บทความพิเศษ

การอบรมระยะสั้นด้านอิมมูโนเจเนติกปี 2006

ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330

บทความพิเศษนี้มีจุดประสงค์จะแนะนำให้ท่านผู้อ่านรู้จักกับกิจกรรมทางการศึกษาที่จัดขึ้นโดยสมาคมทางวิชาการเกี่ยวกับ Immunogenetics 3 แห่ง คือ The American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI) The European Federation for Immunogenetics (EFI) และ Australasian and South East Asian Tissue Typing Association (ASEATTA) ในชื่อว่า Summer School on Immunogenetics กิจกรรมนี้มีจุดประสงค์เพื่อสนับสนุนให้นักศึกษาระดับปริญญาโท ปริญญาเอก นักวิจัยรุ่นใหม่ บุคลากรในห้องปฏิบัติการ และแพทย์ จำนวนประมาณ 30 คนจากทั่วโลกมาเรียนรู้ร่วมกันจากผู้ทรงคุณวุฒิ นอกจากนี้ยังเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมทุกคนนำเสนอผลงานวิจัยของตนเองเพื่ออภิปรายร่วมกัน ซึ่งนอกจากจะเป็นการทบทวนความรู้และฝึกการนำเสนอในระดับนานาชาติแล้วยังก่อให้เกิดประโยชน์ต่องานวิจัยนั้นๆ จากการอภิปรายและแลกเปลี่ยนองค์ความรู้ร่วมกันและเป็นโอกาสอันดีที่จะก่อให้เกิดความร่วมมือกันของนักวิจัยที่มีความสนใจเหมือนกันอีกด้วย กิจกรรมนี้จัดครั้งแรกที่ประเทศสเปน ครั้งที่สองที่ประเทศเมกซิโก โดยจัดร่วมกับการประชุมประจำปีของแต่ละสมาคม สำหรับครั้งที่สามจัดขึ้นที่ประเทศไทยในระหว่างวันที่ 17-20 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549 ที่โรงแรมสวนดุสิต กรุงเทพมหานคร ช่วงก่อนการประชุมประจำปีครั้งที่ 30 ของสมาคม ASEATTA ซึ่งประเทศไทยเป็นเจ้าภาพจัดที่จังหวัดเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 22-24 พฤศจิกายน พ.ศ. 2549 โดยมีผู้เข้าร่วมอบรมใน Summer School on Immunogenetics ครั้งนี้จำนวน 35 คน จาก 17 ประเทศ ในจำนวนนี้เป็นโอกาสอันดีสำหรับนักศึกษาและนักวิจัยของประเทศไทยจำนวนถึง 14 คน โดยผู้เข้าร่วมอบรมและอาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิร่วมกิจกรรมทั้งทางด้านวิชาการและสันทนาการร่วมกันตลอดเวลา 4 วันเต็ม ในฐานะที่ข้าพเจ้าได้รับเกียรติให้เป็นผู้ประสานงานจัด Summer School และร่วมเป็นหนึ่งในทีมคณาจารย์ในครั้งนี้จึงขอถือโอกาสนี้สรุปเนื้อหาที่น่าสนใจจากกิจกรรมที่ผ่านมานี้เพื่อเป็นการเปิดโอกาสในท่านผู้อ่านได้รับประโยชน์ร่วมกับผู้เข้าร่วมอบรมทั้ง 35 คน (รูปที่ 1)

รูปที่ 1

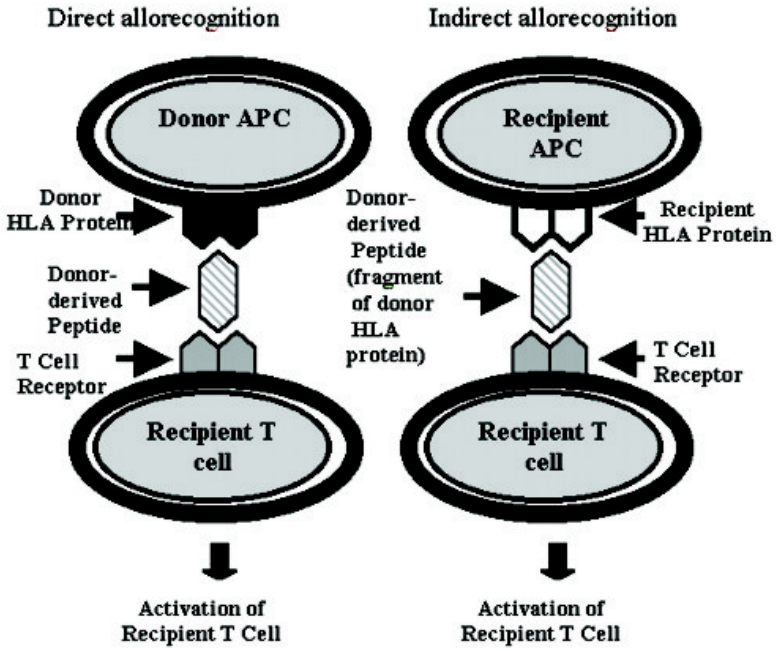
หัวข้อเรื่องที่ครอบคลุมเริ่มจากการทบทวนความรู้พื้นฐานของระบบ HLA (Overview of the HLA system) ทั้งเรื่องยีน วิวัฒนาการ ลักษณะโครงสร้างของโปรตีนทั้งส่วนที่จับกับเปปไทด์และที่จับกับ T cell receptor หน้าที่ต่างๆ ของทั้ง classical HLA และ non-

ได้รับต้นฉบับ 30 สิงหาคม 2550 ให้ลงตีพิมพ์ 2 ตุลาคม 2550
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

classical HLA molecules โดย Prof. Carolyn Hurley และ รศ.พญ.ดร.ณัฏฐิยา หิรัญกาญจน์ การทบทวนความรู้และความก้าวหน้าเรื่องการย่อยและนำเสนอแอนติเจน (Antigen Procession and Presentation) โดย Assoc. Prof. Brian Tait ตามด้วยการบรรยายและอภิปรายเรื่องความสำคัญของยีนในระบบ HLA ในโรคต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองและโรคติดเชื้อบางชนิด (Disease Predisposing genes in the HLA complex: Genes involved and their possible mechanisms) โดย Prof. Erik Thorsby Assoc. Prof. Brian Tait บรรยายถึงเทคนิคต่างๆ ที่ใช้ในการศึกษาระดับการแสดงออกของ HLA ในเนื้อมะเร็งซึ่งมีความจำเป็นอย่างมากต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อมะเร็ง (Loss of HLA expression in human cancer) นอกจากระบบ HLA ยีนของระบบภูมิคุ้มกันอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งมีความซับซ้อนและมีบทบาทสำคัญต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันไม่แพ้ระบบ HLA นั่นคือยีนของ NK receptors ซึ่งก็ได้ผู้เชี่ยวชาญคือ Prof. Frank Christiansen และ ผศ.ดร.ชาญวิทย์ ลีลายุวัฒน์ มาบรรยายในหัวข้อ NK and KIR สำหรับสองเรื่องสุดท้ายซึ่งข้าพเจ้าได้สรุปเนื้อหาที่น่าสนใจบางส่วนไว้ในบทความนี้คือ การปลูกถ่ายอวัยวะ (Solid organ transplantation) บรรยายโดย Prof. Frans Claas และ Prof.Peter Nickerson และ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด Hematopoietic stem cell transplantation) บรรยายโดย Prof. Frans Claas และ Prof. Carolyn Hurley

บทบาทของ HLA ในการปลูกถ่ายอวัยวะ (Solid organ transplantation)

กลุ่มผู้ป่วยที่มีอวัยวะพิการแต่กำเนิดหรือมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อและไม่สามารถให้การรักษาเยียวยาได้เนื่องจากอวัยวะนั้นหมดสภาพที่จะทำหน้าที่ การปลูกถ่ายอวัยวะ (Solid organ transplantation) จึงเป็นหนทางสุดท้ายที่แพทย์จะช่วยเหลือให้ผู้ป่วยมีโอกาสดำรงชีวิตอย่างปกติ Major Histocompatibiligy Complex (MHC) คือ บริเวณที่เป็นที่ตั้งของกลุ่มยีนที่ถูกค้นพบครั้งแรกจากการทดลองในหนูว่ามีความสำคัญมากในการกำหนดการตอบรับ หรือ การสลัดกราฟท์ โดยพบว่าเกิดจากคุณสมบัติของ classical MHC หรือ MHC antigen ซึ่งเป็นโมเลกุลสำคัญที่สร้างจากยีนบน MHC โมเลกุลเหล่านี้จะแสดงออกบนพื้นผิวเซลล์ (cell surface molecule) ซึ่งมีชื่อเรียกแตกต่างกันตาม species ซึ่งในคนเรียกว่า Human Leucocyte Antigen หรือ HLA เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าถ้า Human Leukocyte Antigen (HLA)ไม่ตรงกันจะทำให้เกิดการสลัดกราฟท์ (graft rejection) และการค้นหาผู้บริจาคที่มี HLA ที่เข้ากันได้กับผู้รับบริจาค ที่ไม่ใช่ญาติพี่น้อง (unrelated donor) ทำได้ค่อนข้างยากและต้องการความร่วมมือในระดับนานาชาติในการรวบรวมผู้บริจาคจำนวนมาก การที่กราฟท์กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดที (T cell) ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะมักเกิดการกระตุ้นจาก dendritic cell ของผู้บริจาคที่อยู่ในกราฟท์ (dornor MHC antigen) เป็นตัวไปกระตุ้น T cell ของผู้รับบริจาคที่มีความจำเพาะและรับรู้ allogeneic MHC molecule ของผู้รับบริจาค เนื่องจาก allogeneic responses เป็นผลจากปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (immunologic cross-reaction) กล่าวคือ allogeneic MHC molecules ซึ่งมี peptide จาก allogeneic cells มีโครงสร้างคล้ายกับ self MHC molecule ที่นำเสนอ peptides แปลกปลอม จึงเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่มได้ ยิ่งไปกว่านั้น T cell clones หลายๆ clones ที่จับกับ peptides แปลกปลอมต่างชนิดซึ่งนำเสนอบน self MHC ชนิดเดียวกัน สามารถมองเห็น allogeneic MHC molecule อันเดียวกันได้ จึงทำให้เกิด allogeneic T cell reaction ที่รุนแรงได้ เราเรียกการรับรู้แบบนี้ว่า direct allorecognition อันจะนำไปสู่การกระตุ้นให้เกิด acute rejection ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของความล้มเหลวในการปลูกถ่ายอวัยวะโดยใช้เวลาหลายวันหรือเป็นสัปดาห์หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ในช่วง 3-4



รูปที่ 2

เดือนต่อมา dendritic cell ของผู้รับบริจาคเองจะเคลื่อนที่เข้าไปในอวัยวะที่ได้รับปลูกถ่าย เซลล์จากกราฟท์จะถูกจับกินและผ่านขบวนการ processing พร้อมนำเสนอส่วนของ peptide จาก allogeneic MHC antigen บน self MHC molecule (recipient MHC molecule/dornor MHC peptides) บนผิวของ recipient antigen presenting cell (APC) และกระตุ้น alloreactive T cells ให้ทำลายกราฟท์ เราเรียกการรับรู้วิธีนี้ว่าเรียกว่า Indirect allorecognition และนำไปสู่การกระตุ้นให้เกิด chronic rejection ซึ่งเกิดขึ้นช้าและไม่รุนแรงเท่ากับ acute rejection โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงทีละเล็กทีละน้อยเกิดภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ 6 เดือนถึง 1 ปี (รูปที่ 2)

ถ้าดูผลของชนิด MHC ต่อการเกิดการสลัดกราฟท์ พบว่าการเข้ากันได้ของ ทั้ง MHC class I และ II มีความสำคัญมากในช่วงต้น (ก่อน 4 เดือน) เป็นผลเนื่องมาจาก MHC class II ที่แสดงออกบนผิวของ dendritic cell หรือ APC อื่นจากผู้บริจาค แต่ในระยะหลัง (หลัง 4 เดือน) APC บนกราฟ์จากผู้บริจาคหายไปหมดและถูกแทนที่โดยเซลล์จากผู้รับบริจาค มีแต่ผลจาก MHC class I ที่แสดงออกในกราฟท์เท่านั้น ดังนั้น CD8+ T cell จากผู้รับบริจาคจะรับรู้ class I alloantigen ที่อยู่บนกราฟท์ นำไปสู่การเกิด CTL-mediated killing

ปัญหาที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ ผู้ป่วยที่มีประวัติเคย sensitized ด้วย foreign HLA มาก่อนจากการได้รับเลือด การตั้งครรภ์ หรือเคยปลูกถ่ายอวัยวะมาก่อน ดังนั้นในเลือดของผู้ป่วยเหล่านี้จึงอาจมี antibody ต่อ foreign HLA antigen ซึ่งถ้าตรงกับชนิดของ HLA บนกราฟท์จะก่อให้เกิดการสลัดกราฟท์อย่างรุนแรงที่เรียกว่า Hyperacute rejection ซึ่งไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยากดภูมิใดๆ ในปัจจุบัน ตามปกติเราจะตรวจ HLA crossmatching วิธีมาตรฐานที่ใช้คือ complement dependent lymphocytotoxicity assay โดยใช้เม็ดเลือดขาวจากผู้บริจาคเป็น target cell แต่บางครั้งผล positive crossmatching อาจเกิดจาก antibody

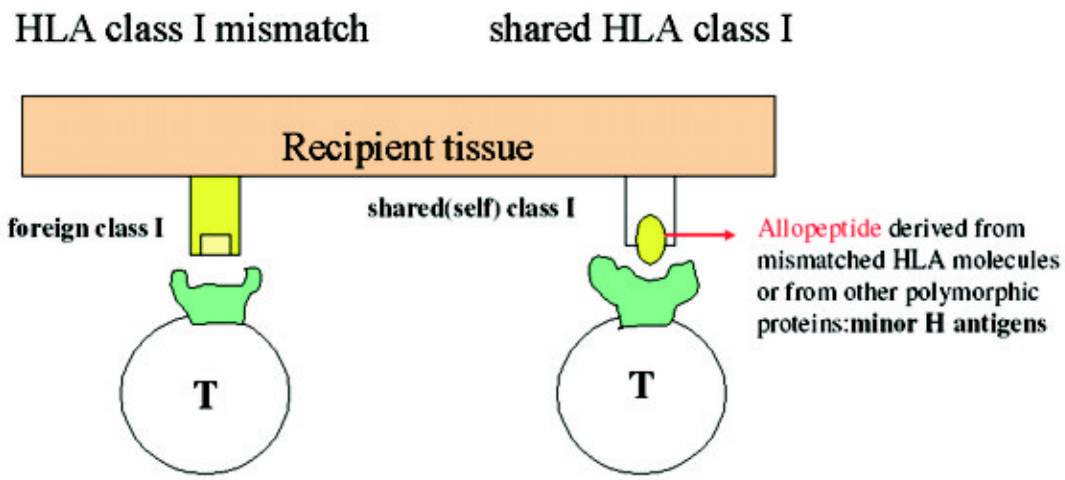
ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ anti-HLA ก็เป็นไปได้ ขณะเดียวกันก็ต้องคำนึงถึงหลักความจริงที่ว่าเราไม่ได้ทำการปลูกถ่ายเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ใช้ในการตรวจ crossmatching แต่เราจะทำการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งผล positive crossmatching อาจเป็นปฏิกิริยาต่อแอนติเจนบนเม็ดเลือดขาวไม่ใช่แอนติเจนบนไต ดังนั้นเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วยวิธีที่ดีที่สุดเมื่อพบ positive crossmatching คือต้องหาว่า antibody นั้นจำเพาะต่อแอนติเจนใด นอกจากนี้ crossmatching ยังมีปัญหาอื่นๆที่ยังเป็นข้อถกเถียงกันได้แก่ ในกรณีที่ผลเป็น negative crossmatching แต่เมื่อทำการปลูกถ่ายไตแล้วอาจเกิด Hyperacute rejection ได้สาเหตุอาจเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ 1) วิธี standard มักจะไม่ค่อยมีความไวพอ (sensitivity) เมื่อเทียบกับวิธี flow cytometry ที่สามารถตรวจหา IgG HLA antibody ที่มี low titer ได้ ซึ่งอาจก่อให้เกิด Hyperacute rejection ขึ้นได้ 2) ห้องปฏิบัติการ tissue typing นิยมกำจัด irrelevant antibody ที่เป็น IgM ซึ่งมักมี low affinity ซึ่งเชื่อว่าไม่มีความสำคัญ อย่างไรก็ตามมีหลักฐานว่า IgM ก็สามารถทำให้เกิด Alloreactivity ได้เช่นกันดังนั้นข้อปฏิบัติดังกล่าวอาจจะทำให้เกิด false negative นำไปสู่ alloreactive rejection หลังการปลูกถ่ายอวัยวะได้

ในกรณีของผู้ป่วยในระหว่างรออวัยวะที่ตรวจพบว่ามี anti-HLA antibody เป็นจำนวนมาก (highly sensitized patients) การแก้ปัญหาโดยการกำจัด antibody ทำได้หลายวิธี เช่น plasmapheresis, immunoadsorption, intravenous immunoglobulin (IVIG), anti-CD20 antibody เป็นต้น อย่างไรก็ตามวิธีแก้ปัญหาที่น่าสนใจซึ่งใช้ในแถบยุโรปคือการค้นหา acceptable HLA mismatch โดยการหาว่าผู้ป่วยไม่มี antibody ต่อแอนติเจนอะไรบ้าง เป็นที่น่าสนใจมากว่าผู้ป่วยกลุ่ม highly sensitized มักไม่สร้างแอนติบอดีต่อ non-inherited maternal HLA antigen (NIMA) เชื่อว่าเป็นผลเนื่องจากลูกถูกชักนำให้เกิด tolerance ต่อเลือดของแม่ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เพื่อความสะดวกและรวดเร็วปัจจุบันได้นำโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาช่วยในการค้นหา acceptable HLA mismatch ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มโอกาสให้กับผู้รับบริจาคอวัยวะที่มี anti-HLA antibody เป็นจำนวนมากได้

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (Hematopoietic stem cell transplantation)

ใช้ในการรักษาโรคต่างๆ หลายโรค ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรคธัลลัสซีเมีย และโรค primary immunodeficiency เป็นต้น ในขณะเดียวกันการปลูกถ่าย stem cell ก็เป็นการที่ผู้รับบริจาคจะได้รับระบบภูมิคุ้มกันจากผู้บริจาคอันอาจจะนำไปสู่ภาวะที่เรียกว่า graft versus host disease (GVHD) กล่าวคือ immunocompetent cell โดยเฉพาะอย่างยิ่ง $CD8^+$ T cell ของผู้ให้จะรับรู้ว่าผู้รับมีระบบพันธุกรรมที่แตกต่างกัน แล้วกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันแบบ cell-mediated immune response (CMI) ต่อเซลล์และเนื้อเยื่อในหลายๆ ระบบของร่างกายของผู้รับบริจาค ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ตรงข้ามกับที่เกิดในการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆ สำหรับแอนติเจนหลักที่กระตุ้นให้เกิด GVHD คือ mismatched HLA class I antigen และ minor transplantation antigen (แอนติเจนอื่นนอกเหนือจาก HLA ที่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ให้กับผู้รับ ส่วนใหญ่จะเป็น polymorphic self peptide ต่างๆ ที่จับอยู่บนโมเลกุลของ HLA เช่น H-Y antigen) โดย $CD8^+$ T cell จากผู้บริจาคจะรับรู้ alloantigen ได้สองกลไก คือ $CD8^+$ T cell ของผู้ให้รับรู้ mismatched HLA class I บนเนื้อเยื่อของผู้รับโดยตรง หรือ $CD8^+$ T cell ของผู้ให้รับรู้ allopeptide ที่ปล่อยออกมาจาก mismatched HLA molecule หรือ polymorphic peptide อื่นๆ เช่น minor histocompatibility antigen ที่ถูกนำเสนอบน shared HLA class I ของผู้รับ (รูปที่ 3)

นอกจาก GVHD ยังมีสาเหตุอื่นที่นำไปสู่ความ



รูปที่ 3

ล้มเหลวของการปลูกถ่าย stem cell ได้แก่ ภาวะ relapse ของโรค ภาวะการติดเชื้อ และการเกิด organ toxicity เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงในการเกิด allorecognition ทำได้หลายวิธีคือ 1) ทำการคัดเลือกผู้บริจาคที่มี HLA คล้ายกับของผู้รับเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด graft rejection และ GVHD 2) กำจัด mature immune cell ออกจากกราฟท์โดยเฉพาะ T cell เพื่อป้องกันไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ให้กลับมาทำลายเซลล์และเนื้อเยื่อของผู้รับดังที่กล่าวไปแล้วในGVHD 3) ทำการลด danger signal อันเกิดจากผลของไซโตไคน์ (cytokine) ที่เรียกว่าภาวะ cytokine storm 4) การลดการตอบสนองของ alloreactive cell ที่จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่าย stem cell แล้วโดยอาจใช้ยากดภูมิต้านทานต่างๆ

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้บริจาคที่มี matched HLA ภายในครอบครัวเดียวกันมีโอกาสประมาณร้อยละ 25 ดังนั้น unrelated HLA ของผู้บริจาคที่เข้ากันได้กับผู้รับจึงเป็นอีกทางเลือกที่สำคัญ นั่นหมายถึงว่าข้อมูล HLA frequency ของแต่ละกลุ่มประชากร รวมถึงจำนวนของผู้บริจาคจากทั่วทุกมุมโลกเป็นสิ่งสำคัญที่จะสามารถช่วยรักษาชีวิตของผู้ป่วยไว้ได้ ซึ่งพบว่าในปัจจุบันมากกว่าหนึ่งในสามของผู้บริจาคมาจากคนละประเทศกับผู้ป่วย

วิธีหนึ่งที่ใช้เพื่อเป็นการตรวจสอบว่า stem cell จากผู้ให้มีโอกาสจะชักนำให้เกิด GVHD ต่อผู้รับหรือไม่ใช้วิธีที่เรียกว่า Cytotoxic T lymphocyte precursor frequency assay (CTLpf) ซึ่งจะทำการเลี้ยง peripheral blood mononuclear cell (PBMC) ของผู้รับบริจาคร่วมกับ PBMC ของผู้บริจาค หรือ third-party spleen cell เพื่อดูว่า $CD8^+$ T cell จากผู้บริจาคมีความสามารถในการฆ่าเซลล์จากผู้รับบริจาคมากน้อยเพียงใด ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่าง negative CTLp ในภาวะ *in vitro* กับ low reactivity ในภาวะ *in vivo* จากความสัมพันธ์ระหว่าง CTLpf กับ patient survival ที่มี mismatched HLA class I เพียงตำแหน่งเดียวพบว่า CTL negative มีเปอร์เซ็นต์ของการอยู่รอดร้อยละ 60 หลังการปลูกถ่าย stem cell สำหรับโรค chronic GVH พบได้ประมาณร้อยละ 25-45 ของผู้ป่วยที่ปรากฏอาการภายหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกเกิน 6 เดือนไปแล้ว มักพบได้บ่อยในผู้สูงอายุและเคยเป็นโรค acute GVHD มาก่อน อาการมักคล้ายกับ collagen-vascular หรือ autoimmune disorder ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะ severe immune deficiency และเกิดอาการติดเชื้ออย่างรุนแรงตามมาอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ อย่างไรก็ตามการตรวจนี้มีความยุ่งยากมากและยังไม่สามารถใช้ทั่วไปใน

ห้องปฏิบัติการ tissue typing ในการตรวจเพื่อดูความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อนั้นนิยมตรวจแอนติเจนของ HLA-A, HLA-B, HLA-C และ HLA-DRB1 เป็นหลัก เนื่องจากเป็นชนิดที่มีปริมาณแสดงออกบนผิวเซลล์จำนวนมากและมีความเป็นแอนติเจนสูงกว่าชนิดอื่นๆ ในปัจจุบันมีความพยายามอย่างมากในการค้นหา acceptable mismatch HLA ซึ่งจะเป็นตัวกำหนดการอยู่รอดของผู้รับบริจาคผ่านโปรแกรมคอมพิวเตอร์ อย่างไรก็ตามโปรแกรมนี้ยังไม่สามารถทำนายได้ดีพอยังต้องอาศัยการตรวจ CTLpf ดังกล่าวไว้ข้างต้นแต่ก็มีจุดที่น่าสนใจว่าถ้ามีความแตกต่างของ amino acid มากๆ ของ allogeneic HLA ระหว่างผู้บริจาคและผู้รับบริจาค Mismatched HLA antigen นั้นมักจะไม่ถูกรับรู้และไม่มีการกระตุ้นให้เกิดตอบสนองผ่านทาง CTL หลังจากการปลูกถ่าย stem cell ซึ่งข้อสังเกตนี้อาจเปลี่ยนวิธีการคัดเลือกผู้บริจาคในอนาคตก็เป็นได้

ท้ายสุดนี้ข้าพเจ้าขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เข้าร่วมอบรม และทีมงานทุกคนที่ทำให้การอบรมระยะสั้น Summer School on Immunogenetics ครั้งที่ 3 ที่ประเทศไทยครั้งนี้ประสบความสำเร็จอย่างดียิ่งพร้อมกับขอประชาสัมพันธ์ให้ผู้ที่สนใจทราบว่ากิจกรรมทางวิชาการที่น่าสนใจนี้จะจัดเป็นประจำทุกปี สำหรับ Summer School on Immunogenetics ครั้งที่ 4 จัดที่ประเทศฮังการีร่วมกับการประชุมประจำปีของ EFI ในระหว่างวันที่ 6-9 กันยายน พ.ศ. 2550 ผู้ที่สนใจสามารถติดตามข่าวได้จาก webpage ของ ASEATTA (http://www.aseatta.org.au)

เอกสารอ้างอิง

1. *Bray RA, Nickerson PW, Kerman RH, Gebel HM. Evolution of HLA antibody detection: technology emulating biology. Immunologic research. 2004;29: 41-54.*
2. *Claas FH, Roelen DL, Mulder A, Doxiadis, II, Oudshoorn M, Heemskerk M. Differential immunogenicity of HLA class I alloantigens for the humoral versus the cellular immune response: "towards tailor-made HLA mismatching". Human immunology. 2006;67:424-9.*
3. *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; 78:190-3.*
4. *Dankers MK, Heemskerk MB, Duquesnoy RJ, Doxiadis II, Oudshoorn M, Roelen DL, et al. HLAM atchmaker algorithm is not a suitable tool to predict the alloreactive cytotoxic T-lymphocyte response in vitro. Transplantation. 2004;78:165-7.*
5. *Doxiadis, II, Duquesnoy RJ, Claas FH. Extending options for highly sensitized patients to receive a suitable kidney graft. Current opinion in immunology. 2005;17:536-40.*
6. *Middleton D, Christiansen FT. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on KIR receptors and their applications. Tissue antigens. 2007;69(Suppl 1):85-7.*
7. *Roelen DL, Stobbe I, Young NT, van Bree SP, Doxiadis, II, Oudshoorn M, et al. Permissible and immunogenic HLA-A mismatches: cytotoxic T-cell precursor frequencies reflect graft survival data. Human immunology. 2001;62:661-7.*
8. *Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina MA, Noreen HJ, et al. HLA dictionary 2004: summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. Human immunology. 2005;66:170-210.*
9. *Smits JM, Claas FH, van Houwelingen HC, Persijn GG. Do noninherited maternal antigens (NIMA) enhance renal graft survival? Transpl Int. 1998;11: 82-8.*
10. *Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, Colvin RB, Jordan S, Kobashigawa J, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. Am J Transplant 2004;4:1033-41.*