una contraindicación para la realización del trasplante sino que agrega un factor de riesgo a la práctica, sumado al estado clínico, urgencia, diagnóstico de la patología y la edad del paciente. En caso de ausencia de un donante emparentado, se debe considerar el trasplante de CPH con un DNE, en especial cuando se encuentra la compatibilidad ideal, 10/10 ya que las posibilidades de sobrevida son buenas comparadas a la evolución natural de la enfermedad. Es necesario minimizar el número de incompatibilidades, cuando no se cuenta con el donante ideal ya que aumenta los riesgos desfavorables (fallo del injerto, EICH

agudo). Es importante la realización de una prueba cruzada enfrentando el suero del paciente con un panel de células o células del donante, en aquellos trasplantes en los cuales existen incompatibilidades para descartar la presencia de anticuerpos anti-HLA que pudiesen existir y demorar o provocar la falla del injerto. Finalmente dada la complejidad del sistema HLA y la necesidad de interpretar los informes es muy importante que las unidades de trasplante de CPH cuenten con la opinión y el consejo de un experto en histocompatibilidad que entienda el lenguaje empleado y que pueda contribuir a una mejor y rápida selección del donante de CPH.

#### Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés

#### Bibliografía.

- 1 - Dausset L. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol.* 1958; 29:156-661
- 2 - World Health Organization  
<http://hla.alleles.org/nomenclature/committee.html>
- 3 - Duerstre RE, Horan JT, Liesveld JL et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute leukemia: cytoreduction with fractionated total body irradiation, high-dose etoposide and cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 489-494.
- 4 - Bryant A, Nivison-Smith I, Pillai ES et al. Fludarabine Melphalan reduced-intensity conditioning allotransplantation provide similar disease control in lymphoid and myeloid malignancies: analysis of 344 patients. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49: 17-23
- 5 - Espérou H, Boiron JM, Cayuela JM E et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 909-918.
- 6 - de Berranger E, Cousien A, Petit A et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBI+CY versus BU+CY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49, 382–388.
- 7 - Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008; 111:1827-33
- 8 - Jones CV and Copelan EA. Treatment of Acute Myeloid Leukemia With Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Future Oncol.* 2009; 5 : 559-568.
- 9 - Yusuf U, Frangoul HA, Gooley TA et al. Allogeneic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 805–814.
- 10 - Bacigalupo A and Marsh JCW Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18–40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48:198-200.
- 11 - Korthof ET, Békássy, AN and Hussein AA on behalf of the SAA-WP of the EBMT. Management of acquired aplastic anemia in children. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 191–195.
- 12 - Bacigalupo A, Brand R, Oneto R et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. *The European Group for blood and marrow transplantation. Seminars in Hematology* 2000; 37 (1) 69
- 13 - Aljurf M, Al-Zahrani H, Van Lint MT et al. Standard treatment of acquired SAA in adult patients 18–40 years old with an HLA- identical sibling donor. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48:178-179.
- 14 - Dvorak CC and Cowan MJ. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41:119-126.
- 15 - Filipovich AH. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: S49–S52.

- 16 - Klyuchnikov E, Bacher U, Nicolaus Kröger N et al. The Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients *Advances in Hematology*. 2011;1-9
- 17 - Sarina B, Castagna L, Farina L et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; Vol. 115, 3671-3677.
- 18 - Ghedin N, Giraudier S, Gaulard P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. *Br J Haematol* 1999;107:154-61.
- 19 - Ball LM, Lankester AC, Giordano PC et al. Paediatric allogeneic bone marrow transplantation for homozygous beta-thalassaemia, the Dutch experience. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31:1081-1087.
- 20 - Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Vol. 257; 491-6.
- 21 - Mathé G, Jammet H, Pendic B et al. Transfusion et greffes de moelle osseuse homogène chez des humains irradiés à haute dose accidentellement. *Rev.Franc.Etudes Clin. et Biol*. 1959 ; IV ; 226-229
- 22 - E.D Thomas, Lochte HL Jr, Cannon JH et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *Clin Invest*. 1959; 38: 1709-1716.
- 23 - Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL et al. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1978; 52:85-95.
- 24 - Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord blood from an HLA-identical sibling. *New Engl J Med* 1989; 321: 1174-1178
- 25 - Zhang Y-y, Liu D-h, Liu K-y et al. HLA-haploidentical hematopoietic SCT from collateral related donors without in vitro T-cell depletion for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49, 496-501
- 26 - Lang P and Handgretinger R Haploidentical SCT in children: an update and future perspectives. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 42: S54-S59.
- 27 - Lu DP, Dong L, Wu T et al. Conditioning including antithymocyte HLA- mismatched/ haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006; 107: 3065-3073.
- 28 - Marks DI, Khattry N, Cummins M et al. Haploidentical stem cell transplantation for children with acute leukemia. *Br J Haematol* 2006; 134:196-201
- 29 - Marek A, Stern M, Chalandon Y et al. The impact of T-cell depletion techniques on the outcome after haploidentical hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49: 55-61.
- 30 - Liu D-H, Xu L-P, Liu, K.Y et al. Long-term outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT for paediatric patients with acute leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 1519-1524.
- 31 - Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable to unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4777-4783.
- 32 - Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 508-515.
- 33 - Ciurea SO, Thall PF, Wang X et al. Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Graft Failure In Matched Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2011; 118:5957-64.
- 34 - Bone Marrows Donors Worldwide. <http://www.bmdw.org/>
- 35 - Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D et al. Impact of HLA class I and class II high resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplant outcome. *Blood* 2004; 104:1923-1930.
- 36 - Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, et al. Identification of a Permissible HLA Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2014; 123:1270-78

- 37 - European Federation for Immunogenetics –EFI– Standard for Histocompatibility testing D 1.320 <http://www.efiweb.eu>
- 38 - Hurley C. HLA Typing at Recruitment – Is it time to Rethink Our Strategy? Donor Registries Conference 2012. Australia.
- 39 - Next Generation Sequencing Rhonda Holdsworth Donor Registries Conference 2012. Australia.
- 40 - Bentley G, Higuchi , Höglund et al. High resolution, high-throughput HLA genotyping by next-generation sequencing. *Tissue Antigens* Vol.74, Issue 5, pages 393–403.
- 41 - Erlich, R.L, Jia X, Anderson S et al. Next generation sequencing for HLA typing of class I loci *BMC Genomics* 2011, 1471-2164-12-42
- 42 - Holcomb, CL, Höglund B, Anderson MW et al. A multi-site study using high-resolution HLA genotyping by next generation sequencing. *Tissue Antigens* 2022, Vol. 77, Issue 3 206–217.
- 43 - Lind C, Ferriola D, Mackiewicz K et al. Next-generation sequencing: the solution for high-resolution unambiguous human leukocyte antigen typing. *Human Immunology*, 2010-71 (10)-1033-104244 -
- 44 - Schmidt AH, Solloch UV, Baier D et al. Criteria for initiation and evaluation of minority donor programs and application to the example of donors of Turkish descent in Germany. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 346–350.
- 45 - Baker KS, Davies SM, Majhail NS et al. Race and socioeconomic status influence outcomes of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1543–1554.
- 46 - Baker KS, Loberiza FR, Yu H et al. Outcome of ethnic minorities with acute or chronic leukemia treated with hematopoietic stem-cell transplantation in the United States. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7032–7042.
- 47 - Silla L, Fischer GB, Paz A et al. Patient socioeconomic status as a prognostic factor for allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 571–577.
- 48 - Dehn J, Buck K, Yang SY et al. 8/8 high-resolution HLA match rate: the impact of race. *Tissue Antigens* 2011; 17: S170–S171 (abstract).
- 49 - Confer DL. The National Marrow Donor Program: Meeting the needs of the medically underserved. *Cancer* 2001; 91: 274–278
- 50 - Schmidt AH, Amer B, Halet M et al. Qualification and training of adult stem cell donor recruiters: recommendations by the World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48, 148-150.
- 51 - World Marrow Donor Association. <http://www.worldmarrow.org>.
- 52 - Lown RN, Marsh SGE, Switzer GE et al. Ethnicity, length of time on the register and sex predict donor availability at the confirmatory typing stage *Bone Marrow Transplantation* 2014. Publication on line 13 January 2014;
- 53 - Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2001; 345:1794-1800.
- 54 - Horan J, Wang T, Haagenson M et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood*, 2012-120 (14) 2918-2914
- 55 - Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007; 110:4576-4583.
- 56 - Morishima Y, Sasazuki T, Inoko H et al. The clinical significance of human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-DR matched unrelated donors. *Blood* 2002; 99:4200-4206.
- 57 - Dehn J, Arora M, Sphelman S et al. Unrelated Donor Hematopoietic Cell transplantation: Factors Associated with a Better HLA Match *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14:1334-1340
- 58 - Fernández-Viña MA, Klein JP, Michael Haagenson M et al Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013; 121: 4603-4610.
- 59 - Hurley CK, Foeken L, Horowitz M et al. Standards, regulations and accreditation for registries involved in the worldwide exchange of hematopoietic stem cell donors and products. *Bone Marrow Transplantation* 2010-45, 819-824
- 60 - Bray RA, Hurley CK, Kamani NR et al. National Marrow Donor Program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:45-53.

- 61 - Barker JN, Byam C, Scaradavou A. How I treat: the selection and acquisition of unrelated cord blood grafts. *Blood* 2011; Vol.117:2332-2339.
- 62 - Cunha R, Loiseau P, A Ruggeri A et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord- EBMT analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49: 24–29
- 63 - Rocha V, Gluckman E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. *Br J Haematol* 2009; 147:262-74
- 64 - Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010; 115:1843-9
- 65 - Avery S, Weiji S, Lubin M, et al. Influence of infused cell dose and HLA-match on engraftment after double-unit cord blood allografts. *Blood* 2011;117:3277-3285
- 66 - Cunha R, Loiseau P, Ruggeri A et al. Impact of HLA mismatch direction on outcomes after umbilical cord blood transplantation for hematological malignant disorders: a retrospective Eurocord- EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(1):24-9.