

Выявление CCR5-Δ32 гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови: возможности и перспективы для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией

И.А. Пирожков¹, М.А. Глебова¹, М.Д. Канаева¹, А.С. Хрупина^{1,2}, С.А. Смирнова^{1,2},
Д.А. Иволгин^{1,2}, А.Б. Смолянинов^{1,2}, Л. Петц³

¹ ООО «Покровский банк стволовых клеток» Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Международный центр пуповинной крови «Stem Cyte», Ковина, США

Finding of CCR5-Δ32 cord blood haemopoietic stem cells: opportunities and perspectives for treatment of patients with HIV-infection

I.A. Pirozhkov¹, M.A. Glebova¹, M.D. Canaeva¹, A.S. Khрупина^{1,2}, S.A. Smirnova^{1,2},
D.A. Ivolgin^{1,2}, A. B. Smolyaninov^{1,2}, L. Pets³

¹ LLC «Stem cell bank Pokrovsky», Saint-Petersburg

² I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint-Petersburg

³ StemCyte International Cord Blood Center, Covina, USA

Впервые вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) был выделен в 1983 г. Однако, несмотря на изучение проблемы СПИДа ведущими научно-исследовательскими лабораториями всего мира на протяжении более 30 лет, пандемия ВИЧ остается одной из серьезнейших проблем здравоохранения в области инфекционных заболеваний.

Молекулярные механизмы проникновения ВИЧ в клетку-мишень включают в себя специфичное взаимодействие гликопротеина вирусной оболочки gp120 с молекулой CD4 и хемокиновым рецептором CCR5. Одновременная экспрессия молекул CD4 и CCR5 наблюдается в CD4⁺ лимфоцитах (Т-хелперы 1 типа, дендритные клетки, моноциты, макрофаги).

Полиморфизм CCR5-Δ32 является делецией 32 пары нуклеотидов гена CCR5, мутация потери функции, которая обеспечивает генетическую резистентность инфицированию ВИЧ-1. Мутация обнаруживается в европеоидной популяции с частотой 10–15% гетерозиготные и 1% гомозиготные носители.

Таким образом, на основании гипотезы о том, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), содержащих данную мутацию, может стать средством эффективного лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, несколько научно-исследовательских групп начали формирование пула источников таких ГСК. Одним из наиболее перспективных направлений является создание на базе банка пуповинной крови хранилища образцов пуповинной крови, содержащих мутацию CCR5-Δ32 с учетом наиболее часто встречающихся в данном регионе гаплотипов HLA.

Ключевые слова: ВИЧ, полиморфизм CCR5-Δ32, система HLA, пуповинная кровь.

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) was isolated in 1983. However, in despite of leading scientific laboratories over the world have studied AIDS problem almost thirty years, HIV pandemic remains one of the serious problems of health care in the area of infectious diseases.

Molecular mechanism of HIV entry into target cell involves specific interaction of viral envelope glycoprotein gp120 with CD4 molecule and chemokine receptor CCR5. Simultaneous expression of CD4 and CCR5 molecules observed in the CD4⁺ lymphocytes (T-helpers type 1, dendritic cells, monocytes, macrophages).

Polymorphism CCR5-Δ32 is 32 base pair deletion in the CCR5 gene, a loss-of-function mutation that provides genetic resistance against HIV-1 acquisition. Mutation occurs in the Caucasian population with up to 10–15% heterozygous and 1% homozygous carriers.

So, based on the hypothesis that stem cells transplantation may treat HIV infection, several scientific groups began to form a pull of haemopoietic stem cells sources which contains such mutation. One of such perspective activities is a developing of CCR5-Δ32 mutation cord blood units inventory considering HLA haplotype frequencies specific for each region on the base of cord blood bank.

Key words: HIV, polymorphism CCR5-Δ32, HLA-system, cord blood.

Для инфицирования вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) требуется наличие CD4 рецептора и хемокинового рецептора 5 (CCR5) [1]. У человека белок CCR5 кодируется геном *ccr5*, расположенным на коротком плече третьей хромосомы в позиции 21 (3p21). Некоторые группы населения унаследовали мутацию *ccr5*-Δ32, представляющую собой делецию 32 пар нуклеотидов в кодирующей области гена *ccr5*. Гомозиготные носители этой

мутации (*ccr5*-Δ32/Δ32) устойчивы к ВИЧ-1-инфекции [2–4].

В 2009 г. G. Hutter с соавт. [5] сообщили о долгосрочном контроле ВИЧ-инфекции путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) периферической крови от *ccr5*-Δ32/Δ32 донора. Трансплантация ГСК была проведена в Германии в 2007 г. ВИЧ-инфицированному пациенту с острым миелоидным лейкозом. Сразу после трансплантации

e-mail: ipir@mail.ru

была прекращена высокоактивная антиретровирусная терапия. Полный химеризм достигнут на 61 день после трансплантации. В течение 5,5 лет после трансплантации пациенту по-прежнему не требуется антиретровирусная терапия. Кроме того, анализ периферической крови, а также различных образцов тканей, включая кишечник, печень и мозг, не выявили вирусной нагрузки или наличия провирусной ДНК [6]. K. Allers с соавт. (2011) предположили, что эти результаты убедительно свидетельствуют об излечении пациента от ВИЧ-инфекции [7]. По мнению S.G. Deeks и J.M. McCune (2010) «общество исследований ВИЧ-инфекции еще колеблется использовать слово «излечение», но этот единичный случай вполне может быть первым примером, отвечающим всем требованиям» [8].

Несмотря на убедительность, концепция трансплантации ГСК *ccr5-Δ32/Δ32* взрослых доноров костного мозга или периферической крови для лечения ВИЧ инфицированных пациентов не может стать широко распространенной. Это связано с тем, что распространенность мутантного аллеля в гомозиготном состоянии довольно низка — всего около 0,8–1% людей европеоидной расы имеют генотип *ccr5-Δ32/Δ32* [9, 10], а другие этнические группы ещё меньше [11]. Кроме того, для большинства пациентов, нуждающихся в трансплантации ГСК в реестрах взрослых доноров можно найти только небольшое количество подходящих кандидатов из-за очень высоких требований по совместимости HLA-аллелей (8 из 8 или 7 из 8 высокого разрешения в 4 локусах (A, B, C, DRB1) между взрослым донором и реципиентом [12]. G. Hutter и E. Thiel (2011) сообщили об отсутствии последующих трансплантаций ГСК для ВИЧ-инфицированных пациентов из-за несовместимости таких пациентов с взрослыми донорами *ccr5-Δ32/Δ32*, несмотря на тщательные поиски «пациента № 2» [13], и на сегодняшний день о других таких пациентах не сообщалось.

Напротив, трансплантация ГСК с использованием пуповинной крови не требует такой строгой совместимости по HLA донора и реципиента [14]. Приемлемые HLA-совместимые образцы включают сходство по 4 из 6, 5 из 6 или 6 из 6 аллелям в 3 локусах (A и B) с использованием низкого разрешения и локусе DRB1— высокого разрешения, не допуская 2 несовпадения в одном локусе при совмещении 4 из 6.

Таким образом, гипотеза заключается в том, что лечение ВИЧ-инфекции при помощи трансплантации ГСК может быть осуществимо только с помощью *ccr5-Δ32/Δ32* ГСК пуповинной крови. Чтобы проверить эту гипотезу, исследовательской группой под руководством Л. Петца была разработана программа отбора пуповинной крови и создания хранилища *ccr5-Δ32/Δ32* образцов пуповинной крови. Суть данной программы сводится к тому, чтобы проанализировать на наличие мутации *ccr5-Δ32/Δ32* все образцы пуповинной крови, находящиеся на хранении в банке «Stem Cyte» (Калифорния, США). Причем, было подсчитано, что для нахождения образца пуповинной крови с адекватной дозой клеток, совпадающего по 4–5 из 6 аллелей комплекса HLA с вероятностью 70% , достаточно минимум 300 образцов [15].

Однако для каждого региона мира существуют собственные особенности распределения аллелей системы HLA, поэтому образцы, хранящиеся в западно-

европейских странах и США с невысокой долей вероятности могли бы подойти российским пациентам.

Целью данного исследования является анализ образцов пуповинной крови, находящихся на длительном хранении в Покровском банке стволовых клеток на наличие мутации гена *ccr5-Δ32/Δ32* и предварительная оценка данных образцов по количеству ядросодержащих клеток и HLA генотипу.

Материал и методы

В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная с октября 2011 г. по февраль 2013 г. из 1340 образцов пуповинной крови общественного регистра хранения Покровского банка стволовых клеток.

Получение пуповинной крови

Все образцы ПК были собраны как во время срочных родов, так и во время операции кесарева сечения после подписания роженицами информированного согласия на сбор материала. Получение пуповинной крови осуществлялось сразу после рождения ребенка — пуповина клеммировалась в течение 30 с после рождения ребенка, затем рассекалась между зажимами, и, после обработки антисептиком пуповины в месте предполагаемого прокола, производилась пункция пупочной вены. Кровь поступала в мешок самотеком. Сбор крови проводился до полного опустошения пупочной вены. По окончании сбора крови на трубку рядом с иглой накладывался зажим, игла извлекалась из вены, кровь перемешивалась с антикоагулянтом. Контейнер упаковывался в индивидуальный пластиковый пакет.

При поступлении контейнера с кровью в лабораторию после его идентификации и обработки поверхности антисептиком пакет с кровью переносился в подготовленный ламинарный бокс, где из него перед началом выделения фракции ядросодержащих клеток отбиралось по 1 мл в две микропробирки типа Эппендорф для исследования на гемоанализаторе и HLA-типирования. Микропробирки маркировались.

Фракция ядросодержащих клеток из пуповинной крови выделялась двумя методами: с использованием модифицированного метода двойного центрифугирования [16] в модификации Американской ассоциации банков крови [17]; с использованием автоматической системы «Seraх S100» («Biosafe», Швейцария).

После получения клеточного концентрата, в ламинарном боксе стерильным шприцем в криопакет вводился рассчитанный объем криопротектора (DMCO 10%, Pall, Великобритания). Замораживание концентрата осуществлялось в программируемом замораживателе Cryo 560-16 (Planer, Великобритания). Криокоробка с образцом переносилась на длительное хранение при температуре, не превышающей -150°C, в дьюар с жидким азотом.

Выделение ДНК

ДНК выделялась из 0,9 мл замороженной крови с использованием коммерческих наборов Protrans (Германия) и Axygen (США). Скрининг образцов на *ccr5Δ32* аллель выполнен методом ПЦР. Использовались следующие праймеры, фланкирующие делеционный сайт:

F: CTGTGTTTGGCTCTCTCCCA
R: CCTCTTCTTCTCATTTGACACCG.

ПЦР проводилась в амплификаторе BioradMyCycler Version 1.065. Реакция проводилась по следующей программе: 94°C — 5 мин; далее 94°C — 30 с, 56°C — 40 с, 72°C — 40 с в течение 35 циклов; затем 72°C — 10 мин и 15°C — 5 мин. Детекция полиморфизма осуществлялась в 9% полиакриламидном геле с применением вертикального электрофореза. ПЦР фрагменты состояли из 224 пар нуклеотидов при нормальном варианте гена и из 192 пар нуклеотидов при гомозиготном полиморфизме *ccr5Δ32*.

HLA-типирование

HLA-типирование образцов пуповинной крови производилось методом SSP (sequence-specificpriming). ДНК выделялась из 0,5–0,7 мл пуповинной крови с применением наборов для выделения ProtransDNABox 500 (Protrans, Германия). Концентрация ДНК оценивалась на спектрофотометре, среднее значение концентрации при выделении данным набором равно 70 мкг/мл.

Далее производилась амплификация с использованием циклерплатных систем Protrans HLA-A*, -B*, -DRB1* (Protrans, Германия). После нанесения на планшет, образцы ДНК помещались в термоциклер (MyCycler, Biorad) для проведения реакции амплификации. По окончании термоциклирования проводился электрофорез в агарозном геле. После нанесения продуктов амплификации в лунки геля, электрофоретическую ячейку подключали к источнику питания и проводили электрофорез в течение 25 мин при 170V.

Снимок геля выполнялся через трансиллюминатор и заносился в компьютерную базу данных. В каждой из 96 лунок должен был получиться контрольный продукт для оценки проведения корректной амплификации, а также в некоторых лунках должна быть полоска специфичного продукта, что и

обуславливало генотип по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1.

Результаты и обсуждение

В результате исследования было выявлено 13 образцов пуповинной крови, содержащих гомозиготную мутацию гена *ccr5Δ32*, что составило 0,9% от общего количества исследованных образцов. Общее количество ядросодержащих клеток в образцах составило $1059 \pm 124 \times 10^6$, количество CD34+ клеток составило $3,95 \pm 1,08 \times 10^6$. Результаты HLA типирования приведены в таблице 1. Кроме того, было выявлено 256 гетерозиготных носителей полиморфизма *ccr5Δ32* (19,1%).

Как видно из этой таблицы, 46% образцов пуповинной крови, гомозиготных по *ccr5Δ32*, имеют совпадение по 4–6/6 аллелям комплекса гистосовместимости при сравнении с наиболее часто встречающимися в Северо-Западном регионе аллелями системы HLA (табл. 2).

Известно, что требования к соответствию HLA для трансплантации пуповинной крови значительно менее строгие, чем к костному мозгу и периферической крови. Соответственно, гипотеза исследовательской группы под руководством профессора Л. Петца состоит в том, что лечение ВИЧ-инфекции при помощи трансплантации ГСК с использованием пуповинной крови, полученной из относительно небольшого хранилища криоконсервированных *ccr5-Δ32/Δ32* образцов, может быть более выполнима.

Кроме того, многочисленные сообщения об эквивалентности результатов трансплантации пуповинной крови результатам использования костного мозга и ГСК периферической крови придают этому подходу дополнительный импульс [19–24]. Начиная с 2003 г., хранилище пуповинной крови «Stem Cyte» было проверено на наличие образцов *ccr5-Δ32/Δ32*. Кроме того, трансплантация *ccr5-Δ32/Δ32* пуповинной крови взрослому пациенту с ОМЛ как часть двойной трансплантации

Таблица 1. Выявленные образцы с *ccr5-Δ32/Δ32*

Номер	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1		HLA-DRB	
0209000080	2	26	15	38	7	13	3	4
1410000042	2	3	35	58	1	14	3	–
0210000805	2	3	41	56	13	15	3	5
0210000817	24	68	38	44	13	13	3	–
0210001268	2	32	44	44	11	12	3	–
0211001670	3	3	7	27	15	16	5	–
0210000757	1	23	8	44	3	7	3	4
0210001602	3	29	13	40	4	13	3	4
0210001026	2	25	27	44	1	11	3	–
0210001350	2	*	7	18	*	11	3	4
0210001353	1	2	8	51	3	11	3	–
0210001133	2	11	8	??	3	14	3	–
0210000572	2	24	13	51	12	15	3	5

Примечания: серым выделены аллели, совпадающие с наиболее распространенными по Северо-Западу РФ; * – данные еще не получены.

пуповинной крови предоставила возможность сбора данных о приживлении *ccr5-Δ32/Δ32* образца в качестве доминирующего. В то же время, исследования химеризма показали 100% приживление

ccr5-Δ32/Δ32 образца, а исследования *in vitro* показали, что мононуклеарные клетки периферической крови пациента были устойчивы к штаммам ВИЧ1 BAL и NL4-3.

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся аллели для Северо-Западного региона РФ [18]

Локус	Наиболее часто встречающийся аллель	Частота, %	Средняя частота данного аллеля для европеоидной расы*	Диапазон частот
HLA-A	*02	28,3	25,01	7,2–39,6
	*03	15,8	6,87	1,6–25,6
	*01	13,6	14,07	5,3–28,1
HLA-B	*07	13,6	8,67	1,0–16,0
	*35	12,3	10,33	5,0–18,3
	*44	8,8	11,19	4,6–21,7
HLA-DRB1	*07	15,1	13,7	5,3–28,9
	*15	14,8	10,73	5,7–25,6
	*01	13,9	11,11	4,5–26,2

Сотрудничество между многочисленными банками пуповинной крови делает высоко вероятным создание специального хранилища *ccr5-Δ32/Δ32* образцов пуповинной крови, которое, при необходимости, может быть увеличено. Например, G. Gonzalez с соавт. (2011) подсчитали, что в мире хранится около 400 000 криоконсервированных образцов пуповинной крови, среди которых около 2000–4000 *ccr5-Δ32/Δ32* образцов [11].

Также обязательно учитывается необходимость адекватной дозы клеток, которая сейчас принимается в диапазоне от $\geq 2,5 \times 10^7$ кл/кг. Предварительные расчеты показывают, что хранилище объемом 300 единиц обеспечит 73,6% вероятность нахождения адекватного HLA совместимого образца для педиатрических пациентов европеоидной расы и вероятность 27,9% для взрослых пациентов европеоидной расы. Кроме того, после сообщения H.Liu (2011) о том, что при трансплантации пуповинной крови совместно с гаплоидентичной трансплантацией доза клеток пуповинной крови 1×10^7 кл/кг является достаточной, был произведен расчет для такой минимально необходимой дозы клеток [25]. Этот расчет показал вероятность нахождения адекватного HLA совместимого образца для 85,6% педиатрических пациентов и для 82,1% взрослых пациентов европеоидов. Использование сочетания гаплоидентичной трансплантации и введения пуповинной крови предоставляет существенные преимущества при принятии решения об использовании пуповинной крови для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Нахождение двух совместимых образцов в хранилище из 300 образцов пуповинной крови будет проблематичным, тогда как использование одного образца, предназначенного для использования вместе с гаплоидентичной трансплантацией, гораздо более реально. Кроме того, при таких трансплантациях, приживление является быстрым, а исследования химеризма показали, что в большинстве случаев через несколько месяцев после трансфузии остаются только клетки пуповинной крови [25].

Наиболее очевидной группой пациентов для трансплантации *ccr5-Δ32/Δ32* образцов пуповин-

ной крови являются ВИЧ-инфицированные, нуждающиеся в трансплантации ГСК по поводу онкогематологии или по другим показаниям. Количество пациентов, отвечающих этим критериям, не было определено, и, казалось бы, относительно невелико. Тем не менее, G. Hutter и J.A. Zaia (2011) указывают, что «продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов значительно улучшилась, однако частота развития злокачественных новообразований у этих больных значительно увеличилась. Таким образом, можно предположить, что необходимость трансплантации аллогенных ГСК для ВИЧ-1-инфицированных больных со злокачественными новообразованиями будет расти» [26]. A. Krishnan и S. Forman (2010) также показывают, что заболеваемость лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по сравнению с населением в целом [27]. Действительно, СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности среди ВИЧ-инфицированных [28].

Многие врачи до сих пор считают ВИЧ препятствием для трансплантации, и трансплантационные центры часто исключают этих пациентов из своих протоколов [28]. Тем не менее, опыт последних 25 лет свидетельствует об успешных трансплантациях ГСК ВИЧ-инфицированным пациентам с гематологическими заболеваниями, не только при лейкемии и рецидивах лимфом, но и при не злокачественных заболеваниях, таких как апластическая анемия [26]. Действительно, результаты при аллогенных трансплантациях у ВИЧ-инфицированных пациентов, вероятно, лишь незначительно хуже по сравнению с ВИЧ-негативными [26].

В дополнение к трансплантации ГСК ВИЧ-инфицированным пациентам с онкогематологическими заболеваниями или другими показаниями к трансплантации, пациенты с развившимся СПИДом, при отсутствии других заболеваний, также могут быть включены в клинические исследования трансплантации *ccr5-Δ32/Δ32* пуповинной крови. Оптимизм антиретровирусного лечения нивелируется

невозможностью эрадикации вируса, постоянным приемом дорогостоящих лекарственных препаратов по сложным схемам, потенциальными токсическими эффектами, распространенностью резистентных штаммов [29]. Пациенты со СПИДом, которые плохо отвечают на антиретровирусную терапию и были информированы о значительных рисках и потенциальных выгодах трансплантации ГСК, должны быть включены в клинические исследования, если есть HLA-совместимый *ccr5-Δ32/Δ32* образец с достаточной дозой.

Логичный, на первый взгляд, подход к лечению ВИЧ-инфицированных больных трансплантацией ГСК костного мозга и периферической крови, имеющих аллель *ccr5* и полученных от взрослых доноров, является для взрослых неприемлемым решением. Тестирование на *ccr5-Δ32/Δ32* при регистрации доноров в NMDP (Национальная программа доноров костного мозга) дорого и вряд ли будет эффективным из-за низкой статистической вероятности нахождения как HLA совпадения высокой степени, как

это требуется при трансплантации ГСК взрослых доноров, так *ccr5-Δ32/Δ32* генотипа у донора. Таким образом, более разумно предложить широкомасштабное тестирование как помещаемой на хранение, так и уже хранящейся пуповинной крови для выявления *ccr5-Δ32/Δ32* образцов.

В этой связи, полученные в процессе исследования результаты по доле *ccr5-Δ32/Δ32* образцов пуповинной крови в общественном хранилище и их распределению по аллелям HLA позволяют в перспективе создать специальное хранилище таких образцов пуповинной крови. Этот материал при получении результатов клинических исследований мог бы с большой долей вероятности использоваться в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации. В ближайшей же перспективе, обнаруженные в общественном хранилище НИЛ Клеточных технологий СЗГМУ им. И.И. Мечникова *ccr5-Δ32/Δ32* образцы пуповинной крови могли бы быть включены в протоколы клинических исследований, проводимых за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА:

- Berger E.A., Doms R. W., Fenyö E.M. et al. A new classification for HIV1. *Nature* 1998; 391(6664):240.
- Samson M., Libert F., Doranz B.J. et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382(6593):722–5.
- Liu R., Paxton W.A., Choe S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86(3):367–77.
- Zimmerman P.A., Buckler W.A., Alkhatib G. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial background, and quantified risk. *Mol. Med.* 1997; 3(1):23–36.
- Hutter G., Nowak E., Mossner M. Long-term control of HIV by CCR5-Delta32/Delta32 stem cell transplantation. *N. Eng. J. Med.* 2009; 360 (7):692–8.
- Hutter G., Ganepola S. Eradication of HIV by transplantation of CCR5-deficient hematopoietic stem cells. *Sci. World J.* 2011; 11: 1068–76.
- Allers K., Hutter G., Hofmann J. et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117(10):2791–9.
- Deeks S.G., McCune J.M. Can HIV be cured with stem cell therapy? *Nat. Biotechnol.* 2010; 28(8):807–10.
- Martinson J.J., Chapman N.H., Rees D. C. et al. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion. *Nat. Genet.* 1997; 16(1): 100–3.
- Ruiz-Ferrer M., Barroso N., Antiñolo G. et al. Analysis of CCR5-Delta 32 and CCR2-V64I polymorphisms in a cohort of Spanish HCV patients using real-time polymerase chain reaction and fluorescence resonance energy transfer technologies. *J. Viral Hepat.* 2004; 11(4):319–23.
- Gonzalez G., Park S.S., Chen D.W. et al. Identification and frequency of CCR5-Delta32/Delta32 HIV-resistant cord blood units from Houston area hospitals. *HIV Med.* 2011; 12(8): 481–6.
- Lee S.J., Klein J., Haegenson M. et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007; 110(13):4576–83.
- Hutter G., Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient no. 2. *AIDS* 2011; 25(2): 273–4.
- Smith A.R., Wagner J.E. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood. *Br. J. Haematol.* 2009; 147(2):246–61.
- Petz L. The role of cord blood transplantation in the long-term control or possible cure of HIV-infected patients. *World Cord Blood Congress III; 2011 Oct 27–29; Rome, Italy: 2011. p. 30–31.*
- Rubinstein P., Dobrila L., Rosenfield R.E. et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *PNAS USA* 1995; 92(22): 10119–22.
- McKenna D.H., Kadidlo D.M., McCullough J. Umbilical cord blood. In: Roback J.D., Combs M.R., Grossman B.J. et al. editors. *Core Principles in cellular therapy*. Bethesda: AABB; 2008, p. 47–72.
- Marsh S.E., Parham P., Barber L.D. *The HLA FactsBook*. London: Academic Press; 1999.
- Smith A.R., Baker K. S., De For T. E. et al. Hematopoietic cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: similar outcomes in recipients of unrelated marrow and umbilical cord blood versus marrow from HLA matched sibling donors. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(9): 1086–93.
- Tomblyn M.B., Arora M., Baker K.S. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(22):3634–41.
- Gutman J.A., Leisenring W., Appelbaum F.R. et al. Low relapse without excessive transplant-related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(9):1122–29.
- Eapen M., Rocha V., Sanz G. et al. Effect of graft source on unrelated donor haematopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 2010; 11(7): 653–60.
- Brunstein C.G., Gutman J.A., Weisdorf D.J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010; 116(22): 4693–9.
- Zhang M.J., Davies S. M., Camitta B. M. et al. Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(8):1204–10.
- Liu H., Rich E. S., Godley L. et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood* 2011; 118(24):6438–45.
- Hutter G., Zaia J.A. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 163(3):284–95.
- Krishnan A., Forman S.J. Hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related malignancies. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22(5):456–60.
- Krishnan A., Palmer J. M., Zaia J. A. et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(9):1302–8.
- Lai Y. Adopting autologous hematopoietic stem cells with non-functional CCR5 and CXCR4 against HIV. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45(4): 770–1.

Поступила 24.02.2013