doi: 10.17116/terarkh2015871168-77

© Коллектив авторов, 2015

Гены киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов и их лигандов HLA при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у больных миелоидными лейкозами

Е.Г. ХАМАГАНОВА, Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА, Л.А. КУЗЬМИНА, С.М. КУЛИКОВ, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Genes of killer cell immunoglobulin-like receptors and their HLA ligands after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myeloid leukemia patients

E.G. KHAMAGANOVA, E.N. PAROVICHNIKOVA, L.A. KUZMINA, S.M. KULIKOV, V.G. SAVCHENKO

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние генов киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов (*KIR*) донора и лигандов HLA—KIR на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость у больных миелоидными лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от идентичных по HLA родственных и совместимых по HLA неродственных доноров.

Материалы и методы. В исследование включили 29 больных, которым в 2010—2013 гг. в отделении трансплантации костного мозга Гематологического научного центра выполнена алло-ТГСК от генотипированных по *KIR* доноров. ОВ и БСВ после алло-ТГСК рассчитывали по методу Каплана—Мейера.

Результаты. Основной фактор прогноза вероятности рецидива и продолжительности жизни пациентов после алло-ТГСК — группа риска развития рецидива, к которой относился больной перед трансплантацией. Больные из группы стандартного риска, доноры которых обладали генами теломерной части KIR-B-гаплотипов, имели более высокую БСВ по сравнению с больными, доноры которых не обладали этими генами. Отмечена тенденция к более высокой БСВ у больных со стандартным риском, гомозиготных по аллелям лигандов HLA-C1 (т.е. без лигандов HLA-C2), и тенденция к более высокой БСВ у больных без лигандов HLA-Bw4.

Заключение. Доноры, обладающие генами теломерной части KIR-B-гаплотипов, более предпочтительны для алло-ТГСК больным миелоидными лейкозами, так как наличие генов теломерной области KIR-B-гаплотипов у донора повышает БСВ у больных со стандартным риском.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, KIR-гены, HLA-лиганды, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость.

Aim. To study the impact of the genes of donor killer cell immunoglobulin-like receptors (*KIR*) and HLA—KIR ligands on overall (OS) and event-free survival (EFS) rates in patients with myeloid leukemia after transplantation with allogeneic hematopoietic stem cells (allo-HSCT) from HLA-identical related and HLA-compatible unrelated donors.

Subjects and methods. The investigation enrolled 29 patients who had undergone allo-HSCT from *KIR*-genotyped donors at the Department of Bone Marrow Transplantation, Hematology Research Centerб in 2010-2013. OS and EFS rates after allo-HSCT were calculated using the Kaplan-Meier method.

Results. The main predictor of recurrence and survival in patients after allo-HSCT was a recurrence-risk group the patient belonged to before transplantation. The standard-risk group patients whose donors had telomeric gene-content motifs of KIR-B haplotypes had higher EFS rates than those whose donors lacked these genes. The standard-risk patients homozygous for HLA-1 alleles (i.e. without HLA-C2 ligand) tended to have higher EFS rates, so did the patients without HLA-Bw4 ligand.

Conclusion. The donors having telomeric gene-content motifs of KIR-B haplotypes are more preferred for allo-HSCT for patients with myeloid leukemia as the presence of donor telomeric KIR-B genes increases EFS rates in standard-risk patients.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, KIR genes, HLA ligands, overall survival, event-free survival.

алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
БРВ — безрецидивная выживаемость
БСВ — бессобытийная выживаемость
ГСК — гемопоэтические стволовые клетки
МДС — миелодиспластические синдромы
ОВ — общая выживаемость
ОМЛ — острые миелоидные лейкозы
ХМЛ — хронический миелолейкоз
ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз
KIR — киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы
NK-клетки — натуральные киллерные клетки

Цель трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — излечение больного. Совершенствование протоколов лечения больных гемобластозами снизило летальность при алло-ТГСК, увеличило безрецидивную выживаемость (БРВ) и продолжительность жизни больных после ТГСК. Однако рецидивы заболевания до сих пор являются одной из основных причин смерти пациентов после ТГСК [1—3].

Натуральные киллерные клетки (NK-клетки) — первая популяция лимфоцитов по времени восстановления после алло-ТГСК. Аллореактивные NK-клетки опосредуют снижение частоты развития реакции трансплантат против хозяина, риска отторжения трансплантата (путем лизиса Т-клеток хозяина), уменьшение частоты рецидива, улучшение приживаемости трансплантата и снижение частоты развития инфекционных осложнений [4, 5]. NK-клетки лизируют клетки со сниженной экспрессией HLA-молекул I класса, подобных собственным, без предварительного контакта и развития иммунного ответа. Гены *KIR* (killer cell immunoglobulin like receptors — киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы) кодируют рецепторы, посредством которых NK-клетки распознают HLA-молекулы I класса. Гены *KIR* располагаются на хромосоме 19q13.4 и наследуются независимо от генов *HLA*, располагающихся на хромосоме 6p21.3. В зависимости от количества и типа генов гаплотипы *KIR* (набор генов *KIR* на одной хромосоме) делятся на гаплотипы A и B [6]. Гаплотипы A имеют фиксированное содержание генов: это ингибиторные гены *2DL1*, *2DL3*, *2DL4*, *3DL1*, *3DL2*, *3DL3* (в названии ингибиторных генов содержится буква L) и только один активационный — *KIR2DS4* (активационные гены обозначаются буквой S). Гаплотипы B отличаются вариабельным содержанием генов и наличием генов, специфичных для гаплотипов B: *KIR2DS1*, *KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, *KIR2DL2*, *KIR2DL5*, *KIR3DS1* **(рис. 1)**. Все индивидуумы делятся на обладателей генотипов A/A генов *KIR* (гомозигот по гаплотипам A) и носителей генотипов B/x (имеют 1 или 2 гаплотипа B из 2 возможных).

Распознавание ингибиторными KIR лигандов HLA обеспечивает толерантность к собственным клеткам с нормальной экспрессией молекул HLA. Функционально компетентными (лицензированными) становятся NK-клетки с KIR, для которых имеется соответствующий лиганд HLA в геноме собственного организма. NK-клетки с KIR, для которых отсутствует соответствующий лиганд HLA, являются гипореактивными (нелицензированными). Молекулы HLA-C диморфны по положению 80 пептидсвязывающей бороздки, аллели с аспарагином в положении 80 пептидсвязывающей бороздки относятся к группе HLA-C1 и являются лигандами KIR2DL2/3; аллели, несущие лизин, относятся к группе HLA-C2 и являются лигандами KIR2DL1 и KIR2DS1. Молекулы HLA-Bw4 — лиганды KIR3DL1/3DS1, а HLA-A3/11 — лиганды KIR3DL2. Лиганды большинства активационных KIR окончательно не определены. Количество генов *KIR*, их полиморфизм, распределение комбинаций KIR/HLA различны у разных этнических групп [7, 8].

С NK-аллореактивностью связывают наличие эффекта трансплантат против лейкоза при гаплоидентичных по HLA [9] и частично совместимых неродственных трансплантациях [10]. При идентичных по HLA трансплантациях NK-аллореактивность обусловливается иными механизмами, в отношении которых нет единой точки зрения [11]. Вероятно, после идентичной по HLA ТГСК в период реконституции гемопоэза нелицензированные NK-клетки становятся на время функционально компетентными и аллореактивными в отношении клеток с отсутствующим лигандом HLA [12—15]. Наличие у донора генов гаплотипов B улучшает БРВ у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) после алло-ТГСК от идентичного по HLA родственного и совместимого по HLA неродственного донора [16, 17]. Протективное действие связывают как с наличием у донора генов *KIR* из центромерной области гаплотипов B [18], так и с генами теломерной области гаплотипов B [19—21], однако имеются также сообщения, что риск развития рецидива, напротив, уменьшается при ТГСК от доноров с генотипом A/A и низким числом активационных генов *KIR* [22, 23]. Наличие лигандов HLA-C2 ухудшает общую выживаемость (ОВ) и/или БРВ у больных миелоидными лейкозами [20, 24—27]. Этот эффект проявляется в первые 500 дней после ТГСК [25]. Практически все приведенные исследования являются ретроспективными.

Цель данного проспективного исследования — изучить влияние генов *KIR* донора и лигандов HLA KIR на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) у больных миелоидными лейкозами после алло-ТГСК от идентичных по HLA родственных и совместимых по HLA неродственных доноров.

Материалы и методы

В исследование включили 29 пациентов, которым в 2010—2013 гг. в отделении трансплантации костного мозга Гематологического научного центра выполнена алло-ТГСК. Характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Диагнозы: ОМЛ, МДС, ХМЛ, ХММЛ. Категории риска развития рецидива — стандартная и высокая. Стандартный риск — ОМЛ в первой ремиссии, хроническая фаза ХМЛ, ХММЛ; МДС (рефрактерная анемия/рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами). Высокий риск — острый лейкоз вне первой ремиссии; ОМЛ, связанный с терапией предшествующего онкологического заболевания — «вторичный» ОМЛ. У 19 пациентов алло-ТГСК выполнена от идентичного по HLA сиблинга, 10 больным — от совместимого по HLA неродственного донора (матч 10/10). Источником трансплантата служили периферические стволовые клетки и костный мозг. Больные, которым трансплантация проведена от неродственного донора, были полностью совместимы с донором по 5 генам *HLA-A/B/C/DRB1/DQB1* на уровне высокого разрешения (с идентичной нуклеотидной последовательностью, кодирующей пептидсвязывающую бороздку молекул HLA). При алло-ТГСК от неродственного донора при кондиционировании дополнительно применяли анти-Т-лимфоцитарный глобулин. Все доноры (как и пациенты) относились к европеоидной расе.

Геномную ДНК получали из периферической крови с использованием наборов для выделения ДНК «Invitrogen» (США). При родственной ТГСК идентичность по HLA больного и сиблинга устанавливали путем HLA-типирования генов *HLA-A*-B*-C** при среднем разрешении методом полимеразной цепной реакции с сиквенсспецифическими праймерами («Olerup», Шве-

Сведения об авторах:

Паровичникова Елена Николаевна — д.м.н., науч. рук. отд. трансплантации костного мозга

Кузьмина Лариса Анатольевна — к.м.н., зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга

Куликов Сергей Михайлович — к.т.н., науч. рук. информационно-аналитического отд.

Савченко Валерий Григорьевич — д.м.н., акад. РАН, проф., ген. дир. ФГБУ ГНЦ МЗ России

Контактная информация:

Хамаганова Екатерина Георгиевна — д.м.н., в.н.с. лаб. молекулярной гематологии; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: +7(495)613-2476; e-mail: ekhamag@mail.ru

Таблица 1. **Характеристика 29 больных, включенных в исследование**

Характеристика	Значение	
	число больных	%
Возраст, годы*	38,1 (18—60)	
Мужчины	14	48
Женщины	15	52
Диагноз:		
ОМЛ	23	80
МДС	1	3
ХММЛ	1	3
ХМЛ	4	14
Категория риска:		
стандартная	21	75
высокая	8	25
Режим кондиционирования:		
миелоаблативный	14	48,5
пониженной интенсивности	14	48,5
без предтрансплантационного кондиционирования	1	3
с дополнительным назначением АТГ (при трансплантации от неродственного донора)	10	34
Доноры:		
идентичные по HLA сиблинги	19	66
совместимые по HLA неродственные доноры (матч 10/10)	10	34

Примечание. * — данные представлены как медиана (диапазон). МДС — миелодиспластические синдромы; ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; ХМЛ — хронический миелолейкоз; АТГ — антитимоцитарный иммуноглобулин.

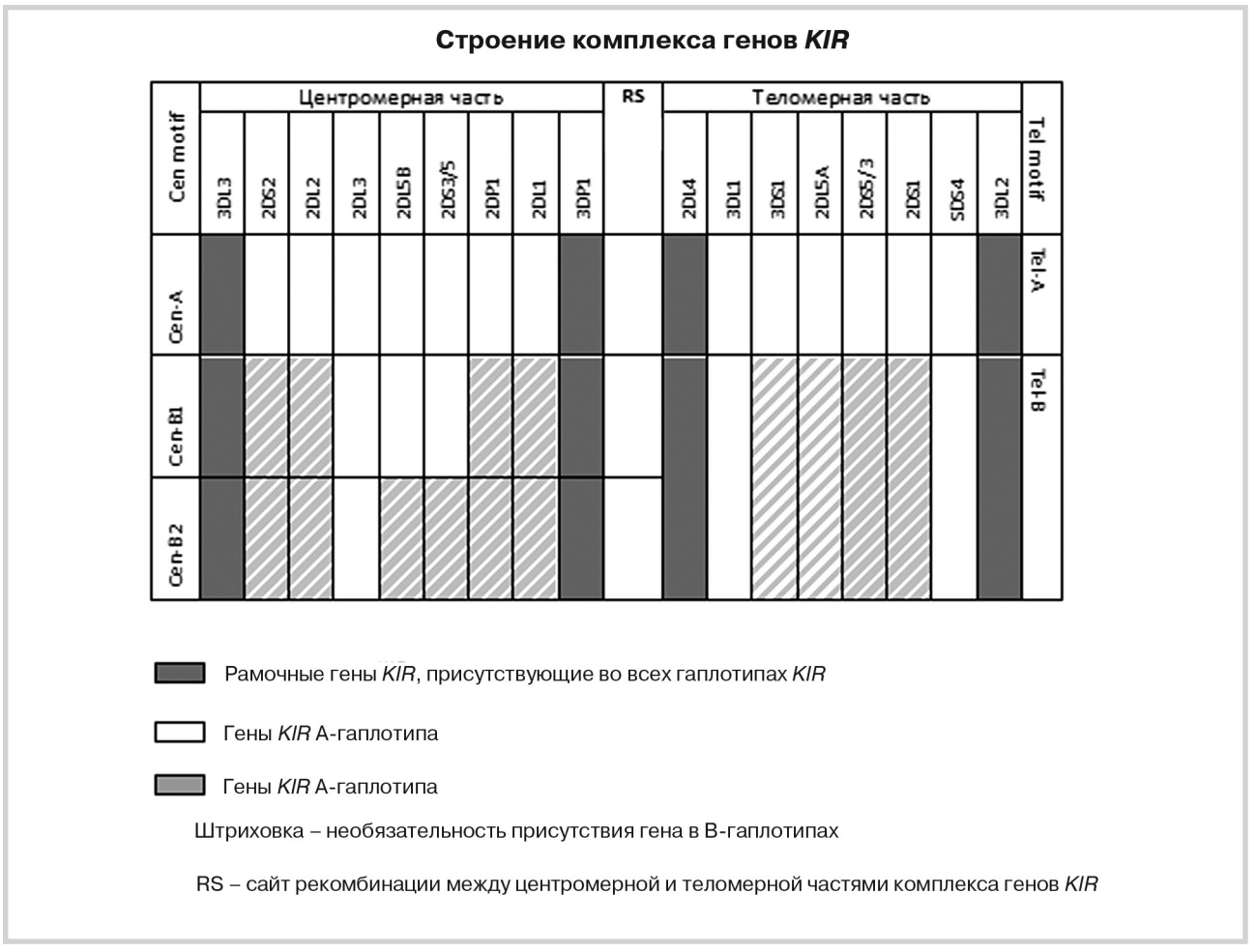


Рис. 1. **Строение комплекса генов *KIR* в гаплотипах А и В.**

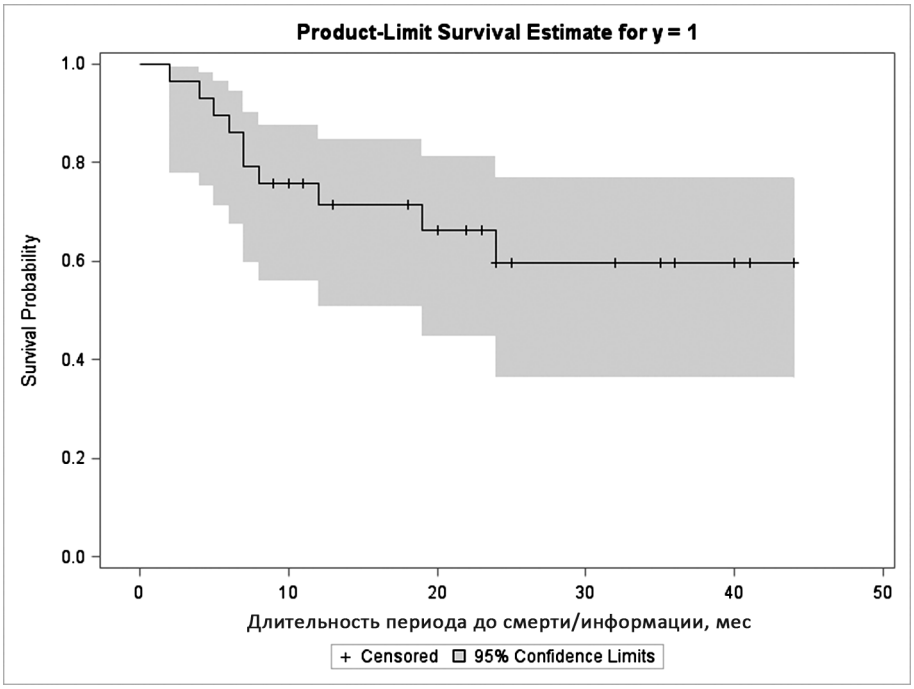


Рис. 2. **ОВ после алло-ТГСК всех 29 больных миелоидными лейкозами, включенных в исследование.**

ция или «Invitrogen», США) в соответствии с рекомендациями производителя, которые дополнялись типированием с высоким разрешением в случаях гомозиготности и обязательным типированием с высоким разрешением генов *HLA-DRB1*-DQB1**. При неродственной ТГСК подтверждающее типирование HLA проводили методом типирования, основанного на полимеразной цепной реакции с дальнейшим секвенированием с высоким разрешением на наборах Protrans S4 (Германия).

Для генотипирования *KIR* доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — идентичных по HLA сиблингов использовали тот же образец ДНК, который применяли для типирования HLA. Генотипирование *KIR* проводили в те же сроки, что и типирование HLA. ДНК неродственных доноров получали из 1 мл клеточной взвеси, оставшейся после инфузии трансплантата ГСК. Генотипирование *KIR* геномной ДНК проводили с помощью наборов KIR Genotyping SSP Kit («Invitrogen», США) в соответствии с рекомендациями производителя. Выявляли наличие *KIR*: *2DL1*, *2DL2*, *2DL3*, *2DL4*, *2DL5A*, *2DL5B*, *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS4*, *2DS5*, *3DL1*, *3DL2*, *3DL3*, *3DS1*, *2DP1*, *3DP1*. Генотип *KIR* определяли в зависимости от наличия генов *KIR*: A/A (гомозиготы по гаплотипам A) или B/x (т.е., гомозиготы по гаплотипам B — B/B + гетерозиготы — A/B).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета SAS 9.3. ОВ и БСВ рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Значимые события: для ОВ — летальный исход, для БСВ — рецидив (как молекулярный, так и гематологический), отторжение трансплантата и летальный исход. Последняя информация о пациентах — март 2014 г. У всех больных, если не наступило событие, срок наблюдения до даты последней информации превышал 8 мес, максимальный срок наблюдения — 44 мес. Для оценки статистической значимости различий по выживаемости использовали логранговый критерий.

Результаты

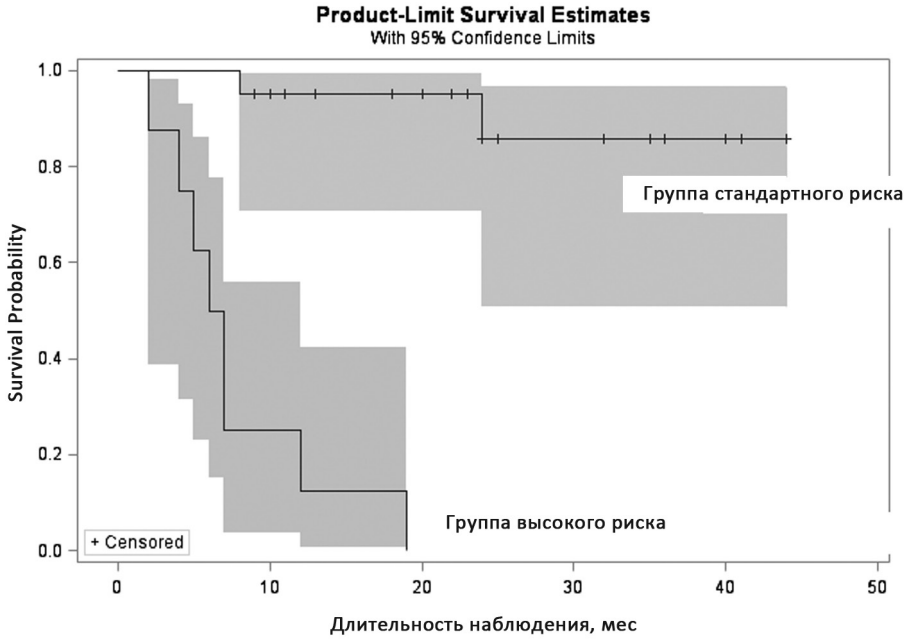
Из 29 больных, включенных в исследование, на 1 марта 2014 г. живы 19, умерли 10; 3-летняя ОВ составила 59,7% **(рис. 2)**.

Проведенный анализ показал, что основным фактором, влиявшим как на ОВ, так и БСВ больных, была группа риска развития рецидива, в которую относили больных перед алло-ТГСК **(рис. 3, а)**. Среди обследованных больных 21 относился к группе со стандартным риском развития рецидива, 8 — к группе высокого риска (больные ОМЛ вне первой ремиссии и больные «вторичным» ОМЛ). Больные из группы стандартного риска за время наблюдения не достигли медианы продолжительности жизни. Все больные из группы высокого риска умерли, медиана их продолжительности жизни после алло-ТГСК составила 7 мес.

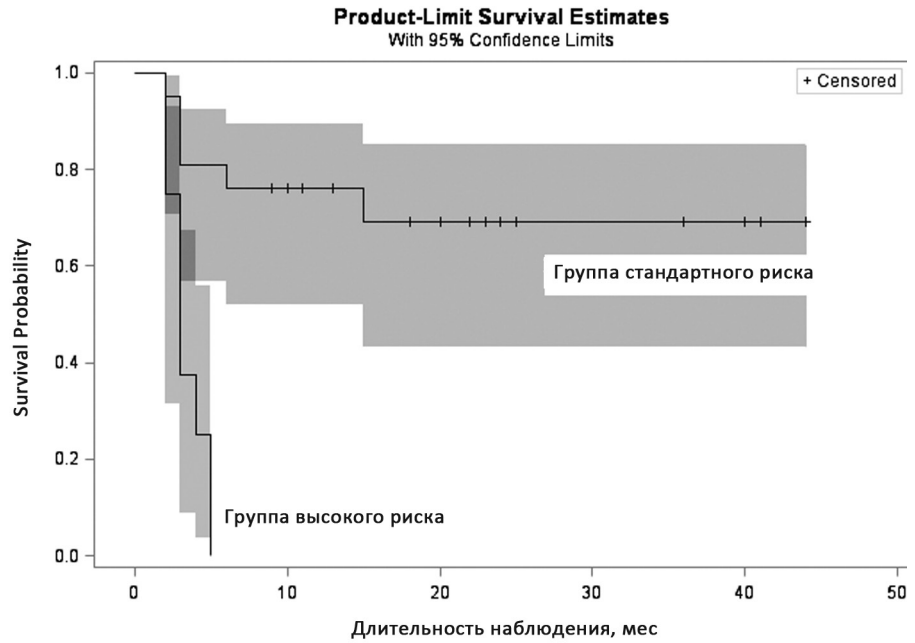
3-Летняя БСВ после алло-ТГСК всех больных, включенных в исследование, равнялась 50%, у больных со стандартным риском — 69%, у больных с высоким риском — 0 **(см. рис. 3, б)**. У больных со стандартным риском за время наблюдения медиана БСВ не достигнута, у больных с высоким риском развития рецидива она составила всего 3 мес.

Таким образом, принадлежность больного к группе высокого риска является основным фактором для прогноза вероятности рецидива и продолжительности жизни. Группа высокого риска не столь многочисленна, однако остается вопрос, имеются ли дополнительные факторы, влияющие на прогноз в группе стандартного риска. По нашим данным, такие факторы, как режим кондиционирования и тип алло-ТГСК (родственная или неродственная), не оказывают существенного влияния на выживаемость больных из группы стандартного риска.

Проанализировано возможное влияние иммуногенетических показателей на БСВ после алло-ТГСК у больных этой группы. Оценивали влияние генотипа *KIR* донора (A/A или B/x), наличие у донора генов центромерного и теломерного регионов гаплотипов B, наличия лигандов



а



б

Рис. 3. **ОВ (а) и БСВ (б) после алло-ТГСК у больных в зависимости от группы риска (p<0,0001).**

HLA: HLA-C1, HLA-C2 и HLA-Bw4, а также и отсутствие хотя бы одного лиганда HLA из 3: HLA-Bw4, HLA-C1 или HLA-C2 (к С2 группе относятся молекулы HLA-C*02, -C*05, -C*17, -C*18, -C*03:07/10/15, -C*07:07/09, -C*08:10, -C*12:04/05/09, -C*15:07, -C*16:02 и большинство молекул HLA-C*04, -C*06, -C*15. Остальные молекулы HLA-C относятся к группе HLA-C1).

Небольшой объем исследования не позволил обнаружить статистически значимого влияния на продолжительность жизни больных после алло-ТГСК большинства иммуногенетических показателей **(табл. 2)**.

Однако обнаружена отчетливая тенденция к повышению БСВ у больных, доноры которых обладали генами теломерной части KIR-B-гаплотипов (KIR tel B+): 89% против 56% (p=0,08), что представлено на **рис. 4**.

Отсутствие какого-либо лиганда HLA (HLA-C1+ HLA-C2+ HLA-Bw4) в совокупности не оказывало статистически значимого влияния на БСВ, однако у больных

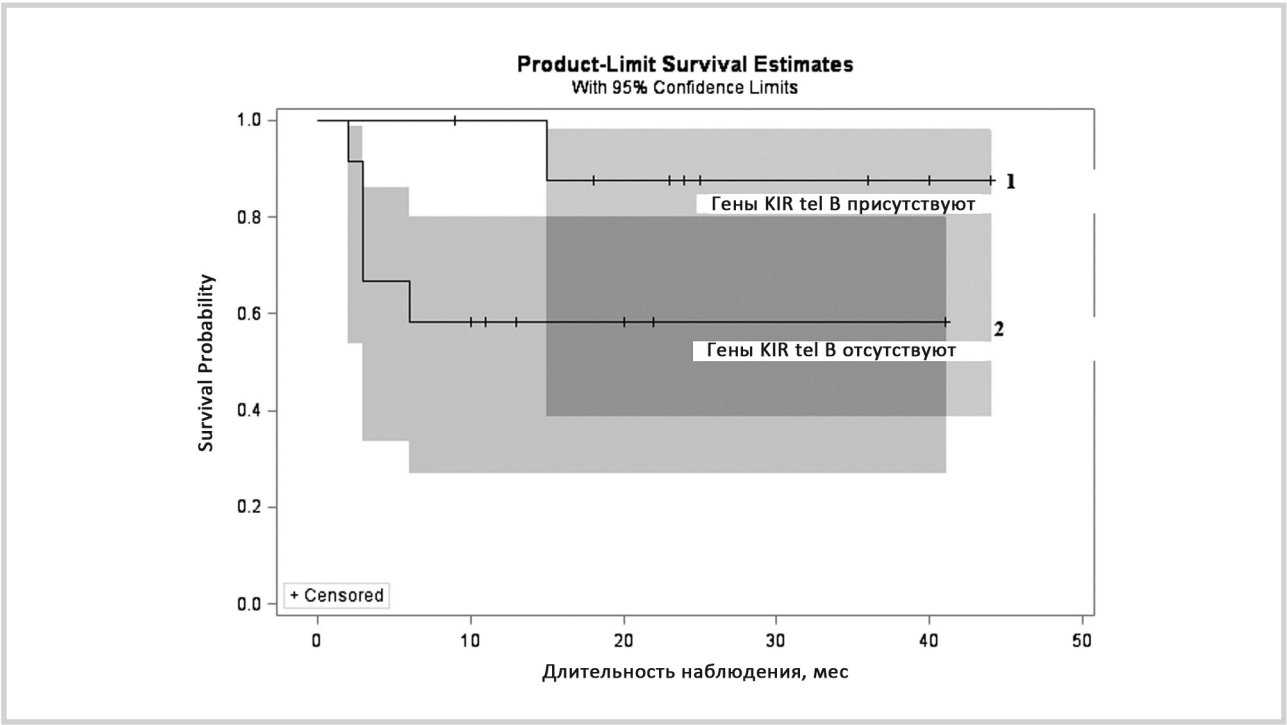


Рис. 4. **БСВ у больных из группы стандартного риска в зависимости от наличия генов теломерной части KIR-B-гаплотипов (KIR tel B) у их доноров (1 — гены *KIR* tel B имеются, 2 — гены *KIR* tel B отсутствуют).**

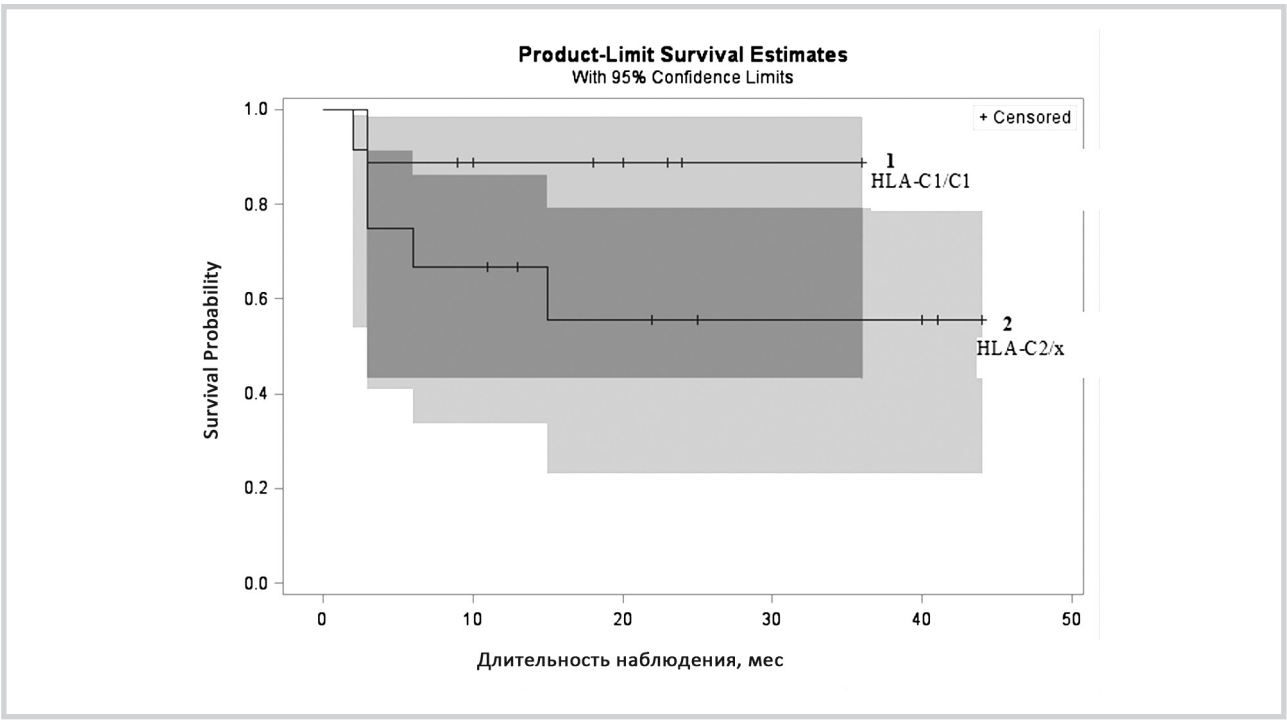


Рис. 5. **БСВ у больных из группы стандартного риска в зависимости от наличия лигандов HLA-C2 (1 — гомозиготность по лигандам HLA-C1, 2 — наличие лигандов HLA-C2).**

без лигандов HLA-C2, т.е. гомозиготных по HLA-C1 (C1/C1), наблюдалась тенденция к повышению БСВ **(рис. 5)**. 3-Летняя БСВ у этих пациентов составила 89% против 56% у больных, которые являлись носителями лигандов HLA-C2 (HLA-C1/C2 + HLA-C2/C2). Больные — носители HLA-Bw4 также имели несколько сниженную БСВ, 3-летняя БСВ у больных без HLA-Bw4 достигала 89%, у больных — носителей HLA-Bw4 — 56% **(рис. 6)**.

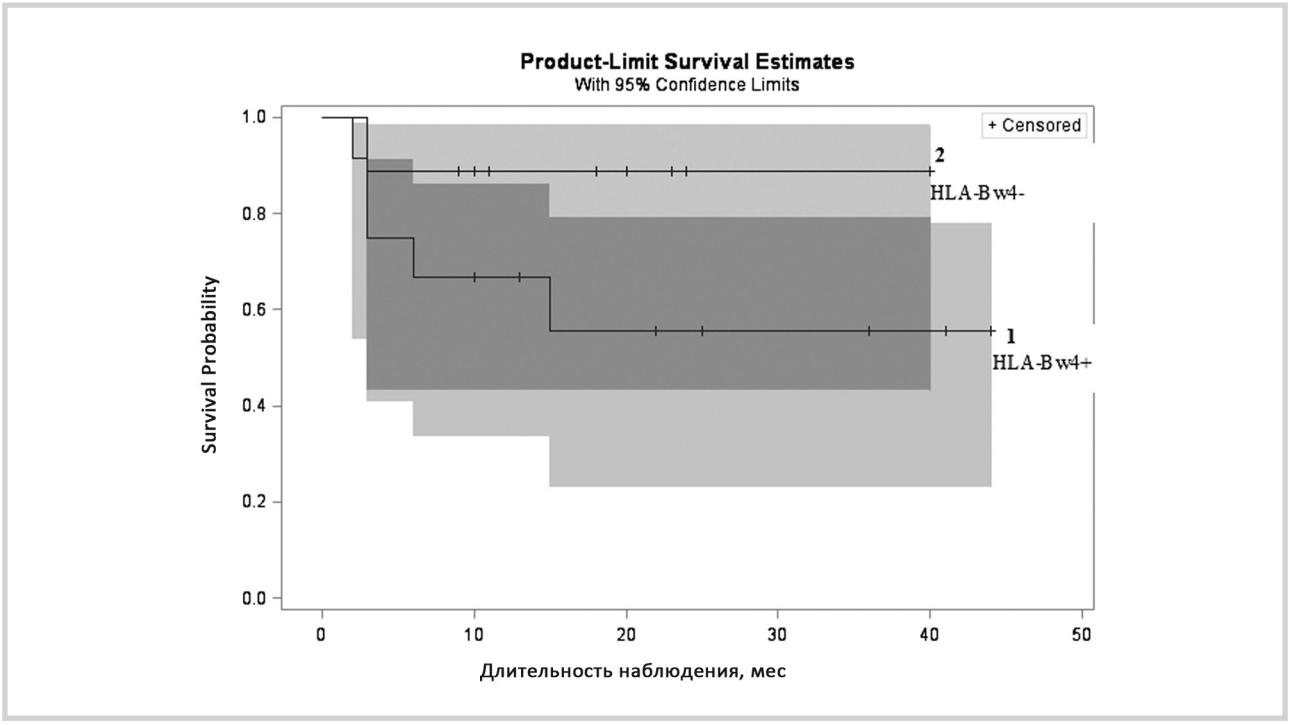


Рис. 6. **БСВ у больных из группы стандартного риска в зависимости от наличия HLA-Bw4-лигандов (1 — имеются, 2 — отсутствуют).**

Исследование остальных иммуногенетических показателей (A/A или B/x KIR-генотип донора, гомозиготность больных по HLA-C2, т.е. отсутствие HLA-C1-лигандов) не выявило их сколько-нибудь существенного влияния на БСВ после алло-ТГСК у больных со стандартным риском.

Очевидна взаимосвязь исследованных иммуногенетических показателей между собой, однако небольшой объем исследования не позволяет провести многофакторный анализ выживаемости и выделить наиболее статистически значимые и независимо действующие факторы. Это предстоит сделать после накопления данных необходимого объема.

Обсуждение

Известно, что результаты алло-ТГСК у больных острыми лейкозами, выполненной в первой полной ремиссии, значительно лучше результатов у пациентов с другими стадиями на момент алло-ТГСК [1]. В нашем исследовании доминирующим прогностическим фактором, влияющим на ОВ и БСВ после алло-ТГСК у больных миелоидными лейкозами, являлась группа риска развития рецидива, к которой относится пациент перед трансплантацией.

У больных со стандартным риском 3-летняя БСВ после алло-ТГСК достигла 69,3%, а шансы пациентов пережить 3-летний рубеж (ОВ) равнялись 85,7%. В группе высокого риска у всех больных развился ранний (в сроки до 6 мес) рецидив после ТГСК, и ни один больной не прожил больше 20 мес.

Конечно, при идентичных по HLA и совместимых по HLA ТГСК иммуногенетические факторы не играют столь значительной роли, как при HLA-гаплоидентичных и частично совместимых трансплантациях. Однако некоторые из исследованных показателей оказали влияние на результаты ТГСК от идентичных по HLA родственных и полностью совместимых по HLA неродственных доноров у больных миелоидными лейкозами из группы стандартного риска.

На результатах алло-ТГСК у больных из группы стандартного риска благоприятно сказывалось наличие в генотипе *KIR* донора генов теломерной части гаплотипов B, которое сопровождалось увеличением БСВ больных. Возможно, что положительное влияние связано с наличием гена *KIR2DS1*, который участвует как в активации NK-клеток, так и в развитии их толерантности [20]. Имеются сообщения, что наличие *KIR2DS1* у донора препятствует развитию рецидива у больных, не являющихся гомозиготами по HLA-C2 [20, 28]. Положительное влияние на уменьшение смертности [20] и частоты рецидива [21] после алло-ТГСК отмечено и у больных, доноры которых обладали геном *KIR3DS1*, однако этот ген находится в неравновесном сцеплении с геном *KIR2DS1*, поэтому оценить раздельно влияние этих генов сложно.

Отсутствие лигандов HLA-C2 для *KIR2DL1* (гомозиготность по HLA-C1) сопровождалось тенденцией к повышению БСВ больных после алло-ТГСК по сравнению с больными — носителями HLA-C2. Ингибиторные KIR обладают разным сродством к своим лигандам HLA-C [29]. Наибольшим сродством отличается рецептор для HLA-C2 — KIR2DL1, поэтому NK-клетки с KIR2DL1 по-

Таблица 2. **Влияние иммуногенетических факторов на ОВ и БСВ при алло-ТГСК у больных миелоидными лейкозами**

Показатель	Число больных	Трехлетняя БСВ, %
Генотип KIR донора:		
A/A	12	66,7
B/x	1	72,9
p		0,55
Наличие генов центромерной части гаплотипов B у донора (cenB+):		
есть	11	75
нет	18	65,9
p		0,80
Наличие генов теломерной части гаплотипов B у донора (telB+):		
есть	13	87,5
нет	16	58,3
p		0,08
Гомозиготность по HLA-C1/C1:		
есть	11	88,9
нет	18	55,6
p		0,15
Гомозиготность по HLA-C2/C2:		
есть	6	50
нет	21	73,2
p		0,26
Наличие HLA-Bw4:		
есть	16	55,6
нет	13	88,9
p		0,15
Наличие лигандов HLA (C1+C2+Bw4)	9	53,3
Отсутствие одного или нескольких HLA-лигандов	20	75
p		0,63

лучают более сильный ингибиторный сигнал (через взаимодействие с молекулой HLA-C2) по сравнению с NK-клетками, ингибиторные сигналы которых генерируются через взаимодействие KIR2DL3—HLA-C1. Вероятно, что NK-клетки с рецептором KIR2DL1 более супрессированы и их контроль за лейкемическими клетками при наличии лигандов HLA-C2 менее эффективен.

Нельзя также отбросить гипотезу, согласно которой во время реконституции гемопоэза после ТГСК отсутствие лигандов HLA-C2 для KIR2DL1 донора и HLA-Bw4 для KIR3DL1 может вызывать развитие аллореактивности в отношении клеток без лиганда даже у нелицензированных NK-клеток, становящихся на время функционально компетентными, что способствует эрадикации лейкозных клеток [14, 30]. В данном случае речь идет о временно компетентных нелицензированных NK-клетках, поскольку теоретически NK-клетки, развивающиеся в отсутствие лиганда HLA, являются функционально некомпетентными (нелицензированными), и, следовательно, толерантными к отсутствующему лиганду. Вероятно, что при ТГСК происходит срыв этой толерантности.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать предположение, что иммуногенетический комплекс KIR + лиганды HLA оказывает влияние на результаты алло-ТГСК от идентичного по HLA родственного и совместимого по HLA неродственного донора у больных миелоидными лейкозами со стандартным риском.

Доноры, обладающие генами теломерной части KIR-B-гаплотипов, более предпочтительны для алло-ТГСК больным миелоидными лейкозами, так как присутствие генов теломерной области KIR-B-гаплотипов у донора оказывает благоприятное влияние на результаты трансплантации, повышая БСВ у больных со стандартным риском.

Основным фактором, влияющим на выживаемость после алло-ТГСК, является группа риска, к которой относится больной перед трансплантацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н., Менделеева Л.И., Момотюк К.С., Демидова И.А., Грибанова Е.О., Гальцева И.В., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Желнова Е.И., Клясова Г.А., Гласко Е.Н., Капланская И.Б., Порешина Л.П., Кутьина Р.М., Шпакова А.П., Штарева Е.М., Варламова С.В., Калинин Н.Н. Трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (Итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив*. 2007;7:30-35.
2. Кузьмина Л.А., Любимова Л.С., Менделеева Л.П., Желнова Е.И., Петинати Н.А., Богданов Р.Ф., Васильева В.А., Гапонова Т.В., Капланская И.Б., Костина И.Э., Шавлохов В.С., Грибанова О.Е., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Экстрамедуллярные рецидивы после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток и трансфузий лимфоцитов донора. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(3): 191-195.
3. Любимова Л.С., Кузьмина Л.А., Урнова Е.С., Желнова Е.И., Анухина М.В., Менделеева Л.П., Гапонова Т.В., Гальцева И.В., Покровская О.С., Кутьина Р.М., Васильева М.Н., Шпакова А.П., Хамаганова Е. Г., Булычева Т. И., Домрачева Е. В., Варламова С.В., Калинин Н.Н., Гласко Е.Н., Капланская И.Б., Паровичникова Е.Н, Савченко В.Г. HLA-идентичная трансплантация костного мозга в первой хронической фазе хронического миелолейкоза в ранние сроки заболевания или длительная терапия ингибиторами тирозинкиназ? *Гематология и трансфузиология*. 2012;57(3):6-10.
4. Russel JH, Ley TJ. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20(4):323-370.
5. Lundquist A, McCoy JP, Samsel L, Childs R. Reduction of GVHD and enhanced antitumor effects after adoptive infusion of alloreactive Ly49-mismatched NK cells from MHC-matched donors. *Blood*. 2007;109(8):3603-3606.
6. Uhrberg M, Parham P, Wernet P. Definition of gene content for nine common group B haplotypes of the Caucasoid population: KIR haplotypes contain between seven and eleven KIR genes. *Immunogenetics*. 2002;54(4):221-229.
7. Single RM, Martin MP, Meyer D, Gao X, Carrington M. Methods for assessing gene content diversity of KIR with examples from a global set of populations. *Immunogenetics*. 2008;60(12):711-725.
8. Хамаганова Е.Г., Сучкова М.В., Элижбаева М.А., Сударикова А.Б. Гены KIR-иммуноглобулиноподобных рецепторов естественных киллерных клеток в двух популяциях РФ. *Иммунология*. 2011;6:284-291.
9. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frassoni F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 2002;295(5562): 2097-2100.
10. Davies SM, Ruggieri L, DeFor T, Wagner JE, Weisdorf DJ, Miller JS, Velardi A, Blazar BR. Evaluation of KIR ligand incompatibility in mismatched unrelated donor hematopoietic transplants. Killer immunoglobulin-like receptor. *Blood*. 2002;100(10):3825-3827.
11. Clausen J, Kircher B, Auberger J, Schumacher P, Ulmer H, Hetzenauer G, Wolf D, Gastl G, Nachbaur D. The role of missing killer cell immunoglobulin-like receptor ligands in T cell replete peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical siblings. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):273-280.
12. Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, Pinto C, Heller G, Arkun K, O'Reilly RJ, Horowitz MM, Dupont B. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood*. 2005;105(12):4878-4884.
13. Clausen J, Wolf D, Petzer AL, Schumacher P, Kircher B, Gastl G, Nachbaur D. Impact of natural killer cell dose and donor killer-cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype on outcome following human leucocyte antigen-identical haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Exp Immunol*. 2007;148(3):520-528.
14. Yu J, Venstrom JM, Liu XR, Pring J, Hasan RS, O'Reilly RJ, Hsu KC. Breaking tolerance to self, circulating natural killer cells expressing inhibitory KIR for non-self HLA exhibit effector function after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(16):3875-3884.

    doi:10.1182/blood-2008-09-177055.
15. Miller JS, Blazar BR. Control of acute myeloid leukemia relapse—dance between KIRs and HLA. *N Engl J Med*. 2012;367(9): 866-868.

    doi:10.1056/NEJMe1205900.
16. Verheyden S, Schots R, Duquet W, Demanet CA. Defined donor natural killer cell receptor genotype protects against leukemia relapse after related HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2005;19(8):1446-1451.
17. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT, Marsh SG, Guethlein LA, Parham P, Miller JS, Weisdorf DJ. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2009;113(3):726-732.
18. Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT, Marsh SG, Geraghty D, Spellman S, Haagenson MD, Ladner M, Trachtenberg E, Parham P, Miller JS. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010;116(14):2411-2419.

    doi:10.1182/blood-2010-05-283051.
19. Stringaris K, Adams S, Uribe M, Eniafe R, Wu CO, Savani BN, Barrett AJ. Donor KIR Genes 2DL5A, 2DS1 and 3DS1 are associated with a reduced rate of leukemia relapse after HLA-identical sibling stem cell transplantation for acute myeloid leukemia but not other hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1257-1264.

    doi:10.1016/j.bbmt.2010.03.004.
20. Venstrom JM, Pittari G, Gooley TA, Chewning JH, Spellman S, Haagenson M, Gallagher MM, Malkki M, Petersdorf E, Dupont B, Hsu KC. HLA-C-dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *N Engl J Med*. 2012;367(9):805-816.

    doi:10.1056/NEJMoa1200503.
21. Cooley S, Weisdorf DJ, , Lisbeth A, Klein JP, Wang T, Marsh SG, Spellman S, Haagenson MD, Saeturn K, Ladner M, Trachtenberg E, Parham P, Miller JS. Donor Killer Cell Ig-like Receptor B Haplotypes, Recipient HLA-C1, and HLA-C Mismatch Enhance the Clinical Benefit of Unrelated Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia. *J Immunol*. 2014;192(10):4592-4600.

    doi:10.4049/jimmunol.1302517.
22. McQueen KL, Dorighi KM, Guethlein LA, Wong R, Sanjanwala B, Parham P. Donor-recipient combinations of group A and B KIR haplotypes and HLA class I ligand affect the outcome of HLA-matched, sibling donor hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol*. 2007;68(5):309-323.
23. Wu GQ, Zhao YM, Lai XY, Luo Y, Tan YM, Shi JM, Li L, Zheng WY, Zhang J, Hu XR, Jin AY, He JS, Xie WZ, Ye XJ, Cai Z, Lin MF, Huang H. The beneficial impact of missing KIR ligands and

absence of donor KIR2DS3 gene on outcome following unrelated hematopoietic SCT for myeloid leukemia in the Chinese population. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(10):1514-1521.

24. Giebel S, Locatelli F, Wojnar J, Velardi A, Mina T, Giorgiani G, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wylezol I, Holowiecki J. Homozygosity for human leucocyte antigen-C ligands of KIR2DL1 is associated with increased risk of relapse after human leukocyte antigen-C-matched unrelated donor haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131(4):483-486.
25. Fischer JC, Ottinger H, Ferencik S, Sribar M, Punzel M, Beelen DW, Schwan MA, Grosse-Wilde H, Wernet P, Uhrberg M. Relevance of C1 and C2 epitopes for hemopoietic stem cell transplantation: role for sequential acquisition of HLA-C-specific inhibitory killer Ig-like receptor. *J Immunol*. 2007;178(6):3918-3923.
26. Fischer JC, Kobbe G, Enczmann J, Haas R, Uhrberg M. The impact of HLA-C matching depends on the C1/C2 KIR ligand status in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Immunogenetics*. 2012;64(12):879-885.
27. Fürst D, Müller C-H, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, Schwerdtfeger R, Arnold R, Einsele H, Wulf G, Pfreundschuh M, Glass B, Schrezenmeier H, Schwarz K, Mytilineos J. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood*. 2013;122(17):3220-3229.
28. Fauriat C, Ivarsson MA, Ljunggren HG, Malmberg KJ, Michaëlsson J. Education of human natural killer cells by activating killer cell immunoglobulin-like receptors. *Blood*. 2010;115(6):1166-1174.
29. Hilton HG, Vago L, Older Aguilar AM, Moesta AK, Graef T, Abi-Rached L, Norman PJ, Guethlein LA, Fleischhauer K, Parham P. Mutation at positively selected positions in the binding site for HLA-C shows that KIR2DL1 is a more refined but less adaptable NK cell receptor than KIR2DL3. *J Immunol*. 2012;189(3):1418-1430.

    doi:10.4049/jimmunol.1100431.
30. Miller JS, Cooley S, Parham P, Farag SS, Verneris MR, McQueen KL, Guethlein LA, Trachtenberg EA, Haagenson M, Horowitz MM, Klein JP, Weisdorf DJ. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease (GVHD) following unrelated donor allogeneic HCT. *Blood*. 2007;109(11):5058-5061.

Поступила 19.02.2015