

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Grupo pediátrico

Mireia Aguirre

Angel Alonso

Yolanda Calzada

Julia Fijo

Santiago Mendizábal

Javier Martín Benlloch

Ramon Vilalta

•Objetivo

Evaluar los aspectos clínicos, anatomopatológicos e inmunológicos del **rechazo humoral** en trasplante renal **en pediatría** y especialmente su repercusión sobre la función del injerto y su supervivencia.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

• **Incidencia de la aparición de anticuerpos anti HLA y otros en población pediátrica trasplantada**

- Los **escasos estudios prospectivos** en edad pediátrica demuestran la **aparición de anticuerpos “de novo” durante los dos primeros años de trasplante en el 24 % de los pacientes** trasplantados renales previamente no sensibilizados entre los dos y veintiún años de edad.
- A los **2 años se detecta anticuerpos de novo DSA en un 10 % de pacientes** , aumentando en los años posteriores hasta un **30% a los 10 años.**
- La presencia de anticuerpos “de novo” se asocia con un incremento significativo del riesgo de rechazo agudo y crónico y pérdida acelerada de la función renal
- **Hay impacto histológico subclínico hasta en al menos un 33% de ellos**
- La determinación seriada de anticuerpos después del trasplante podría guiar la individualización del tratamiento inmunosupresor.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

• **Monitorización de la respuesta humoral en trasplante renal pediátrico**

- **Los estudios de anticuerpos en fase sólida** y en especial la tecnología Luminex ® que detecta anticuerpos anti HLA mediante señales de inmunofluorescencia MFI: “ *Mean fluorescence intensity*” se han consolidado como marcadores de progresión de daño renal mediante la detección y seguimiento de dichos anticuerpos.
- La posibilidad de determinar la **capacidad de fijación del complemento (C1q y C3d)**, y la **determinación de las subclases de IgG**, pueden aportar una información pronóstica añadida.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Importancia de la fijación de C3d

Couchonnal Transpl Immunol 2017

Sicard J Am Soc Nephrol. 2015

Alta significación en la fijación de C1q

Vigletti Kidney International 2018

Utilidad parecida entre C3d y C1q

Kim Pediatr Nephrol 2018

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- **AMR subclínico:** Ninguna o leve disfunción renal, con lesiones histológicas agudas (glomerulitis y capilaritis peritubular) y crónicas (glomerulopatía del Tx, ATFI y arteriosclerosis) y presencia de DSA. Pobre pronóstico al año.
- **AMR y C4d:** tres posibles estados:
 - 1) C4d- / MI- (inflamación microvascular g+ptc > 2.) C4d- /MI+ 3) C4D+ / MI+ : focal o difuso
 - Aumento de creatinina y mayor riesgo de rechazo crónico mediado por Ac a partir de la categoría 2. Falta de sensibilidad del C4d como medida del daño. Su positividad es marcador de severidad.
- **AMR con lesión vascular (arteritis de la íntima v1,1,v2):** las lesiones vasculares son el más potente factor pronóstico de estos rechazos (ahora incluidos en C. Banff)
 - Rechazo Vascular mediado por células T
 - Rechazo vascular mediado por Ac: endarteritis asociada con DSA circulantes (el de más pobre supervivencia del injerto)
 - Rechazo vascular mediado por células T sin vasculitis.

• Factores de riesgo de rechazo humoral agudo

- Los más fuertes **predictores de daño renal** son:
 - Incompatibilidad HLA, especialmente de clase II
 - Aparición de DSA “ de novo”
 - Minimización CNI
 - Cambio de CNI (eliminación de CNI) a inhibidor de mTOR
 - **Mala adherencia terapéutica**

•Factores de riesgo de rechazo humoral crónico

- Los pacientes con rechazo crónico humoral presentan una peor supervivencia del injerto, especialmente si la tinción de C4d es positiva en biopsia
- El hallazgo de un rechazo agudo mediado por anticuerpos en la biopsia de protocolo se relaciona con la aparición posterior de lesiones de rechazo crónico humoral, que a su vez condiciona una peor supervivencia del injerto renal.
- Puede coexistir con un rechazo mediado por células T.
- El pronóstico de cAMR es malo para la supervivencia a medio plazo incluso bajo los protocolos inmunosupresores actuales.
- Las características histológicas que se asocian con peor evolución pronóstico son la presencia de:
 - Dobles contornos glomerulares
 - Depósitos de C4d, especialmente en capilares peri-tubulares
 - Inflamación asociada a IF/TA
 - Capilaritis peri-tubular
 - Engrosamiento hialino arteriolar

• **Repercusión histológica de la presencia de anticuerpos en población pediátrica trasplantada renal**

- Estudios que incluyen biopsia renal a los 0, 6, 12 y 24 meses post-trasplante muestran un incremento de los scores histológicos de progresión en niños con anticuerpos anti-HLA.
- El hallazgo de i-IF/TA según la clasificación internacional de Banff 2017 puede ser la consecuencia histológica de la activación aloinmune tanto de las células T como de las células B .
- **La primer etapa del daño renal es la inflamación**, antes que la fibrosis y atrofia de tal forma que:
 - IF/TA aislada, en general, no representa disminución en supervivencia del injerto
 - IF/TA asociada a inflamación o rechazo humoral constituyen riesgo importante de fracaso renal

• **Inmunosupresión basal y AMR**

• **Esteroides**

- Minimización y retirada:

- Los protocolos libres de esteroides en pacientes de bajo riesgo inmunológico no parecen influir en la aparición de DSA post-trasplante

• **Tacrolimus**

- Los protocolos de minimización y retirada de Tacrolimus se asocian con riesgo de rechazo humoral, de pérdida de la función renal y pérdida del injerto

• **Micofenolato mofetil**

- Existen pocos estudios que asocian la reducción de Micofenolato con la aparición de rechazo agudo humoral
- Se aconseja no ajustar dosis por niveles plasmáticos

• **MTOR inhibidores**

- La sustitución de un CNI por un mTOR inhibidor se asocia a la aparición de DSA, aAMR y cAMR.

• **Belatacept**

- Aunque la administración de Belatacept asegura el tratamiento en no adherentes; no existen estudios amplios en niños comparativos que aseguren que es mejor opción terapéutica en no cumplidores. El riesgo de infección por VEB dificulta su utilización en niños

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

Estrategias terapéuticas

- Evidencia limitada ante escasos estudios a nivel infantil
- El tratamiento del rechazo agudo humoral tiene como objetivos:
 - Eliminación de anticuerpos circulantes (plasmaféresis o inmunoabsorción)
 - Regulación de la respuesta inmune (inmuglobulinas a altas dosis: Hasta un total de 2g/Kg)
 - Diminución de la respuesta inflamatoria (corticoterapia)
 - Inhibición de la respuesta humoral (Rituximab)
- Hay estudios pediátricos donde parece que el tratamiento de rechazo humoral crónico con rituximab + Inmunoglobulinas EV puede reducir o estabilizar significativamente la pérdida progresiva del injerto (a corto plazo).
- Se han utilizado otros fármacos en pacientes resistentes a las estrategias habituales, aunque suponen un número reducido de casos
 - Eculizumab
 - Timoglobulina
 - Bortezomib

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

•Medidas preventivas

- Es fundamental realizar un **exhaustivo estudio de la compatibilidad**, especialmente en niños por la inevitable necesidad de trasplantes sucesivos.
 - La selección de un donante con la máxima compatibilidad HLA puede marcar el pronóstico y la evolución, por lo el tipaje HLA de alta resolución y la investigación de los epítomos y eplets es de máxima importancia.
 - **Estudio de gene transcriprs (microscopio molecular)**
 - En términos de eficiencia, el **trasplante renal de donante vivo** es la mejor opción terapéutica para el paciente pediátrico con insuficiencia renal terminal.
 - Cuando no es posible la donación de vivo, la **priorización del trasplante pediátrico ayuda a mejorar esta compatibilidad HLA.**
- Las **acciones preventivas** del rechazo humoral crónico y la inflamación subyacente deben ir dirigidas a:
 - Utilizar la inmunosupresión adecuada
 - Evitar la minimización del CNI
 - **Detectar y prevenir la falta de adherencia terapéutica**
 - La biopsia renal sigue siendo esencial en el diagnóstico y manejo del rechazo humoral crónico
- La supresión de esteroides no parecen influir en la presencia de lesiones de inflamación

-

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Conclusiones :

El rechazo humoral constituye una de las causas más frecuentes de pérdida de función del injerto en Pediatría, aunque no hay estudios de incidencia.

El estudio exhaustivo del donante , tanto de cadáver como de vivo puede mejorar la compatibilidad, porque para una esperanza de vida normal, un niño va a recibir varios trasplantes a lo largo de su vida.

Necesidad de explorar la alta resolución con determinaciones de antígenos y alelos para mejorar los

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Selección de Receptores > Selección

XMV Código Receptor: 34690 con 34690D1

#	Fecha	Antígeno Aislado
1	06/09/2018	A*02:01+ , A*02:02+ , A*02:03+ , A*02:05+ , B*15:12+ , DQB1*03:01+ , DQB1*03:02+ , DQB1*03:03+ , DRB1*04:01+ , DRB1*04:02+ , DRB1*04:03+ , DRB1*04:04+ , DRB1*04:05+ , A*32:01- , B*15:01- , B*15:02- , B*15:03- , B*15:13- , B*15:16- , B*15:18- , B*40:01- , B*40:02- , B*46:01- , B*48:01- , C*02:02- , C*03:03- , C*03:04- , DQB1*05:01- , DQB1*05:02- , DQB1*05:03- , DRB1*15:01- , DRB1*15:02- , DRB1*15:03- , DRB1*16:01- , DRB1*16:02-
2	09/05/2018	A*02:01+ , A*02:02+ , A*02:03+ , A*02:05+ , B*15:12+ , DQB1*03:01+ , DQB1*03:02+ , DQB1*03:03+ , A*32:01- , B*15:01- , B*15:02- , B*15:03- , B*15:13- , B*15:16- , B*15:18- , B*40:01- , B*40:02- , B*46:01- , B*48:01- , C*02:02- , C*03:03- , C*03:04- , DQB1*05:01- , DQB1*05:02- , DQB1*05:03- , DRB1*04:01- , DRB1*04:02- , DRB1*04:03- , DRB1*04:04- , DRB1*04:05- , DRB1*15:01- , DRB1*15:02- , DRB1*15:03- , DRB1*16:01- , DRB1*16:02-
3	09/02/2018	A*02:01+ , A*02:02+ , A*02:03+ , A*02:05+ , B*15:01+ , B*15:12+ , B*15:16+ , C*03:04+ , DQB1*03:01+ , DQB1*03:02+ , DQB1*03:03+ , DRB1*04:01+ , DRB1*04:02+ , DRB1*04:03+ , DRB1*04:04+ , DRB1*04:05+ , A*32:01- , B*15:02- , B*15:03- , B*15:13- , B*15:18- , B*40:01- , B*40:02- , B*46:01- , B*48:01- , C*02:02- , C*03:03- , DQB1*05:01- , DQB1*05:02- , DQB1*05:03- , DRB1*15:01- , DRB1*15:02- , DRB1*15:03- , DRB1*16:01- , DRB1*16:02-

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Utilidad de Gammaglob ev , Rituximab y PMF en caso de detección de DSA:

Mejor evolución

Es un trabajo observacional y retrospectivo comparando dos tipos de tratamiento utilizados durante dos periodos consecutivos, en el que participan otros posibles factores de confusión: por ejemplo la inducción con Timoglobulina en todos los pacientes del grupo 2 frente al 1.

No obstante, los resultados observados podrían no estar alterados por estos factores, ya que no se refieren al efecto de una única droga o tratamiento, sino al efecto final de un protocolo basado en una combinación de ellos.

Calidad de la evidencia: BAJA / MODERADA

Loupy Transplantation 2010 25 J Fijo



Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Induccion con depletor linfocitario:

El riesgo de RA fue un 1.5 inferior en pacientes Afro Am tratados con depletores de linfocitos que en tratados con antagonistas de IL2 .

(NO DIFERENCIA EN POBLACIÓN NO AA)

Se encuentra un mayor riesgo en pacientes femeninas AA

Menor riesgo de RA en edadead más tempranas en ambos grupos

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

El uso de **alemtuzumab** junto a terapia previa de desensibilización se asocia con la misma supervivencia del paciente y el injerto que el uso de anti-IL2R en pacientes no sensibilizados.

Kim Transplantation 2017 36 Calzada

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

El objetivo del Tratamiento para todos los tipos de ABMR es:

- 1- la eliminación de anticuerpos de aloinjerto circulantes como primera línea, mediante plasmaféresis o inmunoadsorción,
- 2- la inmunomodulación con agotamiento de células B y/o T con Rituximab, Bortezomib, Alemtuzumab, esplenectomía,
- 3- inhibición de señalización celular con Belatacept o Abatacept e inhibición de complemento con inmunoglobulinas, eculizumab, inhibidor de C1q.
- 4 Lisis de inmunoglobulinas con IdeS

Ng Drugs 2015 11 Mendizabal

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Utilidad de Eculizumab

Buen resultado del tratamiento anti rechazo agudo por Ac con Eculizumab

No influencia del Eculizumab en los niveles de DSA circulantes.

El principal mecanismo patofisiológico del rechazo precoz mediado por anticuerpos es la presencia de altos niveles de DSA, que resultan de la activación local de la vía clásica del complemento-

Chehade Pediatrics 2015 26 J *Fijo*

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

En opinión de los autores, la terapia con **bortezomib** es un método eficaz y seguro para el rápido agotamiento de los títulos de DSA, aunque no siempre es efectivo para el tratamiento de la AMR en niños después del trasplante renal

Nguyen Pediatr Transplantation 2014 31 Mendizabal

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- Belatacept y alemtuzumab, tienen efectos secundarios , por lo que los antagonistas de los receptores de interleucina 2 siguen siendo los agentes más seguros para el trasplante renal pediátrico con riesgo standard.
- Los nuevos regímenes sin esteroides pueden mejorar crecimiento y no obstaculizar la supervivencia del injerto en un corto seguimiento, sin embargo, el resultado a largo plazo queda por determinar.
- Los inhibidores de mTOR, sirolimus y everolimus, son una opción prometedora para la inmunosupresión primaria con disminución de dosis de anticalcineurínicos, sin embargo están por demostrar resultados beneficiosos en la supervivencia del injerto a largo plazo.

Peruzzi World J Transpla 2014 12 M Aguirre

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- Biologics are used in transplantation to remove circulating antibodies and block their production, to reduce further exposure to toxic maintenance immunosuppressives, to treat recurrence of specific primary disease, and to treat severe rejection.
- Depending on indication, biologics may be used before and early and late after renal transplantation.
 - Clinically additive mechanisms of action promote a combination of these drugs in specific clinical situations, such as desensitization or humoral rejection.
 - Biologic targeting of receptors on different cells may enhance the risk of serious adverse events, despite specific prophylactic measure

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

CSA + Everolimus es seguro, bien tolerado y eficiente

Excelente supervivencia del paciente e injerto con

baja tasa de rechazo agudo con biopsias de protocolo incluidas, considerando que son de donante cadáver,

con una compatibilidad estandar.

Baja incidencia de DSA hasta los 3 años

No efectos indeseables

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

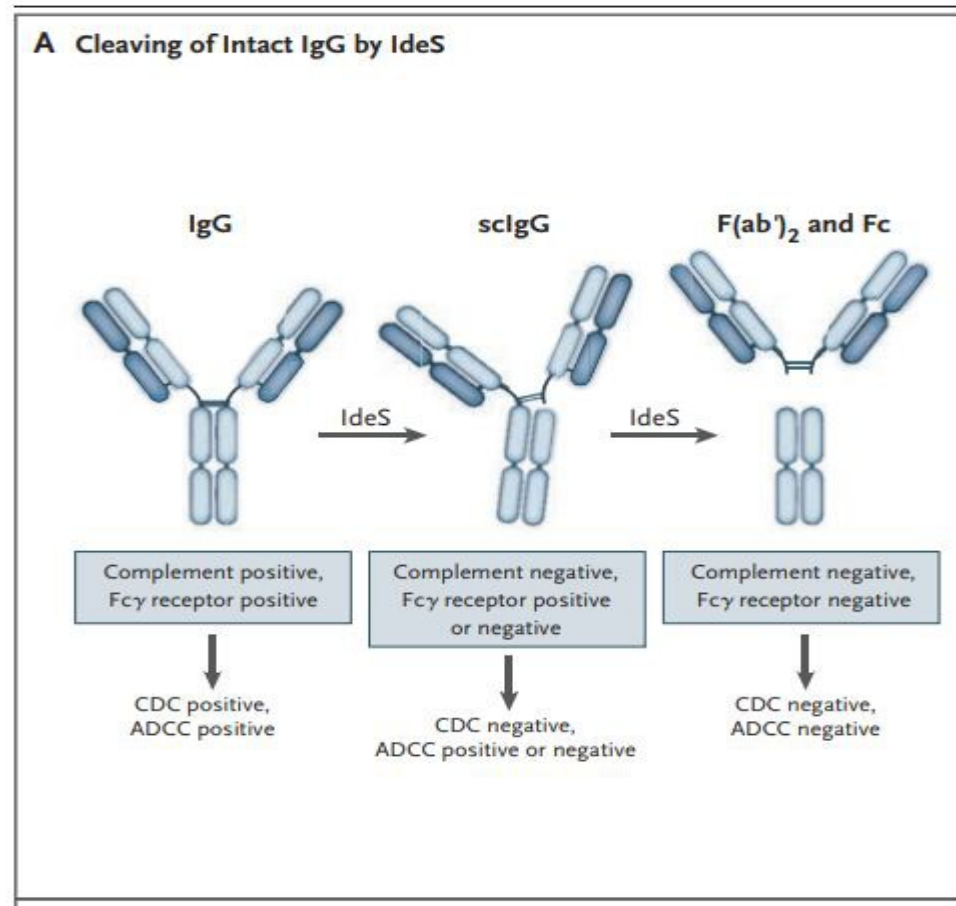
ORIGINAL ARTICLE

IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation

S.C. Jordan, T. Lorant, J. Choi, C. Kjellman, L. Winstedt, M. Bengtsson, X. Zhang, T. Eich, M. Toyoda, B.-M. Eriksson, S. Ge, A. Peng, S. Järnum, K.J. Wood, T. Lundgren, L. Wennberg, L. Bäckman, E. Larsson, R. Villicana, J. Kahwaji, S. Louie, A. Kang, M. Haas, C. Nast, A. Vo, and G. Tufveson

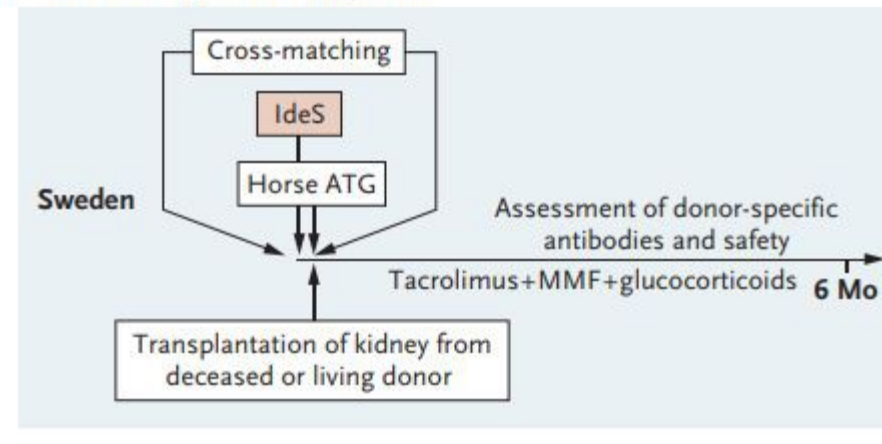
N ENGL J MED 377:5 NEJM.ORG AUGUST 3, 2017

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

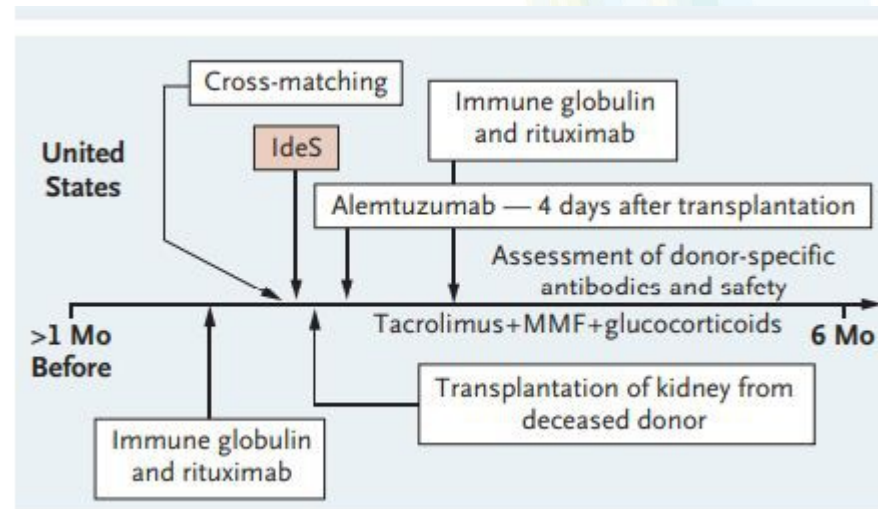


Rechazo mediado por anticuerpos 2018

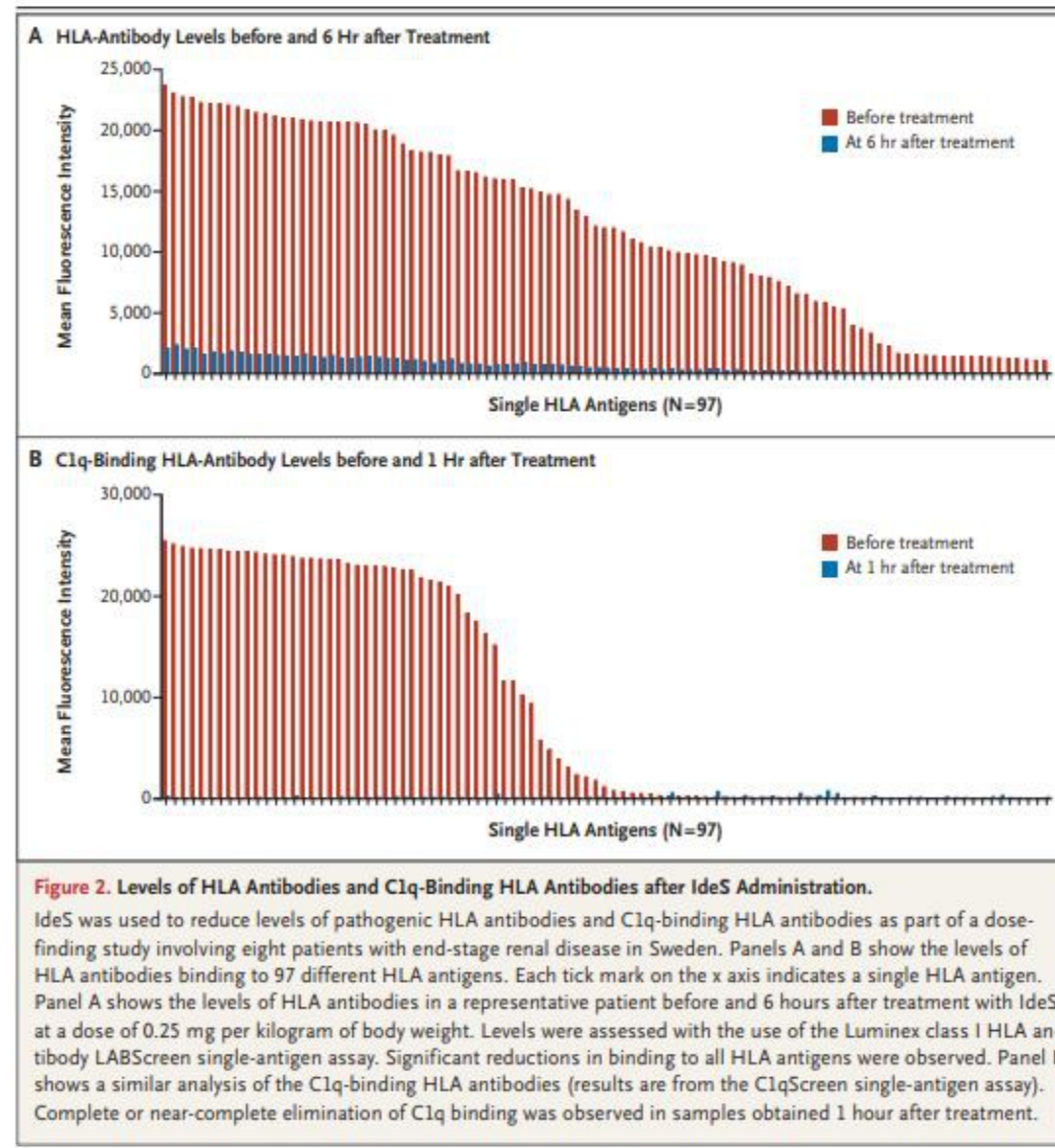
B Immunosuppressive Regimens



Rechazo mediado por anticuerpos 2018



Rechazo mediado por anticuerpos 2018



Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Jordan, Stan, M.D. <Stan.Jordan@cshs.org>

dl., 26 de nov. 17:39 (fa 15 horas)



per a jo ▾

Not yet. We are working hard to try to get FDA approval in the US, this should also follow in Europe. We hope early next year

•Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Sumario

La respuesta humoral en el alloreconocimiento

Aspectos diagnosticos del alloreconocimiento por anticuerpos

Impacto en el injerto

Estrategias terapéuticas

Estrategias de prevención.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Factores favorecedores de Rechazo Humoral en niños:

Niveles subterapéuticos de Tacro.

Reducción de dosis de MMF para llevarlo a niveles del rango de concentración tomados como terapéuticos (esto solo debe hacerse si el paciente tiene toxicidad atribuible al MMF).

No usar corticoides con su efecto protector sobre la producción de anticuerpos por las células B.

“Children receiving a SM regimen have a lower safety net and may benefit from more intensive monitoring of tacrolimus exposure. MMF dose modifications based on MPA trough determinations should be resisted in the setting of SM.”

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Existe una relación entre la detección de un rechazo subclínico y la severidad de la inflamación tubulointersticial en la biopsia por protocolo con el desarrollo de un rechazo crónico humoral

La presencia de un rechazo crónico humoral se relaciona con mayor riesgo de pérdida del injerto que la presencia de IF/TA

Early Subclinical Rejection as a Risk Factor for Late Chronic Humoral Rejection

Moreso F, Carrera M, Goma G, Hueso M, Sellares J, Martorell J, Grinyó JM, Serón

D.

Transplantation 2012 21 Y Calzada

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

La positividad en la biopsia de C4d se interpreta como un signo de alto riesgo inmunológico y se asocia con una peor sv del injerto, en especial en sujetos con tinción difusa.

La pérdida del injerto se asoció de forma significativa con el rechazo humoral tardío y la positividad de C4d.

The Impact of C4d Staining as a Humoral Injury Marker

M. Kara, Transplantation Proceedings, 44, 1694–1696 (2012) . 22 Mendizabal

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

El ATG podría ser útil en el repertorio para tratar el RCMA :

Podría inhibir las células B de memoria al suprimir la disponibilidad de las células T-helper antígeno-específicas.

El rituximab deplecciona las células B maduras pero es menos efectivo sobre las células B de memoria.

El efecto inmunológico de los dos agentes podría ser complementario para las células B y sus anticuerpos en pacientes con RMA

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Utilidad de Gammaglob ev , Rituximab y PMF en caso de detección de DSA:
Mejor evolución

Es un trabajo observacional y retrospectivo comparando dos tipos de tratamiento utilizados durante dos periodos consecutivos, en el que participan otros posibles factores de confusión: por ejemplo la inducción con Timoglobulina en todos los pacientes del grupo 2 frente al 1.

No obstante, los resultados observados podrían no estar alterados por estos factores, ya que no se refieren al efecto de una única droga o tratamiento, sino al efecto final de un protocolo basado en una combinación de ellos.

Calidad de la evidencia: BAJA / MODERADA

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- El RAH implica células T, B, formación de Ac y activación del complemento, su fijación condiciona depósito del producto final (C4d).
- El diagnóstico implica disfunción aguda, proteinuria, HTA, evidencia histológica (criterios Banff), con depósitos C4d y DSA+.
- Se reconoce no obstante la posibilidad de no presencia de C4D (RAH tipo 2) con un mecanismo del complemento con falta de C4d.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- Tratar un rechazo después de aumentar la creatinina supone intentar salvar un injerto ya dañado.
- Las biopsias de protocolo suponen diagnosticar rechazo subclínico, antes de aumentar creatinina.
- El diagnóstico temprano es difícil ; el descubrimiento de biomarcadores es fundamental.
- También existen diferencias genómicas en pacientes con trasplante DSA + que desarrollan rechazo frente a pacientes con trasplante DSA positivo que no lo hacen.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

La edad también afecta la formación de anticuerpos de novo.

“Los pacientes pediátricos son más propensos a formar anticuerpos de novo en los primeros 2 años de trasplante en comparación con los adultos que tienen una tasa de formación de anticuerpos de novo de 1 a 10 años, con una mayoría en el rango de 5-10 años”.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- La edad del receptor puede afectar el desarrollo de RAH.
- Los subconjuntos de células B cambian con la edad, lo que afecta el repertorio de células B y el nivel de producción de anticuerpos.
- Las células B pediátricas contiene más células naif que de memoria, mientras que los adultos tienen menos células B naif para responder a nuevos antígenos,
- Ello puede explicar la capacidad de algunos pacientes adultos para lograr tolerancia operacional.

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

- NUEVA BIBLIOGRAFIA

- Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss.

Sicard J Am Soc Nephrol. 2015

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Histología :

El rechazo vascular crónico está mediado en muchos casos por anticuerpos y en algunos por linfocitos T sin participación de anticuerpos.

El pronóstico se asocia al grado de afectación histológica.

Shizimu Nephrol Carlton 2015 22 M Aguirre

Rechazo mediado por anticuerpos 2018

Human leukocyte antigen (HLA)-DQ has emerged as the alloantibody most frequently associated with the generation of de novo donor-specific antibody (DSA), antibody-mediated-rejection, and unfavorable transplantation outcome.

The generation of HLA-DQ de novo DSA was interrogated in 40 transplant recipients who were immunologically naive before their failed transplantation. Eplet and epitope analyses were performed using HLAMatchmaker and Cn3D software.

Ten DQA and thirteen DQB eplets or eplet combinations were identified. All but one revealed an epitope footprint that includes both the DQ α and DQ β chains. Four examples are illustrated in detail, representing a range of different epitope landscapes. A disparity between antigen density and mean fluorescence intensity values for some alleles within an eplet group was noted, with mean fluorescence intensity values of the lowest fluorescence bead being one tenth of the highest fluorescence bead, despite the fact that the amount of antigen on these beads were not significantly different.

The current nomenclature system does not reflect the true nature of HLA-DQ polymorphism. Moreover, epitope immunogenicity likely involves more than the mere presence of a specific eplet. Because our field contemplates the use of epitope matching as an approach to improve organ allocation and overall outcomes, it is imperative to have accurate characterization of the immunogenicity of each epitope. This will pave the way to identifying acceptable mismatches and will allow risk stratification for generating de novo HLA-DSA after transplantation.