

Соколова Ю. В., Бубнова Л. Н., Павлова И. Е., Бессмельцев С. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ KIR-ГЕНОТИПОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ НАИБОЛЕЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ, У ДОНОРОВ РЕСПУБЛИКАНСКОГО РЕГИСТРА

Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) — недавно открытая иммуногенетическая система, которая обладает высоким уровнем полиморфизма и играет ключевую роль в регуляции цитолитической активности естественных киллеров, взаимодействуя с антигенами главного комплекса гистосовместимости I класса. Исследования последних лет свидетельствуют о выраженном влиянии KIR-генотипа донора на клинический исход трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и эффективность терапии. Было показано, что наличие В-гаплотипа у донора (Вх-генотип), независимо от KIR-генотипа реципиента, улучшает клинический исход трансплантации при остром миелоидном лейкозе и множественной миеломе. Дальнейшими исследованиями установлена ведущая роль в развитии реакции «трансплантат против лейкоза» центромерных KIR-генов, ассоциированных с гаплотипом В. Присутствие в генотипе донора теломерных и, особенно, центромерных В-фрагментов («В-motifs») позволяет снизить риск развития рецидива и повысить без-

рецидивную выживаемость после аллогенной трансплантации при остром миелоидном лейкозе, но не при остром лимфоидном лейкозе.

Целью данного исследования было изучение распределения KIR-генов и KIR-генотипов у потенциальных доноров Республиканского Регистра и определение частоты встречаемости предпочтительных для трансплантации KIR-генотипов.

KIR-генотипирование 100 потенциальных доноров ГСК Республиканского регистра было выполнено с использованием коммерческих наборов KIR Genotyping SSP Kit (Invitrogen, WI, USA). Для проведения сравнительного анализа частот KIR-генов и KIR-генотипов у потенциальных доноров ГСК нашего регистра и в других популяциях были использованы данные Allele Frequencies KIR Database (декабрь 2012). Распределение потенциальных доноров на группы в соответствии с их KIR В статусом («best», «better», «neutral») проводили при помощи Donor KIR В-content group calculator калькулятора, разработанного на сайте Европейского института биоинформатики

(European Bioinformatics Institute), который позволяет выбрать предпочтительного донора на основе анализа центромерных и теломерных участков KIR-локуса.

В обследованной группе доноров ГСК обнаружена значительно более высокая по сравнению с другими популяциями частота KIR-генотипов, оказывающих наиболее благоприятный клинический эффект при трансплантации при остром миелоидном лейкозе. Частота встречаемости KIR-генотипов, входящих в группу «best», у доноров нашего регистра составила 15%, по сравнению с 10,9% во

французской, 10,2% в английской и 6% в итальянской популяциях. Наиболее выраженные различия были обнаружены при сравнении с азиатскими популяциями: японской (0%), южнокорейской (0,6%) и китайской (1%).

Результаты данного исследования могут быть использованы для выбора наиболее предпочтительных доноров ГСК с целью улучшения терапевтического эффекта трансплантации ГСК, а также для оптимизации банка Республиканского регистра доноров ГСК по количественному и популяционному составу.

Хамаганова Е. Г., Чугреева Т. П., Юшкова А. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения России», Москва.

ПЯТИЛОКУСНЫЕ HLA-ГАПЛОТИПЫ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОКАЗАНИЯМИ К АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

HLA-идентичные сибсы (от англ. sibs — sisters-brothers) — наиболее предпочтительные доноры при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Они наследуют не только идентичные гены HLA, но и одинаковые варианты всех других генов внутри HLA-гаплотипов. При неродственной (нр) ТГСК совпадение донора и больного по генам HLA не означает, что у них также совпадают другие гены, находящиеся внутри HLA-комплекса. Успех и продолжительность поиска нр донора во многом зависят от присутствия у больного распространенных HLA-гаплотипов. Для больных даже с одним HLA-гаплотипом из 10 «общих» у европеоидов имеются более высокие шансы найти совместимого донора в течение непродолжительного времени. Для таких больных существует возможность выбора донора среди множества HLA-совместимых с учетом не только HLA-критериев. Десятью «общими» HLA-гаплотипами у европеоидов принято считать 10 наиболее высокочастотных HLA-гаплотипов, установленных по данным наибольшего регистра доноров костного мозга — NMDP (National Marrow Donor Program, USA) для доноров европейского происхождения.

Задачи настоящего исследования — изучить распределение HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*гаплотипов у гематологических больных, нуждающихся в проведения аллогенной

ТГСК, установить наиболее часто встречающиеся HLA-гаплотипы, определить процент больных, обладающих хотя бы одним из 10 «общих» HLA-гаплотипов.

В исследование включено 203 больных (европеоидов) различными гематологическими заболеваниями с показаниями к проведению аллогенной ТГСК, у которых были установлены HLA-гаплотипы. HLA-гаплотипы устанавливались их сегрегацией при типировании больного и его ближайших кровных родственников. Типирование HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1* выполнялось методом PCR-SSP с праймерами «Invitrogen» (USA). Частота гаплотипов вычислялась как отношение общего числа копий гаплотипов к числу больных в исследовании

У 203 больных (2n=406) выявлено 265 различных HLA-A*-B*-C*-DRB1*-DQB1*гаплотипов. Из них 198 HLA-гаплотипов определены один раз, 46 — два раза. 21 HLA-гаплотип был установлен не менее трех раз и составил группу высокочастотных HLA-гаплотипов у больных с показаниями к аллогенной ТГСК. HLA-A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06 оказался наиболее часто встречающимся HLA-гаплотипом (8,4%). Наиболее высокочастотный для большинства европейских популяций гаплотип HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02 являлся вторым (6,9%), HLA-A*02-B*13-C*06-DRB1*07-DQB1*02 - третьим (4,9%).