

Целесообразность проведения KIR-типирования при подборе донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы

В.В. Захарова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Виктория Витальевна Захарова hla.dgoi@gmail.com

Естественные киллерные (*natural killer*, NK) клетки являются 1-й популяцией лимфоцитов, которая восстанавливается после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). После того как в 2002 г. L. Rugerri и соавт. показали роль NK-аллореактивности при гаплоидентичной ТГСК, появилось множество противоречивых исследований о NK-аллореактивности при гаплоидентичной и совместимой неродственной ТГСК. Современные представления говорят о влиянии на NK-аллореактивность трансплантационного протокола – вида режима кондиционирования, процессинга трансплантата, а также пост-трансплантационной профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

Ключевые слова: иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток, KIR-типирование, HLA-типирование, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Захарова В.В. Целесообразность проведения KIR-типирования при подборе донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: обзор литературы. Онкогематология 2018;13(4):67–74.

DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-4-67-74

Role of KIR typing in donor selection prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: literature review

V.V. Zakharova

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology;
1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Natural killer (NK) cells are the first population to recover after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Since the report in 2002 by L. Rugerri et al. showing the effectiveness of NK cell alloreactivity in haploidentical stem cell transplantation, a lot of conflicting studies have appeared about the role of NK alloreactivity in haploidentical and matched unrelated donor transplantations. Current studies demonstrate that the beneficial effects of donor NK alloreactivity are dependent on the transplant protocol – conditioning regimen, graft processing procedure and graft-versus-host disease.

Key words: killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR typing, HLA typing, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Zakharova V.V. Role of KIR typing in donor selection prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: literature review. Onkogematologiya = Oncohematology 2018;13(4):67–74.

Введение

Совместимость донора и реципиента по молекулам человеческого лейкоцитарного антигена (Human Leukocyte Antigen, HLA) исторически является важнейшим фактором, определяющим исходы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В то же время результаты ряда исследований показали влияние на исход ТГСК других генов, таких как семейство иммуноглобулиноподобных рецепторов (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) естественных киллерных (*natural killer*, NK) клеток и малые антигены гистосовместимости [1, 2].

Впервые L. Rugerri и соавт. продемонстрировали феномен влияния NK-аллореактивности, предсказан-

ной по модели «лиганд–лиганд», на выживаемость реципиентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) при аллогенной HLA-гаплоидентичной ТГСК [3]. После опубликования этих результатов было проведено множество аналогичных ретроспективных исследований для разных типов ТГСК по всему миру. Выполненные исследования крайне редко показывали статистически достоверные результаты, но, что удивительно, в большинстве из них были получены полностью противоположные ожидаемым данные – отрицательное влияние NK-аллореактивных доноров.

Современные представления объясняют разнообразие результатов влияния NK-аллореактивности

на эффективность ТГСК, главным образом, особенностями трансплантационных протоколов [4].

Развитие представлений об НК-аллореактивности

До начала 1990-х годов считалось, что аллореактивность у человека — врожденное свойство Т-лимфоцитов. В нескольких публикациях А. Moretta и соавт. в начале 1990-х годов впервые показано, что небольшая часть НК-клонов способна лизировать аллогенные фитогемагглютининстимулированные бласты [5, 6]. Различные клоны НК-клеток лизировали различные клетки-мишени, определяя таким образом несколько различных аллоспецифичностей [7]. Результаты последующих исследований показали, что специфичности клеток-мишеней определяют молекулы HLA-B и HLA-C на их поверхности [8, 9]. Необычным был тот факт, что аллореактивные НК-клетки лизировали только те клетки-мишени, которые не имели на своей поверхности соответствующего HLA (механизм «отсутствия своего»), что в корне отличалось от Т-клеточной аллореактивности (механизм «измененное свое»). Экспериментально было показано, что аллели HLA-C могут быть разделены на 2 группы в зависимости от присутствия аспарагина (C1-группа) или лизина (C2-группа) в аминокислотной позиции 80 альфа-2 домена тяжелой цепи, т. е. специфичность аллореактивных НК-клонов определяется данными эпитопами на поверхности клетки-мишени [10]. Отсутствие аллеля с соответствующей аминокислотой в позиции 80 на поверхности клетки-мишени приводит к ее лизису. Также в соответствии с хорошо известными серологическими группами Bw4 и Bw6 были идентифицированы НК-клоны, обладающие специфичностью по отношению к аналогичным эпитопам для аллелей HLA-B в зависимости от аминокислотных остатков в позициях 77–80. Однако для аллелей HLA-B были идентифицированы только НК-клоны, способные к лизису клеток-мишеней, у которых отсутствует эпитоп Bw4 [11, 12].

Точный механизм, объясняющий данный феномен, когда отсутствие лиганда (эпитопа) приводило к лизису НК-клеткой клетки-мишени, стал понятен с открытием семейства иммуноглобулиноподобных рецепторов НК-клеток — KIR. Каждая НК-клетка экспрессирует набор, состоящий из нескольких ингибирующих и активирующих KIR. Эпитопы C1, C2 и Bw4 распознаются различными ингибирующими KIR. Толерантность НК-клеток к собственным неповрежденным тканям организма приобретает в процессе так называемого «обучения» и «лицензирования», при котором в ходе созревания НК-клетки, ее KIR взаимодействуют с молекулами HLA I класса и впоследствии развитие аутореактивности исключается («функционально молчащие» рецепторы). Как правило, сигналы от ингибирующих и активирующих KIR сбалансированы и здоровые клетки не уничтожаются. Однако при вирусной инфекции или опухолевой

трансформации клетки экспрессируют молекулы HLA I класса нарушается, что приводит к преобладанию сигналов от активирующих KIR, и клетка уничтожается. Это уникальное свойство НК-клеток было описано как гипотеза «missing self», или «отсутствия своего» [12].

Впервые роль НК-аллореактивности в ТГСК была показана в 2002 г. L. Ruggeri и соавт. Реципиенты с ОМЛ, получившие HLA-гаплоидентичную ТГСК от потенциально аллореактивного донора, имели 60 % 5-летнюю выживаемость по сравнению с 5 % у реципиентов с донором без потенциальной НК-аллореактивности. В случае потенциальной аллореактивности донора у реципиента существенно снижался риск развития рецидива, отторжения трансплантата и развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Донор в данном исследовании считался потенциально аллореактивным в случае отсутствия у реципиента 1 из 3 лигандов для ингибирующих KIR (C1, C2, Bw4), присутствующих у донора. В экспериментах на мышах было показано, что отторжению трансплантата препятствуют донорские аллореактивные НК-клетки, уничтожающие Т-лимфоциты реципиента. Одновременно с этим аллореактивные НК-клетки донора уничтожали антигенпредставляющие клетки (АПК) реципиента и остаточные лейкоэмические клетки, тем самым препятствуя развитию острой РТПХ и снижая риск развития рецидива соответственно [3]. Интересно, что аналогичного эффекта не получено для реципиентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), что объяснялось предположением о неспособности НК-клеток уничтожать клетки ОЛЛ из-за отсутствия экспрессии молекул, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, таких как ICAM-1 [13]. Уникальной особенностью клинических и лабораторных экспериментов L. Ruggeri и соавт. являлось использование чистой популяции клеток CD34+ для трансплантации и отсутствие фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. В этих условиях НК-клетки донора интенсивно восстанавливаются в первые недели после трансплантации в отсутствие Т-лимфоцитов [3].

Модели аллореактивности

НК-клетки являются 1-й популяцией лимфоцитов, которая восстанавливается после аллогенной ТГСК, и могут оказывать сильный эффект «трансплантат против лейкоза», основанный на их аллореактивности.

Для характеристики влияния взаимодействия НК-клеток и их лигандов на исходы аллогенной ТГСК используют 3 модели.

1. Модель «лиганд–лиганд» основана на особенностях функционирования НК-клеток и предполагает, что если у реципиента отсутствуют как минимум 1 или более KIR лигандов (C1, C2 или Bw4), которые имеются у донора, донорские НК-клетки могут быть аллореактивны по отношению к реципиенту (потенциальная аллореактивность в направлении «трансплантат против лейкоза»). Данная модель была подтверждена

результатами экспериментальных исследований на мышах в университете Перуджи [3]. Согласно этой модели отсутствие лигандов у реципиента необходимо, но недостаточно для формирования потенциально аллореактивных клонов НК-клеток. Необходимо также присутствие у донора гена, кодирующего ингибирующий рецептор к отсутствующему у реципиента лиганду. Поскольку результаты популяционного исследования показали, что ингибирующие KIR гены присутствуют у 95 % людей, предположение о наличии соответствующего KIR у донора будет корректно на 95 % [14, 15]. Соответственно, определение KIR-генотипа донора повысит точность исследования. Данная модель не применима для трансплантаций, в которых донор и реципиент являются HLA-идентичными. Однако для неродственных с несовпадением по HLA-B или HLA-C и гаплоидентичных аллогенных ТГСК данная модель применима [4].

2. Модель «рецептор—лиганд» не принимает во внимание донорские KIR лиганды, поэтому применима для любого вида аллогенной ТГСК. По этой модели аллореактивность достигается в случае наличия у донора KIR, к которому нет лиганда у реципиента. Эта модель основана на предположении, подтвержденном исследованием экспрессии KIR на поверхности НК-клеток методом проточной цитометрии в ранний посттрансплантационный период. В первые 90 дней после ТГСК вновь развивающиеся НК-клетки, экспрессирующие ингибирующие KIR, временно могут быть аллореактивными к клеткам реципиента без соответствующих лигандов. В этот период такие аллореактивные клоны НК-клеток могут оказывать такой же эффект, как и в предыдущей модели. В последующем, когда костный мозг восстанавливается и НК-клетки проходят «обучение» и «лицензирование», аллореактивные клоны больше не образуются [14]. Частный случай данной модели — “missing ligand” («отсутствие лиганда»). Это менее точная модель, в которой на основании популяционного исследования предполагается, что у большинства доноров есть все ингибирующие KIR гены, поэтому при отсутствии хотя бы одного из лигандов у реципиента (C1, C2 или Bw4) считается, что донор потенциально аллореактивен [4].

3. Модель, анализирующая влияние отдельных KIR генов, а также общего количества KIR генов донора без учета HLA реципиента и донора. Эта модель наименее изучена, и предполагается, что чем больше количество KIR на НК-клетке донора, тем выше вероятность того, что различие между KIR лигандами донора и реципиента будет определяться НК-клетками [16].

Также, можно выделить 4-ю модель НК-аллореактивности. Данная модель основана на том, что ингибирующий KIR2DL1 и активирующий KIR2DS1 имеют общую лиганд-специфичность и взаимодействуют с HLA-C, относящимися к группе C2 [17]. Так, было показано, что НК-клетки доноров, гомозиготные по

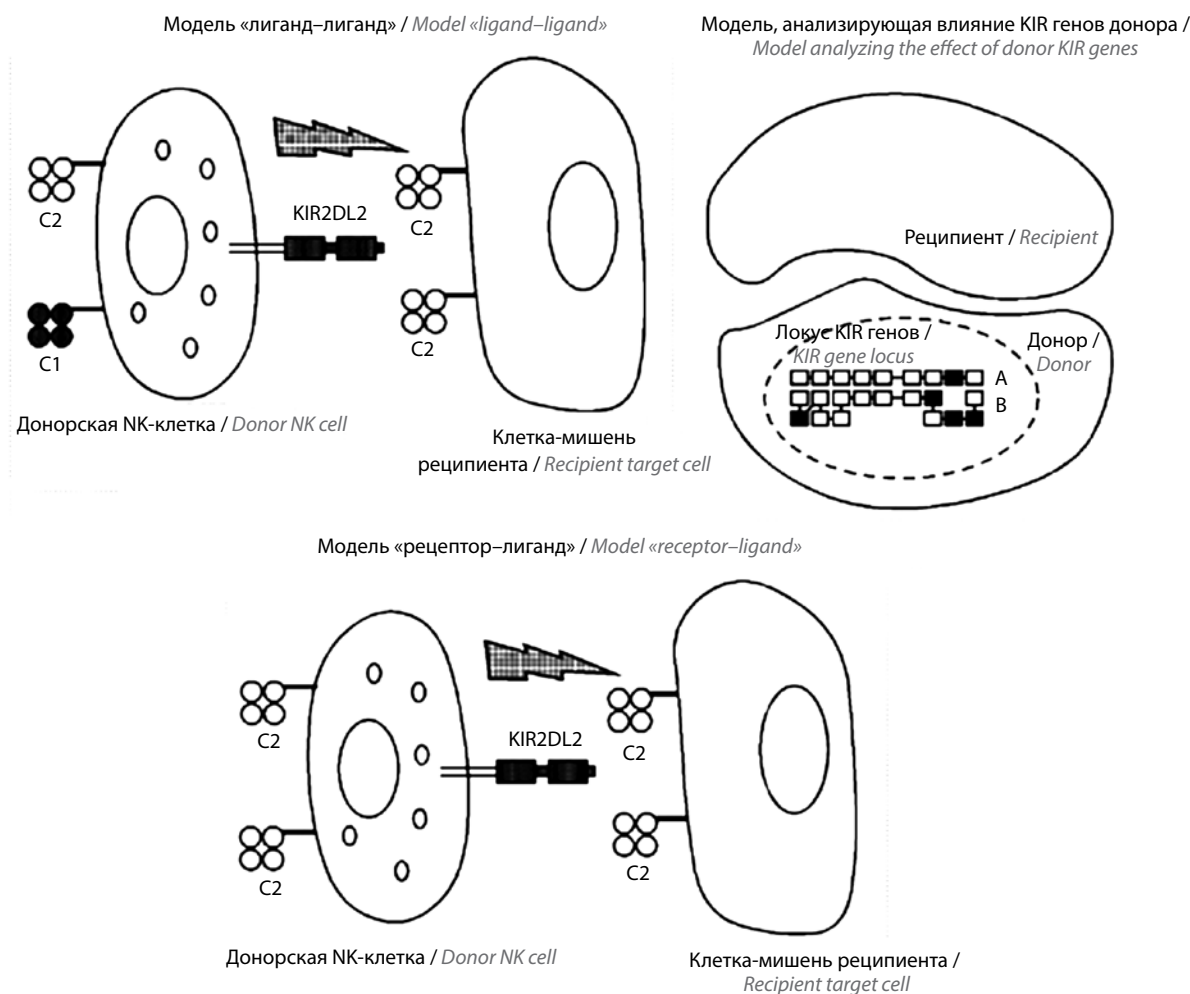
лиганду C1 и имеющие в своем генотипе KIR2DS1, активируются *in vitro* клетками В-лимфобластоидной клеточной линии, экспрессирующими на своей поверхности лиганд C2. Такая активация происходит, в частности, благодаря отсутствию распознавания лиганда C1 ингибирующими KIR2DL2/3. При этом, помимо присутствия KIR2DS1, гомозиготность донора по лиганду C1 является главным условием, поскольку при наличии у донора аллеля из группы C2 его НК-аллореактивность существенно снижается *in vitro* [18]. Тем не менее вклад активирующих KIR в иммунный ответ остается до конца неизученным.

Три основных модели аллореактивности схематично представлены на рисунке.

Роль НК-аллореактивности в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Как уже было сказано, после опубликования результатов L. Rugerri и соавт. множество трансплантационных центров провели свои собственные ретроспективные исследования, изучающие влияние НК-аллореактивности по модели «лиганд—лиганд» на исходы различных типов ТГСК. В небольшой части этих исследований обнаружен благоприятный эффект потенциальной НК-аллореактивности донора, в то время как результаты подавляющего большинства исследований продемонстрировали отрицательный эффект [4]. Такие неоднозначные данные могут быть объяснены результатами исследований НК-аллореактивности на мышах, которые показывают противоположные эффекты [19]. Помимо положительного эффекта относительно предотвращения РТПХ, в этих исследованиях было продемонстрировано, что НК-клетки могут выполнять эффекторную функцию в развитии РТПХ [20]. Возможность взаимодействия АПК реципиента с Т-лимфоцитами донора определяется соотношением количества Т-клеток и НК-клеток в трансплантате. Низкое значение соотношения Т/НК (мало Т-клеток) будет способствовать НК-опосредованному уничтожению АПК у реципиента, тем самым препятствуя взаимодействию с донорскими Т-лимфоцитами, в то время как высокое значение соотношения Т/НК (много Т-клеток) будет способствовать взаимодействию Т-лимфоцитов с АПК и тем самым развитию РТПХ.

Результаты 2 современных исследований демонстрируют, что присутствие донорских Т-лимфоцитов в трансплантате препятствует проявлению НК-клеточной аллореактивности [21, 22]. Т. Yabe и соавт. исследовали НК-аллореактивность по модели «лиганд—лиганд» в группе 1395 реципиентов, получивших неродственную ТГСК. Из них в группе реципиентов ($n = 91$), получавших анти timоцитарный глобулин в рамках трансплантационного протокола, в случае потенциально НК-аллореактивного донора риск развития РТПХ был достоверно ниже, чем в группе реципиентов, не получавших анти timоцитарный глобулин [22]. Эти



Модели аллореактивности естественных киллерных клеток (NK)
Natural killer (NK) cell alloreactivity models

результаты существенно подкрепляют наблюдения, что НК-аллореактивность может иметь полностью противоположные эффекты в зависимости от количества донорских Т-лимфоцитов. Однако это не означает, что антицитотоксический глобулин — единственный фактор, благоприятно влияющий на исход ТГСК. Так, S. Cooley и соавт. показали, что присутствие донорских Т-клеток может влиять на развитие НК-аллореактивности у вновь образующихся НК-клеток в посттрансплантационный период. Было продемонстрировано, что Т-клетки в трансплантате, не влияя на абсолютное количество НК-клеток, способствуют отсроченному формированию KIR на вновь формирующихся НК-клетках у реципиента [21].

Еще один момент, вызывающий вопросы, — это источник происхождения и время жизни аллореактивных донорских НК-клеток в Т-деплементированных трансплантатах. Современная методика Т-деплеции включает селекцию CD34-клеток, что эффективно удаляет НК- и Т-клетки из трансплантата. Возникает вопрос, может ли оставшееся небольшое количество НК-клеток оказаться достаточным, чтобы способствовать лизису АПК, остаточных лейкоэмических клеток

и Т-лимфоцитов реципиента. В то же время не до конца понятно, могут ли НК-клетки, вновь развивающиеся из стволовых клеток донора, оказывать положительный аллореактивный эффект у реципиента. Для того чтобы предотвратить РТПХ, которая обычно развивается не позднее 100-го дня после ТГСК, аллореактивные НК-клетки должны уничтожить АПК реципиента до того, как они начнут взаимодействовать с донорскими Т-лимфоцитами. Очевидно, это должно произойти практически сразу после ТГСК, и кажется совершенно невероятным, что за такой короткий срок вновь развивающиеся НК-клетки достигнут достаточного для этого количества [4]. Уничтожение остаточных лейкоэмических клеток может происходить в течение более длительного периода и может, соответственно, быть функцией вновь образующихся НК-клеток. Для этого требуется, чтобы вновь развивающиеся НК-клетки были аллореактивны по отношению к реципиенту, т. е. «обучены» распознавать лиганды, отсутствующие у донора (если они развивались в доноре), и, соответственно, для этого необходимо взаимодействие с HLA донора при «обучении». Однако происхождение клеток, чьи HLA влияют на «обучение»

НК-клеток, до конца неизвестно. Если источник таких клеток не гемопоэтического происхождения, вновь развивающиеся НК-клетки в клеточном окружении реципиента будут толерантны к HLA реципиента и, соответственно, не аллореактивны. Если же источник — донорские клетки гемопоэтического происхождения, такие вновь развивающиеся НК-клетки будут аллореактивными, возможно, всю жизнь реципиента. Таким образом образуется очень эффективный, долгосрочный антилейкемический механизм. Однако возникает вопрос, почему такие аллореактивные НК-клетки не атакуют другие ткани реципиента, на поверхности клеток которых отсутствует соответствующий ингибирующий HLA-лиганд, с учетом того, что НК-клетки играют роль эффекторов для развития РТПХ [23, 24].

Посттрансплантационный мониторинг за НК-клетками внес некоторую ясность в эти моменты, но данные противоречивы. Несколько групп исследователей проводили наблюдение за посттрансплантационной экспрессией KIR на НК-клетках и их аллореактивностью. Было показано, что после проведения аллогенных ТГСК, в ранний посттрансплантационный период, НК-клетка характеризуется относительно незрелым фенотипом, а именно имеет высокую экспрессию NKG2A и совсем незначительную KIR, что, вероятно, говорит о низком потенциале аллореактивности [25, 26]. В другом исследовании L. Vago и соавт. подсчитали количество НК-клеток в ранний посттрансплантационный период, имеющих на своей поверхности только один KIR (single KIR positive) для HLA-гаплоидентичных с Т-деплецией ТГСК. И на 30-й, и на 60-й день после ТГСК НК-клетки экспрессировали только NKG2A, а single KIR positive не образовывались в значительных количествах до 75-го дня после ТГСК. Вполне возможно, что трансплантационный протокол, который включал инфузию донорских Т-лимфоцитов на 30-й день после ТГСК, затруднял генерацию аллореактивных НК-клеток [27]. В то же время L. Rugerri и соавт. обнаружили аллореактивные НК-клетки в ранний посттрансплантационный период после HLA-гаплоидентичной ТГСК в выборке из 24 реципиентов. Такие аллореактивные клоны определялись у большинства реципиентов до 3-го месяца после ТГСК в количестве, аналогичном таковому у донора до проведения ТГСК. К 4–7-му месяцам после ТГСК количество таких аллореактивных (донорских) НК-клеток снижалось, а по прошествии года и вовсе не определялось ни у одного из реципиентов. Эти данные говорят о возможности того, что в первые несколько месяцев после ТГСК формирующиеся НК-клетки «обучаются» под влиянием HLA донора, но в конечном итоге приобретают фенотип под влиянием HLA реципиента [28]. В других исследованиях также обнаруживались аллореактивные НК-клетки, которые циркулировали иногда до 5 лет [26, 29, 30]. Таким образом, вопрос, как скоро формиру-

ются аллореактивные НК-клетки донорского происхождения и как долго они остаются циркулировать, требует дальнейшего изучения.

Результаты исследований НК-аллореактивности при гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С тех пор как группа исследователей из университета Перуджи в 2002 г. впервые обнаружила благоприятную роль НК-аллореактивности донора в гаплоидентичной ТГСК у пациентов с ОМЛ, ни один трансплантационный центр не смог подтвердить эти результаты [28]. Невозможность других исследовательских групп, использующих различные трансплантационные протоколы, воспроизвести опыт группы Перуджи усилила идею того, что НК-аллореактивность существенно зависит от самого трансплантационного протокола.

Так, в исследование W. Leung и соавт. были включены 17 детей с ОМЛ и 19 детей с ОЛЛ. W. Leung и соавт. не смогли обнаружить положительный эффект НК-аллореактивности, предсказанной по модели «лиганд–лиганд», но выявили существенное преимущество в выживаемости у пациентов при предсказании НК-аллореактивности донора по модели «рецептор–лиганд». Однако небольшое число пациентов, включенных в исследование, не позволило показать существенную разницу между моделями [31]. Полученные результаты сподвигли группу исследователей из Перуджи переанализировать свои данные, сравнив 2 модели аллореактивности [28]. Результаты повторного исследования подтвердили, что модель «лиганд–лиганд» лучше предсказывает исход ТГСК, и не выявили положительного эффекта от предсказания потенциальной аллореактивности донора по модели «рецептор–лиганд».

L. Vago и соавт. проанализировали 44 гаплоидентичных ТГСК, проведенных по протоколу, очень близкому к Перуджи, но не обнаружили преимуществ при применении модели «лиганд–лиганд». Отличие от протокола Перуджи заключалось в том, что, во-первых, тотальное облучение тела не использовалось у 70 % пациентов и, во-вторых, для профилактики инфекционных осложнений в ранний посттрансплантационный период в большинстве случаев на 30-й день после ТГСК проводили инфузию донорских Т-лимфоцитов. Вполне вероятно, что эти 2 фактора, особенно инфузия донорских Т-лимфоцитов, не позволили повторить результаты группы Перуджи [27].

A. Bishara и соавт. исследовали 62 в основном взрослых пациента, 28 из которых с диагнозом ОМЛ, и не обнаружили благоприятный эффект потенциальной донорской НК-аллореактивности. Наоборот, в группе пациентов с предположительно аллореактивными донорами были существенно выше риск развития острой РТПХ и ниже выживаемость. Трансплантационный протокол был очень похож на протокол

Перуджи, однако используемый метод Т-деплеции оставлял в 3 раза больше Т-лимфоцитов и, возможно, этого оказалось достаточно для существенного увеличения риска острой РТПХ (50 % по сравнению с 9 % в группе Перуджи) [32].

X.J. Huang и соавт. исследовали 111 пациентов, 71 из которых с диагнозом ОМЛ, получивших Т-реплотированный трансплантат, а также мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором периферические стволовые клетки крови, что в итоге составило довольно высокое количество Т-лимфоцитов в трансплантате. Также отличием от протокола Перуджи был отказ от проведения тотального облучения тела и профилактики РТПХ. Авторы исследования не смогли обнаружить благоприятный эффект потенциально аллореактивных НК-клеток донора. Наоборот, донорская НК-аллореактивность была ассоциирована с более высоким риском развития рецидива, РТПХ и худшей выживаемостью. Интересно, что связь между НК-аллореактивностью по модели «лиганд–лиганд» и высоким риском РТПХ была только у пациентов, получивших высокие дозы Т-лимфоцитов ($p < 0,000001$), что подтверждает факт увеличения риска развития РТПХ в присутствии донорских Т-лимфоцитов [33].

X.Y. Zhao и соавт. исследовали 64 пациента, из которых 47 с диагнозом ОМЛ, и использовали трансплантационный протокол, аналогичный X.J. Huang и соавт. Авторы получили полностью аналогичный отрицательный результат [34].

B. Triplett и соавт. показали применимость гаплоидентичного подхода к пациентам с ОЛЛ. У пациентов с диагнозом ОЛЛ, получивших аллогенную ТГСК от HLA-идентичного сиблинга, развилось множество посттрансплантационных осложнений, включая РТПХ и рецидив лейкоза. Последующая аллогенная ТГСК с Т-деплецией от HLA-гаплоидентичного отца прошла без осложнений с приживлением нейтрофилов на 10-й день и молекулярной ремиссией на 16-й день. НК-клетки, полученные от пациента на 3-й неделе, после ТГСК экспрессировали донорские KIR и были способны уничтожать бластные клетки пациента [30].

Заключение

Таким образом, результаты множества опубликованных ранее исследований демонстрируют абсолютно противоположное влияние каждой из моделей НК-аллореактивности на исходы ТГСК. Необходимо продолжение исследований в данной области, однако уже ясно, что присутствие донорских Т-лимфоцитов в трансплантате отрицательно влияет на проявление НК-аллореактивности. В то же время очевидно, что потенциальная НК-аллореактивность может приводить к более тяжелой форме РТПХ и увеличению риска развития рецидива при использовании определенных трансплантационных протоколов. Проведение профилактики РТПХ способствует снижению эффекта «трансплантат против лейкемии» НК-клеток вследствие иммуносупрессивного влияния используемых препаратов на активность НК-клеток и экспрессию KIR [35–37].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L. et al. Donor with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113(3):726–32. DOI: 10.1182/blood-2008-07-171926. PMID: 18945962.
- Spierings E., Kim Y., Hendriks M. et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of Minor Histocompatibility Antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1244–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.06.001. PMID: 23756210.
- Rugerri L., Capanni M., Casucci M. et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1999;94(1):333–9. PMID: 10381530.
- The HLA complex in Biology and Medicine: A Resource Book. Eds.: N.K. Mehra, G. Kaur, J. McCluskey et al. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers LTD, 2010.
- Ciccone E., Viale O., Pende D. et al. Specific lysis of allogeneic cells after activation of CD3-lymphocytes in mixed lymphocyte culture. *J Exp Med* 1988;168(6):2403–8. PMID: 2974067.
- Moretta A., Bottino C., Pende D. et al. Identification of four subsets of human CD3 – CD16+ natural killer (NK) cells by the expression of clonally distributed functional surface molecules: Correlation between subset assignment of NK clones and ability to mediate specific alloantigen recognition. *J Exp Med* 1990;172(6):1589–98. PMID: 2147946.
- Ciccone E., Pende D., Moretta A. et al. Evidence of natural killer (NK) cell repertoire for (Allo) antigen recognition: definition of five distinct NK-determined allospecificities in humans. *J Exp Med* 1992;175(3):709–18. PMID: 1371301.
- Ciccone E., Pende D., Viale O. et al. Involvement of HLA Class I alleles in natural killer (NK) cell-specific functions: expression of HLA-Cw3 confers selective protection from lysis by alloreactive NK clones displaying a defined specificity. *J Exp Med* 1992;176(4):963–71. PMID: 1328466.
- Colonna M., Brooks E.G., Falco M. et al. Generation of allospecific natural killer cells by stimulation across a polymorphism of HLA-C. *Science* 1993;260(5111):1121–4. PMID: 8493555.
- Cella M., Longo A., Ferrara G.B. et al. NK3-specific natural killer cells are selectively inhibited by Bw4-positive HLA alleles with isoleucine 80. *J Exp Med* 1994;180(4):1235–42. PMID: 7931060.
- Foley B.A., De Santis D.D., Van Beelen E. et al. The reactivity of Bw4+ HLA-B and HLA-A alleles with KIR3DL1: implications for patient and donor suitability for haploidentical stem cell transplantations. *Blood* 2008;112(2):435–43. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132902. PMID: 18385451.
- Ljunggren H.G., Karre K. In search of the “missing self”: MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today* 1990;11(7):237–44. PMID: 2201309.

13. Oevermann L., Michaelis S.U., Mezger M. et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood* 2014;124(17):2744–7. DOI: 10.1182/blood-2014-03-565069. PMID: 25115891.
14. Uhrberg M., Valiante N.M., Shum B.P. et al. Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes. *Immunity* 1997;7(6):753–63. PMID: 9430221.
15. Witt C.S., Dewing C.B., Sayer D.C. et al. Population frequencies and putative haplotypes of the killer cell immunoglobulin-like receptor sequences and evidence for recombination. *Transplantation* 1999;68(11):1784–9. PMID: 10609957.
16. Savani B.N., Mielke S., Adams S. et al. Rapid natural killer cell recovery determines outcome after T-cell-depleted HLA-identical stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias but not with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2007;21(10):2145–52. DOI: 10.1038/sj.leu.2404892. PMID: 17673900.
17. Stewart C.A., Laugier-Anfossi F., Vely F. et al. Recognition of peptide-MHC class I complexes by activating killer immunoglobulin-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(37):13224–9. DOI: 10.1073/pnas.0503594102. PMID: 16141329.
18. Chewning J.H., Gudme C.N., Hsu K.C. et al. KIR2DS1-positive NK cells mediate alloresponse against the C2 HLA-KIR ligand group *in vitro*. *J Immunol* 2007;179(2):854–68. PMID: 17617576.
19. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E. et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295(5562):2097–100. DOI: 10.1126/science.1068440. PMID: 11896281.
20. Ghayur T., Seemayer T.A., Kongshavn P.A. et al. Graft-versus-host reactions in the beige mouse: an investigation of the role of host and donor natural killer cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Transplantation* 1987;44(2):261–7. PMID: 3307050.
21. Cooley S., McCullar V., Wangen R. et al. KIR reconstitution is altered by T cells in the graft and correlates with clinical outcomes after unrelated donor transplantation. *Blood* 2005;106(13):4370–6. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1644. PMID: 16131567.
22. Yabe T., Matsuo K., Hirayasu K. et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):75–87. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.09.012. PMID: 18158964.
23. Rhoades J.L., Cibull M.L., Thompson J.S. et al. Role of natural killer cells in the pathogenesis of human acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 1993;56(1):113–20. PMID: 8333033.
24. Ferrara J.L., Guillen F.J., Dijken P.J. et al. Evidence that large granular lymphocytes of donor origin mediate acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 1989;47(1):50–4. PMID: 2643231.
25. Shilling H.G., McQueen K.L., Cheng N.W. et al. Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(9):3730–40. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2568. PMID: 12511415.
26. Pende D., Marcenaro S., Falco M. et al. Anti-leukemia activity of alloreactive NK cells in KIR ligand-mismatched haploidentical HSCT for pediatric patients: Evaluation of the functional role of activating KIR and redefinition of inhibitory KIR specificity. *Blood* 2009;113(13):3119–29. DOI: 10.1182/blood-2008-06-164103. PMID: 18945967.
27. Vago L., Forno B., Sormani M.P. et al. Temporal, quantitative, and functional characteristics of single KIR positive alloreactive natural killer cell recovery account for impaired graft-versus-leukemia activity after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2008;112(8):3488–99. DOI: 10.1182/blood-2007-07-103325. PMID: 18645039.
28. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M. et al. Donor natural killer cell allorecognition of “missing self” in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 2007;110(1):433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687. PMID: 17371948.
29. Locatelli F., Pende D., Maccario R. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk leukemias: how NK cells make the difference. *Clin Immunol* 2009;133(2):171–8. DOI: 10.1016/j.clim.2009.04.009. PMID: 19481979.
30. Triplett B., Handgretinger R., Pui C.H., Leung W. KIR-incompatible hematopoietic-cell transplantation for poor prognosis infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107(3):1238–9. DOI: 10.1182/blood-2005-07-2809. PMID: 16434496.
31. Leung W., Iyengar R., Turner V. et al. Determinants of antileukemia effect of allogeneic NK cells. *J Immunol* 2004;172(1):644–50. PMID: 14688377.
32. Bishara A., Santis D.D., Witt C.C. et al. The beneficial role of inhibitory KIR genes of HLA class I NK epitopes in haploidentically mismatched stem cell allografts may be masked by residual donor-alloreactive T cells causing GVHD. *Tissue Antigens* 2004;63(3):204–11. DOI: 10.1111/j.0001-2815.2004.00182.x. PMID: 14989709.
33. Huang X.J., Zhao X.Y., Liu D.H. et al. Deleterious effect of KIR ligand incompatibility on clinical outcomes in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without *in vitro* T-cell depletion. *Leukemia* 2007;21(4):848–51. DOI: 10.1038/sj.leu.2404566. PMID: 17268518.
34. Zhao X.Y., Huang K.Y., Liu K.Y. et al. Prognosis after unmanipulated HLA-haploidentical blood and marrow transplantation is correlated to the numbers of KIR ligands in recipients. *Eur J Haematol* 2007;78(4):338–46. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00822.x. PMID: 17378893.
35. Giebel S., Dziaczkowska J., Wojnar J. et al. The impact of immunosuppressive therapy on an early quantitative NK cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transplant* 2005;10(2):29–33. PMID: 16218030.
36. Muller C., Scherthaner G., Kovarik J. et al. Natural killer cell activity and antibody-dependent cellular cytotoxicity in patients under various immunosuppressive regimens. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;44(1):12–9. PMID: 3297437.
37. Wang H., Grzywacz B., Sukovich D. et al. The unexpected effect of cyclosporine A on CD56+. *Blood* 2007;110(5):1530–9. DOI: 10.1182/blood-2006-10-048173. PMID: 17495133.

ORCID автора/ORCID of author

В.В. Захарова/V.V. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.