

РЕПЕРТУАР *HLA*-АЛЛЕЛЕЙ У РОССИЙСКИХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ

Бидерман Б. В.^{*}, Ликольд Е. Б., Абдрахимова А. Р., Леонов Е. А., Хамаганова Е. Г., Сударииков А. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Неблагоприятный прогноз при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) ассоциирован с немутированным статусом перестроенных генов *IGHV*. Для ХЛЛ характерно также сужение репертуара генов *IGHV* и формирование квазиидентичных (стереотипных) рецепторов, что, вероятно, связано с антигенной селекцией опухолевого В-клеточного клона в патогенезе заболевания. *HLA* фенотип играет важную роль в антигенной селекции В-клеток. С другой стороны, известны случаи ассоциации специфических *HLA*-аллелей с различными заболеваниями.

Цель — изучить репертуар *HLA*-аллелей у больных ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* и наиболее распространенными стереотипными рецепторами (САР).

Материалы и методы. В исследование был включен материал, полученный от 100 больных ХЛЛ с немутированными *IGHV*-генами: 50 больных имели наиболее распространенные САР, у остальных рецепторы не были стереотипными. В качестве контроля была выбрана группа здоровых доноров.

Результаты. Обнаружены различия в репертуаре *HLA*-аллелей между двумя группами больных и здоровыми донорами. *HLA-A*33* значительно преобладал у больных без стереотипии рецепторов (группа 1) по сравнению с донорами, у больных с САР (группа 2) эти аллели не обнаружены. В локусе *HLA-B* группа аллелей *B*18* встречалась в группе 2 существенно чаще, чем у доноров и в группе 1. *HLA-B*39* значительно преобладал у группы 1 по сравнению с донорами, у группы 2 эти аллели не обнаружены. Для всех больных частота встречаемости аллелей *HLA-B*52* выше, чем у доноров. В локусе *HLA-C* у больных ХЛЛ чаще встречалась аллельная группа *C*12*, чем у доноров. *HLA-DRB1*15* у больных группы 2 представлена вдвое чаще, чем у доноров и группы 1, *HLA-DRB1*13* — вдвое реже. *HLA-DRB1*16* существенно чаще наблюдалась в группе 1 по сравнению с донорами и группой 2.

Заключение. Обнаружена ассоциация двух *HLA*-аллелей с ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* и еще двух с ХЛЛ с прогностически неблагоприятными САР. *HLA* типирование расширенных выборок больных ХЛЛ с разным прогнозом и течением заболевания позволит развить представления о механизмах антигенной селекции в патогенезе ХЛЛ и усовершенствовать методы диагностики и терапии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, *IGHV*, стереотипные антигенные рецепторы, *HLA*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бидерман Б.В., Ликольд Е.Б., Абдрахимова А.Р., Леонов Е.А., Хамаганова Е.Г., Сударииков А.Б. Репертуар *HLA*-аллелей у российских больных хроническим лимфолейкозом с неблагоприятным прогнозом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(3): 312–320. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-312-320>

HLA ALLELE REPERTOIRE IN RUSSIAN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS WITH AN UNFAVORABLE PROGNOSIS

Biderman B. V.^{*}, Likold E. B., Abdrakhimova A. R., Leonov E. A., Khamaganova E. G., Sudarikov A. B.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. An unfavorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia (CLL) is associated with unmutated status of rearranged *IGHV* genes. CLL is also characterized by a narrowing of the repertoire of *IGHV* genes and the formation of quasi-identical (stereotyped) receptors, which is probably associated with antigenic selection of the tumor B-cell clone in the pathogenesis of the disease. The HLA phenotype plays an important role in antigenic selection of B cells. On the other hand, the association of specific HLA alleles with various diseases has been described.

Aim. To assess the frequencies of HLA alleles in CLL patients with unmutated *IGHV* genes and the most common stereotyped receptors (SARs).

Materials and methods. The study included 100 CLL patients with unmutated *IGHV* genes - 50 with the most common stereotyped antigen receptors (SARs) and 50 with non-stereotyped antigenic receptors. Control group of healthy donors was also included.

Results. Significant differences in HLA-allele repertoire between this two groups of patients and groups of donors were found. B*18 allele group was found much more common in patients with SARs than in donors and in patients without SARs. HLA-B*39 was more frequent for patients with SARs compared to donors; in patients without SARs these alleles were not found. For all patients, the frequency of HLA-B*52 alleles was higher than for donors. HLA-C*12 allelic group was found more frequent in CLL patients than in donors. HLA-DRB1*15 in CLL patients with SARs was found twice as often as in healthy donors or patients without SARs, while HLA-DRB1*13, oppositely, was found twice as rare. HLA-DRB1*16 was significantly more frequent in patients without SARs, compared with donors and the patients with SARs. No significant differences were found in the HLA-A and HLA-DQB1 loci.

Conclusion. The association of two HLA alleles with "unmutated" CLL and two others with CLL bearing prognostically unfavorable SARs was found. HLA typing of expanded samples of CLL patients with different prognosis and course of the disease will provide more information on the mechanisms of antigen selection in the pathogenesis of CLL and improve diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: CLL, *IGHV*, stereotyped antigen receptors, HLA

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Biderman B.V., Likold E.B., Abdrakhimova A.R., Leonov E.A., Khamaganova E.G., Sudarikov A.B. HLA allele repertoire in Russian chronic lymphocytic leukemia patients with an unfavorable prognosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(3): 312–320 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-312-320>

Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний в Европе и США, характеризующееся гетерогенностью течения [1]. Мутационный статус генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов (*IGHV*) известен как важный фактор долгосрочного прогноза при ХЛЛ [2, 3]. Кроме того, разнообразие вариантов структуры перестроенного гена *IGHV* опухолевых клеток при ХЛЛ весьма ограничено и существенно отличается от такового для нормальных В-клеток [4, 5]. Около 30% всех случаев ХЛЛ имеют гены иммуноглобулиновых рецепторов с очень схожими нуклеотидными последовательностями [6, 7]. Такие квазиидентичные рецепторы называют стереотипными. Всего описано более 200 подгрупп стереотипных антигенных рецепторов (САР). Больные с 20 наиболее распространенными САР составляют более 12% от всей популяции больных ХЛЛ [7]. Подавляющее большинство САР формируется с участием немутированных генов *IGHV* (преимущественно 1-го семейства) и ассоциируется с особо агрессивным течением заболевания [8]. Для разного типа подобных стереотипных рецепторов характерны разные комбинации крайне неблагоприятных мутаций в генах *TP53*, *NOTCH1* и других, играющих важную роль в онкогенезе [9]. Эти факты являются важными аргументами в пользу того, что в селекции опухолевых клеток ХЛЛ на ранних стадиях болезни участвуют определенные антигены (вирусного/бактериального происхождения, аутоантигены апоптотических клеток). Также вероятно, что после трансформации клона антигенная стимуляция клеток не утрачивает значения и вместе с другими факторами определяет характеристики злокачественного клона и прогноз заболевания. В то же время известно, что в разных географических регионах преимущественно используются *IGHV*-гены, а также соотношения мутированных и немутированных вариантов ХЛЛ различны [10–14]. Эти различия могут быть связаны как с генетической дивергенцией популяций, так и с особенностями географической среды.

HLA-комплекс играет центральную роль в формировании иммунного ответа. *HLA*-полиморфизмы могут влиять на способность иммунной системы идентифицировать злокачественные клетки и уничтожить их [15]. Впервые информация о связи генов *HLA* с заболеванием у человека появилась более 50 лет назад [16, 17]. В литературе описано множество случаев ассоциации специфических *HLA*-аллелей и гаплотипов с различными онкологическими, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями [17]. Однако связь *HLA*-генов с развитием ХЛЛ и ассоциации *HLA*-аллелей с различными вариантами данного заболевания изучены недостаточно. Для настоящего исследования в этой

области была выбрана группа больных ХЛЛ с неблагоприятным прогнозом, т.к. для этой группы более характерно сужение репертуара генов *IGHV*, и, по нашему мнению, вероятность обнаружить ассоциации с *HLA*-аллелями (при их наличии) выше.

Цель настоящей работы — изучить репертуар *HLA*-аллелей у больных ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* и наиболее распространенными стереотипными рецепторами.

Материалы и методы

Материал. В исследование был включен материал (ДНК) 100 больных ХЛЛ с экспрессией немутированных генов *IGHV* из коллекции ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У 50 больных рецепторы не были стереотипными (группа 1), остальные 50 больных имели наиболее распространенные стереотипные антигенные рецепторы (САР) (группа 2). Материал больных был направлен из различных регионов РФ для исследования мутационного статуса генов *IGHV* с 2008 г. по 2019 г. В качестве контроля была выбрана группа здоровых доноров — 1507 человек.

Анализ генов *IGHV*. Для определения клональной перестройки ДНК больных амплифицировали в 6 отдельных реакциях с использованием праймеров, специфичных к семействам *IGHV* и консенсусного праймера *IGHJ* [18, 19]. Полученный клональный продукт секвенировали с помощью набора BigDye Terminator v1.1 (ThermoFisher Scientific, USA) на генетических анализаторах ABI3130 (ThermoFisher Scientific, USA) или «Нанофор05» (ФГБУН «ИАП РАН», Россия). Нуклеотидные последовательности анализировали в открытых онлайн-базах данных IgBLAST [20] и IMGT [21]. Если последовательность клонального *IGHV*-гена совпадала с последовательностью одного из герминальных *IGHV*-генов на 98% и более, считали, что данный ген не подвергся соматической гипермутации. Принадлежность к САР определяли с помощью открытой онлайн-программы ARResT/AssignSubsets [22].

***HLA*-типирование** по 5 локусам (*HLA-A*, — *B*, — *C*, — *DRB1*, — *DQB1*) проводили набором Lifecodes HLA SSO typing kits (Immucor, CT, USA) с использованием Luminex 200 system (Luminex, TX, USA).

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Arlequin software package, version 3.5 [23]. Достоверность различий определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

Все больные, включенные в исследование, имели немутированные гены *IGHV*. У 76 больных гомология с герминальным геном составляла 100%, у 24 больных гомология была в диапазоне 98–99,7%. 50 боль-

Таблица 1. IGHV-гены и CAP больных ХЛЛ, включенных в исследование
Table 1. IGHV-genes and SAR of CLL patients included in study

Группа 1 Group 1		Группа 2 Group 2	
IGHV	Число случаев Number of cases	IGHV и CAP IGHV and SAR	Число случаев Number of cases
IGHV4-39	7	IGHV1-69	25
IGHV3-11	5	IGHV1-2	11
IGHV3-74	5	IGHV1-3	5
IGHV4-34	5	IGHV1-18	2
IGHV3-48	4	IGHV1-8	2
IGHV3-23	3	IGHV7-4-1	2
IGHV3-33	3	IGHV1-46	1
IGHV4-59	3	IGHV5-10-1	1
IGHV3-20	2	IGHV5-51	1
IGHV3-30	2	CLL#1 (IGHV гены 1,5,7 семейства, кроме IGHV1-69) (IGHV genes families 1,5,7 except IGHV1-69)	14
IGHV3-13	1	CLL#3 (IGHV1-69)	9
IGHV3-15	1	CLL#6 (IGHV1-69)	9
IGHV3-21	1	CLL#12 (гены 1 семейства IGHV) (IGHV genes family 1)	6
IGHV3-30-3	1	CLL#28A (IGHV1-2)	4
IGHV3-49	1	CLL#5 (IGHV1-69)	4
IGHV4-30-4	1	CLL#7H (IGHV1-69)	4
IGHV4-31	1		
IGHV4-38-2	1		
IGHV4-61	1		
IGHV5-10-1	1		
IGHV5-51	1		

ных (группа 1) имели нестереотипные антигенные рецепторы, их IGHV-гены распределялись между 3 (29 случаев), 4 (19 случаев) и 5 (2 случая) семействами (табл. 1). Чаще всего в данной группе встречались гены IGHV4-39, IGHV4-34, IGHV3-74, IGHV3-11, у остальных 50 больных (группа 2) наблюдались наиболее распространенные CAP, ассоциированные с более агрессивным течением заболевания по сравнению с нестереотипными случаями немутированного ХЛЛ. Большинство из них относились к 1-му семейству генов IGHV (46 больных, 92%) (табл. 1). Самым частым геном в данной группе был IGHV1-69, он встречался у половины больных.

При изучении общих особенностей репертуара HLA-аллелей у больных ХЛЛ выявлено, что наиболее часто встречались в локусе HLA-A аллельные группы A*02, A*03, A*01. В локусе HLA-B самыми распространенными группами были B*07, B*35, B*18, B*44. Аллельные группы C*12, C*07, C*06 чаще всего встречались у больных ХЛЛ в локусе HLA-C. Среди HLA-генов II класса наиболее распространенными были HLA-DRB1*15,

HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*07, HLA-DQB1*03 и HLA-DQB1*05. В большинстве случаев эти аллельные группы также являются наиболее широко распространенными и у здоровых доноров.

Однако были обнаружены и значимые различия в репертуаре HLA-аллелей между двумя группами больных, а также здоровыми донорами (табл. 2). В локусе HLA-A группа аллелей HLA-A*33 встречалась у больных группы 1 достоверно чаще, чем у доноров. В локусе HLA-B значимые различия наблюдались в 3 аллельных группах. B*18 выявляли у больных группы 2 достоверно чаще, чем у доноров и у больных группы 1. HLA-B*39 чаще выявляли у группы 1 по сравнению с донорами; у группы 2 эти аллели обнаружены не были. Для всех больных частота встречаемости аллелей HLA-B*52 была выше, чем у доноров. В локусе HLA-C у больных ХЛЛ чаще встречалась аллельная группа C*12, чем у доноров. В локусе DRB1 наблюдались различия в трех аллельных группах. HLA-DRB1*15 у больных группы 2 выявляли вдвое чаще, чем у здоровых доноров и первой группы, HLA-DRB1*15,

Таблица 2. Различия в репертуаре HLA-аллелей у больных ХЛЛ и у здоровых доноров
Table 2. Differences in HLA-alleles repertoire in CLL patients and healthy donors

№№	Группа аллелей/Гаплотипы Allele group/Haplotypes	Здоровые доноры Healthy donors (2n = 3014)	Больные ХЛЛ, группа 1 CLL patients, Group 1 (2n = 100)	Больные ХЛЛ, группа 2 CLL patients, Group 2 (2n = 100)
1	HLA-A*33	0,0024	0,02*	0
2	HLA-B*18	0,0922	0,05 [§]	0,160* [§]
3	HLA-B*39	0,0232	0,06*	0
4	HLA-B*52	0,0212	0,05	0,07**
5	HLA-C*12	0,1408	0,22*	0,19
6	HLA-DRB1*13	0,1301	0,12	0,05*
7	HLA-DRB1*15	0,138	0,15	0,23**
8	HLA-DRB1*16	0,0395	0,09*	0,03
9	A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06	0,0139	0	0,04
10	A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06	0,0176	0	0,04

Примечание. 2n — число гаплотипов в группе (n — численность группы); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — достоверные различия в частотах у больных и доноров; [§] — $p < 0,05$ — достоверные различия у больных групп 1 и 2.

Note. 2n — number of haplotypes in group (n — size of group); * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ significant differences in patients and donors; [§] — $p < 0.05$ — significant differences in patients of groups 1 and 2.

напротив — вдвое реже. *HLA-DRB1*16* существенно чаще наблюдали у больных первой группы по сравнению с донорами и группой 2. В локусе *DQB1* значимых различий обнаружено не было.

Также проведено сравнение по наиболее частым гаплотипам, встречающимся у больных ХЛЛ. Гаплотипы *A*02-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06* и *A*25-B*18-C*12-DRB1*15-DQB1*06* чаще выявлялись у больных группы 2, чем у доноров, однако эти данные не были статистически значимыми из-за малой выборки.

Кроме того, выявлена существенная разница в частоте гомозиготности аллелей. В локусах *HLA* первого класса у больных группы 2 втрое чаще встречались гомозиготные аллели, чем у больных группы 1.

Обсуждение

Локус *HLA*-генов является наиболее полиморфным в человеческом геноме. Ранее были показаны ассоциации между *HLA*-антигенами и различными заболеваниями, включая неходжкинские лимфомы [24], однако таких работ очень мало, в основном, они посвящены исследованиям очень тяжело протекающих заболеваний. Настоящая работа является первым исследованием репертуара *HLA*-генов у больных ХЛЛ в России.

Авторы ряда исследований высказывали предположения, что гомозиготность *HLA*-аллелей ассоциируется с развитием неходжкинских лимфом [24–26] и прогрессией ХЛЛ [27, 28]. Основная гипотеза заключается в том, что гомозиготность в локусах *HLA* уменьшает разнообразие антигенов, которые могут быть презентированы Т-лимфоцитам. Эта гипотеза подкрепляется более ранними исследованиями, в которых изучалось влияние гомозиготности генов *HLA* на инфекционные заболевания [29–31]. В этих работах отсутствие разнообразия генов *HLA* 1-го и 2-го класса ассоциировалось с повышенным риском инфицирования вирусом гепа-

тита В и ВИЧ. Таким образом, предполагается, что ограничение разнообразия *HLA*-аллелей обеспечивает развивающейся опухоли преимущество в избегании иммунного ответа. Полученные в настоящей работе данные о более высокой частоте гомозиготных аллелей в локусах *HLA* 1-го класса в группе больных с САР, ассоциированных с более агрессивным течением заболевания [8], косвенно подтверждают эту гипотезу.

Несмотря на небольшую выборку, в настоящей работе удалось обнаружить ассоциацию 2 *HLA*-аллелей с ХЛЛ с немутированными генами *IGHV* (*HLA-B*52* и *HLA-C*12*), и еще 2 для ХЛЛ с прогностически неблагоприятными САР (*HLA-B*18* и *HLA-DRB1*15*). Некоторые из этих аллелей ассоциированы с аутоиммунными заболеваниями. Аллель *HLA-DRB1*15* связана с повышенным риском развития рассеянного склероза, *HLA-B*52* ассоциируется с артериитом Такаясусу [17, 32]. Кроме того, наблюдаются некоторые различия в репертуаре *HLA*-аллелей у больных с экспрессией генов *IGHV* из разных семейств. Обнаружено, что *HLA-B*18* втрое реже встречается у больных с экспрессией 3-го и 4-го семейств *IGHV*, чем первого семейства, а *HLA-DRB1*13* и *HLA-DRB1*15* — вдвое реже. *HLA-DRB1*16*, наоборот, втрое чаще распространен у больных с 3-м и 4-м семействами *IGHV* по сравнению с первым семейством. Аллель *HLA-B*39* не была обнаружена в группе с САР.

Наши данные расходятся с данными исследователей из США и Великобритании и частично совпадают с результатами иранских ученых. В работе L. Gragert и соавт. показано, что у американцев, принадлежащих к белой расе, аллели *HLA-A*02:01*, *HLA-C*05:01*, *HLA-C*07:01*, *HLA-C*16:02*, *HLA-B*14:01*, *HLA-B*15:01*, *HLA-DRB1*04:01*, *HLA-DRB1*04:02*, *HLA-DRB1*07:01*, *HLA-DRB1*08:01*, *HLA-DQB1*05:02*, *HLA-DQB1*05:03*, *HLA-DQB1*04:02* и *HLA-DQB1*05:04* ассо-

цированы с ХЛЛ [27]. По данным Di Bernardo M. С. и соавт. [33], таковыми являются *HLA-A*02:01*, *HLA-A*31:01*, *HLA-B*14:01*, *HLA-C*08:02*, *DRB1*11:01*. Ни один из указанных аллелей не встречался в группах, проанализированных нами. По данным иранских исследователей, в локусе *HLA-A* также наиболее распространенной и предиктивной является аллель *HLA-A*02:01* [34]. Однако в локусе *HLA-B* значительно чаще, чем у здоровых доноров, у больных ХЛЛ встречались *HLA-B*18:01* и *HLA-B*52:01*, как и в выборке в нашем исследовании. При этом наиболее распространенной и предиктивной для иранских больных в данном локусе являлся аллель *HLA-B*35:01*. В российской выборке группа *HLA-B*35* являлась второй по частоте как для больных ХЛЛ, так и для здоровых доноров.

Полученные расхождения возможно объяснить несколькими причинами. Известно, что в различных популяциях частота использования *HLA*-аллелей

и *HLA*-гаплотипов различна [35–37]. Также существуют определенные географические особенности репертуара генов *IGHV*, и, как следствие, *САР*. Например, ген *IGHV1–69* встречается примерно у 20% российских больных ХЛЛ, значительно реже в Северной и Южной Европе (10–14%) и практически отсутствует у больных в Иране [11, 38, 39]. При этом в России данный ген встречается почти всегда в немутированном варианте и является частью нескольких *САР*, ассоциированных с агрессивным течением заболевания. Кроме того, мы изучали малые селектированные выборки — все больные имели немутированные *IGHV*-гены, половина относилась к когорте с прогностически наиболее неблагоприятными *САР*. Исследование неселектированных выборок больных ХЛЛ существенно большего размера, вероятно, позволит найти новые ассоциации *HLA*-аллелей с течением заболевания. Также важно дальнейшее изучение влияния гомозиготности *HLA*-аллелей на течение ХЛЛ.

Литература

1. Agathangelidis A., Sutton L.A., Hadzidimitriou et al. Immunoglobulin Gene Sequence Analysis In Chronic Lymphocytic Leukemia: From Patient Material To Sequence Interpretation. *J Vis Exp*. 2018; 141: e57787. DOI: 10.3791/57787.
2. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1840–7.
3. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1848–54.
4. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S. et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102(8): 1515–25. DOI: 10.1172/JCI3009.
5. Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 99: 2262–4. DOI: 10.1182/blood.v99.6.2262.
6. Stamatopoulos K., Belessi C., Moreno C. et al. Over 20 % of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood*. 2007; 109: 259–70. DOI: 10.1182/blood-2006-03-012948.
7. Darzentas N., Stamatopoulos K. The significance of stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(2): 237–50. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.12.001.
8. Baliakas P., Hadzidimitriou A., Sutton L.A. et al. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective multicentre study. *Lancet Haematol*. 2014; 1(2): 74–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00005-2.
9. Agathangelidis A., Darzentas N., Hadzidimitriou A. et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012; 119(19): 4467–75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
10. Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C. et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of *IGHV* gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the *IGHV3-21* gene. *Blood*. 2005; 105: 1678–85. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2606.

References

1. Agathangelidis A., Sutton L.A., Hadzidimitriou et al. Immunoglobulin Gene Sequence Analysis In Chronic Lymphocytic Leukemia: From Patient Material To Sequence Interpretation. *J Vis Exp*. 2018; 141: e57787. DOI: 10.3791/57787.
2. Damle R.N., Wasil T., Fais F. et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1840–7.
3. Hamblin T.J., Davis Z., Gardiner A. et al. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999; 94: 1848–54.
4. Fais F., Ghiotto F., Hashimoto S. et al. Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest*. 1998; 102(8): 1515–25. DOI: 10.1172/JCI3009.
5. Tobin G., Thunberg U., Johnson A. et al. Somatically mutated Ig V(H)3-21 genes characterize a new subset of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 99: 2262–4. DOI: 10.1182/blood.v99.6.2262.
6. Stamatopoulos K., Belessi C., Moreno C. et al. Over 20 % of patients with chronic lymphocytic leukemia carry stereotyped receptors: pathogenetic implications and clinical correlations. *Blood*. 2007; 109: 259–70. DOI: 10.1182/blood-2006-03-012948.
7. Darzentas N., Stamatopoulos K. The significance of stereotyped B-cell receptors in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013; 27(2): 237–50. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.12.001.
8. Baliakas P., Hadzidimitriou A., Sutton L.A. et al. Clinical effect of stereotyped B-cell receptor immunoglobulins in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective multicentre study. *Lancet Haematol*. 2014; 1(2): 74–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00005-2.
9. Agathangelidis A., Darzentas N., Hadzidimitriou A. et al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood*. 2012; 119(19): 4467–75. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393694.
10. Ghia P., Stamatopoulos K., Belessi C. et al. Geographic patterns and pathogenetic implications of *IGHV* gene usage in chronic lymphocytic leukemia: the lesson of the *IGHV3-21* gene. *Blood*. 2005; 105: 1678–85. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2606.

11. Tobin G., Thunberg U., Karlsson K. et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104: 2879–85. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0132.
12. Бидерман Б.В., Никитин Е.А., Сергиенко Т.Ф. и др. Репертуар генов тяжелой цепи иммуноглобулинов при В-клеточном хроническом лимфолейкозе в России и Беларуси. *Онкогематология*. 2012; 7(3): 38–43.
13. Kryachok I., Abramenko I., Bilous N. et al. IGHV gene rearrangements as outcome predictors for CLL patients: experience of Ukrainian group. *Med Oncol*. 2012; 29(2): 1093–101. DOI: 10.1007/s12032-011-9872-5.
14. Falchi L., Keating M.J., Wang X. et al. Clinical characteristics, response to therapy, and survival of African American patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia: joint experience of the MD Anderson Cancer Center and Duke University Medical Center. *Cancer*. 2013; 119(17): 3177–85. DOI: 10.1002/cncr.28030.
15. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21(2): 137–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
16. Amiel J. Study of the leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *Histocompatibility Testing*. 1967; 79–81.
17. Dendrou C.A., Petersen J., Rossjohn J. et al. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(5): 325–39. DOI: 10.1038/nri.2017.143.
18. Campbell M.J., Zelenetz A.D., Levy S., Levy R. Use of family specific leader region primers for PCR amplification of the human heavy chain variable region repertoire. *Mol Immunol*. 1992; 29:193–203. DOI: 10.1016/0161-5890(92)90100-c.
19. van Dongen J.J., Langerak A.W., Bruggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003; 17: 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
20. Ye J., Ma N., Madden T.L. et al. IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41(Web Server issue): W34–40. DOI: 10.1093/nar/gkt382.
21. Brochet X., Lefranc M.P., Giudicelli V. IMGT/V-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standardized V-J and V-D-J sequence analysis. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36(Web Server issue): W503–8. DOI: 10.1093/nar/gkn316.
22. Bystry V., Agathangelidis A., Bikos V. et al. ARResT/AssignSubsets: a novel application for robust subclassification of chronic lymphocytic leukemia based on B cell receptor IG stereotypy. *Bioinformatics*. 2015; 31(23): 3844–6. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv456.
23. Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010; 10(3):564-7. DOI: 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x.
24. Zhong C., Gragert L., Maiers M. et al. The association between HLA and non-Hodgkin lymphoma subtypes, among a transplant-indicated population. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2899–908. DOI: 10.1080/10428194.2019.1617858.
25. Shah N., Decker W.K., Lapushin R. et al. HLA homozygosity and haplotype bias among patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for disease control by physiological immune surveillance. *Leukemia*. 2011; 25(6): 1036–9. DOI: 10.1038/leu.2011.30.
26. Wang S.S., Carrington M., Berndt S.I. et al. HLA Class I and II Diversity Contributes to the Etiologic Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer Res*. 2018; 78(14): 4086–96. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2900.
11. Tobin G., Thunberg U., Karlsson K. et al. Subsets with restricted immunoglobulin gene rearrangement features indicate a role for antigen selection in the development of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2004; 104: 2879–85. DOI: 10.1182/blood-2004-01-0132.
12. Biderman B.V., Nikitin E.A., Sergienko T.F. et al. Heavy chain immunoglobulin genes repertoire in B-cell chronic lymphocytic leukemia in Russia and Belarus. *Oncohematologiya*. 2012; 7(3):38–43. (In Russian).
13. Kryachok I., Abramenko I., Bilous N. et al. IGHV gene rearrangements as outcome predictors for CLL patients: experience of Ukrainian group. *Med Oncol*. 2012; 29(2): 1093–101. DOI: 10.1007/s12032-011-9872-5.
14. Falchi L., Keating M.J., Wang X. et al. Clinical characteristics, response to therapy, and survival of African American patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia: joint experience of the MD Anderson Cancer Center and Duke University Medical Center. *Cancer*. 2013; 119(17): 3177–85. DOI: 10.1002/cncr.28030.
15. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21(2): 137–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
16. Amiel J. Study of the leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *Histocompatibility Testing*. 1967; 79–81.
17. Dendrou C.A., Petersen J., Rossjohn J. et al. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(5): 325–39. DOI: 10.1038/nri.2017.143.
18. Campbell M.J., Zelenetz A.D., Levy S., Levy R. Use of family specific leader region primers for PCR amplification of the human heavy chain variable region repertoire. *Mol Immunol*. 1992; 29:193–203. DOI: 10.1016/0161-5890(92)90100-c.
19. van Dongen J.J., Langerak A.W., Bruggemann M. et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia*. 2003; 17: 2257–317. DOI: 10.1038/sj.leu.2403202.
20. Ye J., Ma N., Madden T.L. et al. IgBLAST: an immunoglobulin variable domain sequence analysis tool. *Nucleic Acids Res*. 2013; 41(Web Server issue): W34–40. DOI: 10.1093/nar/gkt382.
21. Brochet X., Lefranc M.P., Giudicelli V. IMGT/V-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standardized V-J and V-D-J sequence analysis. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36(Web Server issue): W503–8. DOI: 10.1093/nar/gkn316.
22. Bystry V., Agathangelidis A., Bikos V. et al. ARResT/AssignSubsets: a novel application for robust subclassification of chronic lymphocytic leukemia based on B cell receptor IG stereotypy. *Bioinformatics*. 2015; 31(23): 3844–6. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv456.
23. Excoffier L., Lischer H.E. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour*. 2010; 10(3):564-7. DOI: 10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x.
24. Zhong C., Gragert L., Maiers M. et al. The association between HLA and non-Hodgkin lymphoma subtypes, among a transplant-indicated population. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60(12): 2899–908. DOI: 10.1080/10428194.2019.1617858.
25. Shah N., Decker W.K., Lapushin R. et al. HLA homozygosity and haplotype bias among patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for disease control by physiological immune surveillance. *Leukemia*. 2011; 25(6): 1036–9. DOI: 10.1038/leu.2011.30.
26. Wang S.S., Carrington M., Berndt S.I. et al. HLA Class I and II Diversity Contributes to the Etiologic Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer Res*. 2018; 78(14): 4086–96. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2900.

27. Gragert L, Fingerson S, Albrecht M. et al. Finemapping of HLA associations with chronic lymphocytic leukemia in US populations. *Blood*. 2014; 124(17): 2657–65. DOI: 10.1182/blood.2014.02.558767.
28. Guillaume N, Marolleau J.P. Is immune escape via human leukocyte antigen expression clinically relevant in chronic lymphocytic leukemia? Focus on the controversies. *Leuk Res*. 2013; 37(4): 473–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.12.021.
29. Thursz M.R., Thomas H.C., Greenwood B.M., Hill A.V. Heterozygote advantage for HLA class-II type in hepatitis B virus infection. *Nat Genet*. 1997; 17: 11–2.
30. Penn D.J., Damjanovich K., Potts W.K. MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 11260–4. DOI: 10.1073/pnas.162006499.
31. Thio C.L., Thomas D.L., Karacki P. et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2003; 77(22): 12083–7. DOI: 10.1128/JVI.77.22.12083-12087.2003.
32. Renauer P, Sawalha A.H. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017; 46(7–8; 2): e179–e187. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.11.031.
33. Di Bernardo M.C., Broderick P, Harris S. et al. Risk of developing chronic lymphocytic leukemia is influenced by HLA-A class I variation. *Leukemia*. 2013; 27(1): 255–8. DOI: 10.1038/leu.2012.173.
34. Hojjat-Farsangi M., Razavi S.M., Sharifian R.A. et al. Frequency analysis of HLA class I alleles in Iranian patients with progressive and non-progressive chronic lymphocytic leukemia. *Hum Immunol*. 2014; 75(2): 170–5. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.11.003.
35. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С. и др. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 65–70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70.
36. Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V. et al. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russian and German regions. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2008; 1(1): 28–34 DOI: 10.3205/ctt2008-05-28-001-en.
37. Gragert L, Madbouly A., Freeman J., Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol*. 2013; 74(10): 1313–20. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.025.
38. Farsangi M.H., Jeddi-Tehrani M., Sharifian R.A. et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region gene expression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 109–16. DOI: 10.1080/10428190601043310.
39. Biderman B.V., Dzhulakyan U.L., Koroleva D. et al. Stereotype antigen receptors in B-cell lymphoproliferative diseases. *HemaSphere*. 2019; 3(S1): 854.
27. Gragert L, Fingerson S, Albrecht M. et al. Finemapping of HLA associations with chronic lymphocytic leukemia in US populations. *Blood*. 2014; 124(17): 2657–65. DOI: 10.1182/blood.2014.02.558767.
28. Guillaume N, Marolleau J.P. Is immune escape via human leukocyte antigen expression clinically relevant in chronic lymphocytic leukemia? Focus on the controversies. *Leuk Res*. 2013; 37(4): 473–7. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.12.021.
29. Thursz M.R., Thomas H.C., Greenwood B.M., Hill A.V. Heterozygote advantage for HLA class-II type in hepatitis B virus infection. *Nat Genet*. 1997; 17: 11–2.
30. Penn D.J., Damjanovich K., Potts W.K. MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 11260–4. DOI: 10.1073/pnas.162006499.
31. Thio C.L., Thomas D.L., Karacki P. et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. *J Virol*. 2003; 77(22): 12083–7. DOI: 10.1128/JVI.77.22.12083-12087.2003.
32. Renauer P, Sawalha A.H. The genetics of Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017; 46(7–8; 2): e179–e187. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.11.031.
33. Di Bernardo M.C., Broderick P, Harris S. et al. Risk of developing chronic lymphocytic leukemia is influenced by HLA-A class I variation. *Leukemia*. 2013; 27(1): 255–8. DOI: 10.1038/leu.2012.173.
34. Hojjat-Farsangi M., Razavi S.M., Sharifian R.A. et al. Frequency analysis of HLA class I alleles in Iranian patients with progressive and non-progressive chronic lymphocytic leukemia. *Hum Immunol*. 2014; 75(2): 170–5. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.11.003.
35. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Chapova R.S. et al. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-GENES and haplotypes in self-assessment as the Russian donors of bone marrow registry (National Research Center for Hematology). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2017; 62(2): 65–70. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-65-70. (In Russian).
36. Bubnova L.N., Zaitseva G.A., Erokhina L.V. et al. A comparative study of HLA-A and HLA-B antigens and haplotype distribution among donors of hematopoietic stem cells from Russian and German regions. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2008; 1(1): 28–34 DOI: 10.3205/ctt2008-05-28-001-en.
37. Gragert L, Madbouly A., Freeman J., Maiers M. Six-locus high resolution HLA haplotype frequencies derived from mixed-resolution DNA typing for the entire US donor registry. *Hum. Immunol*. 2013; 74(10): 1313–20. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.025.
38. Farsangi M.H., Jeddi-Tehrani M., Sharifian R.A. et al. Analysis of the immunoglobulin heavy chain variable region gene expression in Iranian patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48: 109–16. DOI: 10.1080/10428190601043310.
39. Biderman B.V., Dzhulakyan U.L., Koroleva D. et al. Stereotype antigen receptors in B-cell lymphoproliferative diseases. *HemaSphere*. 2019; 3(S1): 854.

Информация об авторах

Бидерман Белла Вениаминовна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bella_biderman@mail.ru; тел. +7 (916) 101-69-58
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Ликольд Екатерина Борисовна, инженер-биотехнолог лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ekaterina_likold@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6608>

Абдрахимова Алена Руслановна, научный сотрудник лаборатории тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: abdrakhimova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-0888>

Леонов Евгений Андреевич, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: leonov.evgeny.kld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-4997>

Хамаганова Екатерина Георгиевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией тканевого типирования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ekhamag@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 24.04.2020

Принята к печати: 27.07.2020

Information about the authors

Bella V. Biderman*, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology, e-mail: bella_biderman@mail.ru; tel.: +7 (916) 101-69-58
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Ekaterina B. Likold, Biotechnological Engineer, Department of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology, e-mail: ekaterina_likold@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6608>

Alena R. Abdrakhimova, Research Fellow, Department of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, e-mail: abdrakhimova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-0888>

Evgeny A. Leonov, Clinical and Laboratory Diagnostics Doctor, Department of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, e-mail: leonov.evgeny.kld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-4997>

Ekaterina G. Khamaganova, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Tissue Typing, National Research Center for Hematology, e-mail: ekhamag@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Corresponding author

Received 24 Apr 2020

Accepted 27 Jul 2020