

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569>


ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИН-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК И ИХ HLA-ЛИГАНДОВ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Конова З. В.^{*}, Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Ключевым направлением развития технологий трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является разработка стратегий, предотвращающих развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и уменьшающих риск возникновения инфекционных осложнений при сохранении противоопухолевого эффекта — реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ).

Цель — анализ биологических и функциональных свойств натуральных киллеров (НК-клеток) после алло-ТГСК, их реконституции после алло-ТГСК и факторов, влияющих на этот процесс, а также механизмов аллореактивности НК-клеток у больных после алло-ТГСК.

Основные сведения. Функции НК-клеток регулируются различными типами рецепторов, активирующих или ингибирующих НК-зависимый цитолиз, которые экспрессируются на НК-клетках. Среди них основную роль играют киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR), которые опосредуют развитие толерантности к собственным клеткам и иммунный ответ, как противоопухолевый, так и направленный против инфекционных агентов. НК-клетки могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений, так как восстанавливаются одними из первых после алло-ТГСК. Они также обладают способностью устранять Т-клетки и антиген-презентирующие клетки реципиента, тем самым предотвращая развитие несостоятельности трансплантата и РТПХ. Существует несколько моделей НК-аллореактивности с участием KIR, однако результаты исследований в этой области противоречивы.

Ключевые слова: натуральные киллеры, киллерный иммуноглобулин-подобный рецептор, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Конова З.В., Паровичникова Е.Н., Гальцева И.В., Хамаганова Е.Г. Влияние генов киллерных иммуноглобулин-подобных рецепторов натуральных киллерных клеток и их HLA-лигандов на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(4): 551–569. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569>

IMPACT OF NATURAL KILLER CELL'S FUNCTIONAL RECONSTRUCTION ON THE RESULTS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Konova Z. V.^{*}, Parovichnikova E. N., Galtseva I. V., Khamaganova E. G.

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

ABSTRACT

Introduction. Currently, more and more attention is being paid to possible strategies for preventing the development of graft-versus-host disease (GVHD) and reducing the risk of infections while maintaining the antitumor effect — graft-versus-leukemia effect (GVL). In this context, the study of natural killer cells (NK-cells) seems to be quite promising.

Aim — to analyze the biological and functional properties of NK-cells after allo-HSCT, their reconstitution after transplantation and factors affecting this process, as well as the mechanisms of alloreactivity of NK cells in patients after allo-HSCT.

Main findings. Various types of activating or inhibiting receptors, which are expressed on NK-cells, regulate the functions of NK-cells. Among them, the main role is played by the killer immunoglobulin-like receptor (KIR-receptor), which mediates tolerance to one's own cells and the immune response, both antitumor and directed against infectious agents. NK-cells can play a decisive role in preventing early relapses and infectious complications, as they are among the first to recover after allo-HSCT. They also have the ability to eliminate the recipient's T-cells and antigen presenting cells (APCs), thereby preventing the development of graft failure and GVHD. There are several models of NK alloreactivity based on KIR; however, the results of studies in this area are contradictory. This review summarizes the available literature data.

Keywords: natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptor, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Konova Z.V., Parovichnikova E.N., Galtseva I.V., Khamaganova E.G. Impact of natural killer cell's functional reconstruction on the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(4): 551–569 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-4-551-569>

Введение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения больных, страдающих злокачественными заболеваниями системы крови. Несостоятельность трансплантата, рецидивы основного заболевания, развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и инфекционные осложнения остаются основными причинами неудач алло-ТГСК [1–3]. В настоящее время все больше внимания привлекают возможные стратегии предотвращения развития РТПХ и снижения риска инфекционных осложнений при сохранении противоопухолевого эффекта — реакции «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ). С этих позиций перспективным представляется исследование

натуральных киллеров (НК-клеток). НК-клетки являются одним из компонентов системы врожденного иммунитета и обладают способностью к цитотоксическому лизису и секреции цитокинов без предварительной презентации антигена [4]. Их функции регулируются различными типами рецепторов, активирующих или ингибирующих НК-зависимый цитолиз, которые экспрессируются на НК-клетках [5] (табл. 1). Среди них основную роль играет киллерный иммуноглобулин-подобный рецептор (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor, KIR), который опосредует толерантность к собственным клеткам, а также как противоопухолевый иммунный ответ, так и иммунный ответ, направленный против инфекционных агентов.

Таблица 1. Рецепторы НК-клеток
Table 1. NK cell receptors

Ингибирующие рецепторы <i>Inhibitory receptors</i>	Лиганды ингибирующих рецепторов <i>Ligands for inhibitory receptors</i>	Активирующие рецепторы <i>Activating receptors</i>	Лиганды активирующих рецепторов <i>Ligands for activating receptors</i>
KIR2DL1	HLA-C2	KIR2DS1	HLA-C2
KIR2DL2	HLA-C1	KIR2DS2	HLA-C1
KIR2DL3	HLA-C1	KIR2DS3	НИ/UK
KIR2DL4	HLA-G	KIR2DS4	HLA-A11
KIR2DL5	НИ/UK	KIR2DS5	НИ/UK
KIR3DL1	HLA-Bw4	KIR3DS1	HLA-F
KIR3DL2	HLA-A3/A11	NKG2C	HLA-E
KIR3DL3	НИ/UK	NKG2D	MICA, MICB, ULBP1-4
NKG2A	HLA-E	NKp30	B7-H6, BAT3, CMV pp65
LIR-1	HLA I класса	NKp44	Вирусные гемагглютинины <i>Viral hemagglutinins</i>
		NKp46	Вирусные гемагглютинины <i>Viral hemagglutinins</i>
		CD16	IgG-1, -3, -4

Примечание: НИ — неизвестны.

Note: UK — unknown.

Гены *KIR* расположены на хромосоме 19q13.4 [6]. На основании структурных различий (количество внеклеточных иммуноглобулин-подобных доменов (D) и наличие длинного (L) или короткого (S) цитоплазматического хвоста) 16 генов *KIR*, включая два псевдогена (P), *KIR2DP1* и *KIR3DP1*, разделены на четыре группы: *KIR2DL1-5*, *KIR3DL1-5*, *KIR2DS1-5* и *KIR3DS1*. Шесть генов с короткими цитоплазматическими хвостами являются активирующими генами *KIR* (*KIR2DS2*, *KIR2DS3*, *KIR2DS5*, *KIR3DS1*, *KIR2DS1*, *KIR2DS4*), восемь генов с длинными цитоплазматическими хвостами — ингибирующие гены *KIR* (*KIR2DL1*, *KIR2DL2*, *KIR2DL3*, *KIR2DL4*, *KIR2DL5A*, *KIR2DL5B*, *KIR3DL1*, *KIR3DL2*) [7]. Пять ингибирующих и три активирующих *KIR* распознают специфические лиганды человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) (A, B или C) I класса. Ингибирующий *KIR2DL1* распознает аллели HLA-C 2-й группы (аллели, имеющие лизин в аминокислотной позиции 80 альфа-домена тяжелой цепи HLA-C антигенов), *KIR2DL2* и *KIR2DL3* распознают аллели HLA-C 1-й группы, несущие аспарагин, *KIR3DL1* распознает аллели HLA-Bw4, а *KIR3DL2* распознает аллели HLA-A3/A11. Активирующие *KIR2DS1*, *KIR2DS2* и *KIR2DS4*, распознают HLA-C2, C1, A11 соответственно [8]. Лиганды остальных *KIR* остаются неизвестными.

В процессе эволюции дупликация и делеция некоторых локусов привели к формированию двух основных групп *KIR*-гаплотипов, «А» и «В», в соответствии с активирующими генами на них. Гаплотип «А» имеет только один активирующий ген, *KIR2DS4*, тогда как гаплотип «В» содержит до пяти активирую-

щих генов *KIR*, включая *KIR2DS1*, 2, 3, 5 и *3DS1*. Таким образом, генотип А/А определяется как гомозиготный по гаплотипам А, а генотип В/х состоит по крайней мере из одного гаплотипа «В».

Структурная организация геномного региона *KIR* включает в себя центромерную (Cen) и теломерную (Tel) области, разделенные «структурными» генами *KIR3DP1* и *KIR2DL4* [7, 9].

По гаплотипам «В» можно выделить 3 группы доноров: нейтральный («neutral») донор — т. е. донор, у которого полностью отсутствует В-мотивы или присутствует только один; лучший («better») донор — донор, у которого присутствует два или более В-мотива в теломерной и центромерной частях; наилучший («best») донор — донор с двумя В-мотивами и именно в центромерной части [9].

Поскольку гены *KIR* и гены лейкоцитарного антигена человека (HLA) расположены на разных хромосомах, возможно аутологичное несоответствие рецептора *KIR* и его лиганда [10]. Обычно НК-клетки приобретают толерантность к собственным клеткам и функциональную компетентность в процессе «обучения» и «лицензирования», в котором ингибирующие *KIR* могут подавляться собственными лигандами HLA и активироваться чужеродными HLA. Кроме того, сниженная реакция активации *KIR* в присутствии родственных им лигандов также предотвращает развитие аутореактивности [11]. Инфекционные агенты и/или опухолевые клетки могут недостаточно экспрессировать ингибирующие *KIR*-лиганды или экспрессировать активирующие лиганды, которые, в свою очередь, могут активировать НК-клетки [12].

НК-клетки могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений, так как восстанавливаются одними из первых после алло-ТГСК [13]. Они также обладают способностью устранять Т-клетки реципиента и антигенпрезентирующие клетки (АПК), тем самым предотвращая развитие несостоятельности трансплантата и РТПХ [14]. В попытке оптимизировать выбор донора для алло-ТГСК на основе KIR создано несколько моделей (рис. 1) [15]:

- Модель «лиганд—лиганд». Группа исследователей из университета Перуджи в Италии впервые предложила модель, основанную исключительно на HLA-генотипах донора и реципиента: потенциаль-

ная аллореактивность возможна, если у реципиента нет лиганда HLA для ингибирующего KIR донора (рис. 2) [16], но наличие соответствующего ингибирующего KIR у донора только предполагается на основании его HLA. При соблюдении этих условий отмечалось снижение кумулятивной частоты несостоятельности трансплантата и рецидивов заболевания, кроме того, уменьшалась вероятность развития РТПХ у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) [17]. Данная модель применима в случае выполнения алло-ТГСК от неродственных доноров с несовпадением по HLA-B или HLA-C и гаплоидентичных доноров. Для подбора донора по этой модели необходимо только KHL-типирование донора и реципиента.

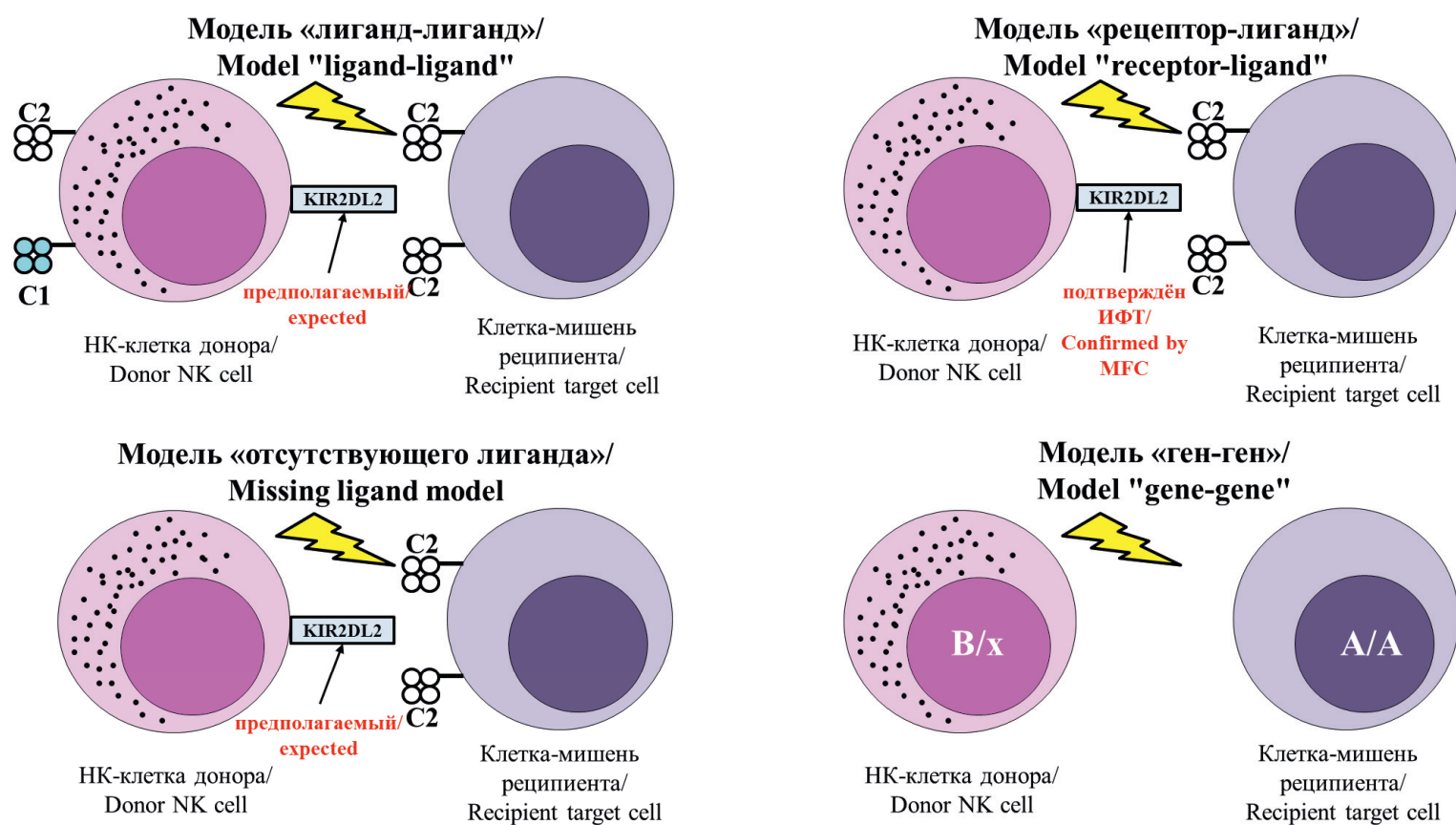


Рисунок 1. Модели НК-аллореактивности на основе KIR, адаптировано из [15]. Модель «лиганд—лиганд» основывается исключительно на HLA-генотипах донора и реципиента, потенциальная аллореактивность возможна если у реципиента нет лиганда HLA для ингибирующего KIR донора. При этом наличие соответствующего ингибирующего KIR у донора только предполагается на основании HLA. Модель «рецептор—лиганд» несовместимости HLA реципиента и ингибиторного KIR донора, аллореактивность НК-клеток будет возможна в случае наличия у донора KIR, к которому нет лиганда у реципиента, при этом после алло-ТГСК требуется подтверждение экспрессии KIR с помощью иммунофенотипирования (ИФТ). Модель «отсутствующего лиганда» в целом аналогична модели «рецептор—лиганд», базируется на том, что аллореактивность НК-клеток в направлении «трансплантат против хозяина» возможна, когда на клетках реципиента отсутствует экспрессия по крайней мере одного из лигандов HLA (C1, C2 или -Bw4) для ингибирования KIR. Модель «ген—ген» основана на предположении, что НК-аллореактивность возможна, когда донор и реципиент отличаются по генам KIR. Частным вариантом является модель, основанная на влиянии наличия отдельных KIR-генов (преимущественно гаплотипа «B»), а также общего количества KIR-генов у донора без учета HLA реципиента и донора

Figure 1. Models of NK alloreactivity based on KIR [15]. The ligand-ligand model is based on the HLA genotypes of the donor and recipient, potential alloreactivity is possible if the recipient does not have an HLA ligand for the donor's inhibitory KIR. In this case, the presence of the corresponding inhibitory KIR in the donor is only assumed on the basis of HLA. The "receptor-ligand" model of HLA incompatibility of the recipient and inhibitory KIR donor, alloreactivity of NK cells will be possible if the donor has a KIR, to which the recipient does not have a ligand, and after allo-HSCT, confirmation of the KIR expression using immunophenotyping. The "missing ligand" model, in general, is similar to the "receptor-ligand" model, based on the fact that alloreactivity of NK cells in the direction of "graft versus host" is possible when the recipient cells lack the expression of at least one of the HLA ligands (C1, C2 or -Bw4) to inhibit KIR. The gene-gene model is based on the assumption that NK-alloreactivity is possible when the donor and recipient differ in KIR genes. A particular variant is a model based on the influence of the presence of individual KIR genes (mainly haplotype "B"), as well as the total number of KIR genes in a donor, without taking into account the HLA of the recipient and donor

- Модель «рецептор—лиганд». Была предложена W. Leung и соавт. [18] на основе несовместимости HLA реципиента и ингибирующий KIR донора. В этой модели аллореактивность НК-клеток будет возможна в случае наличия у донора KIR, к которому нет лиганда у реципиента, поэтому эта модель может использоваться как в условиях HLA-несовместимых, так и при HLA-идентичных алло-ТГСК. Результаты исследования [18] показали, что модель «рецептор—лиганд» лучше предсказывает риск рецидива заболевания, особенно в отношении лимфоидных вариантов заболевания, по сравнению с моделью «лиганд—лиганд». Для подбора донора на основании этой модели необходимо HLA-типирование реципиента, генотипирование *KIR* донора, а также иммунофенотипирование НК-клеток для подтверждения экспрессии KIR.

- Модель «отсутствующего лиганда» предсказывает аллореактивность НК-клеток в направлении «трансплантат против хозяина», когда на клетках реципиента отсутствует экспрессия по крайней мере одного из лигандов HLA (C1, C2 или -Bw4) для ингибирования KIR. Требования к подбору донора аналогичны модели «рецептор—лиганд», однако в данном случае не проводится иммунофенотипирование НК-клеток.

- Модель «ген—ген» предсказывает аллореактивность НК-клеток, когда донор и реципиент отличаются

ся по генам *KIR*, и для подбора донора в соответствии с этой моделью необходимо генотипирование *KIR* донора и реципиента. Частным вариантом является модель, основанная на влиянии на развитие аллореактивности наличия отдельных *KIR*-генов, а также общего количества *KIR*-генов у донора без учета HLA реципиента и донора. S. Cooley и соавт. [19] показали, что в случае выполнения алло-ТГСК от неродственных доноров с гаплотипами «В» отмечается значительное улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных ОМЛ.

Кроме того, существует модель аллореактивности НК-клеток, основанная на том, что 2 рецептора (ингибирующий KIR2DL1 и активирующий KIR2DS1) имеют общую лиганд-специфичность и взаимодействуют с HLA-C антигенами, относящимися к группе C2 [18]. Показано, что НК-клетки доноров, гомозиготные по C1-лиганду и имеющие в своем генотипе *KIR2DS1*, активируются *in vitro* клетками В-лимфобластной 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 C1 лиганду является главным условием, поскольку при наличии у донора аллеля из группы C2, его НК-аллореактивность существенно снижается *in vitro* [20].

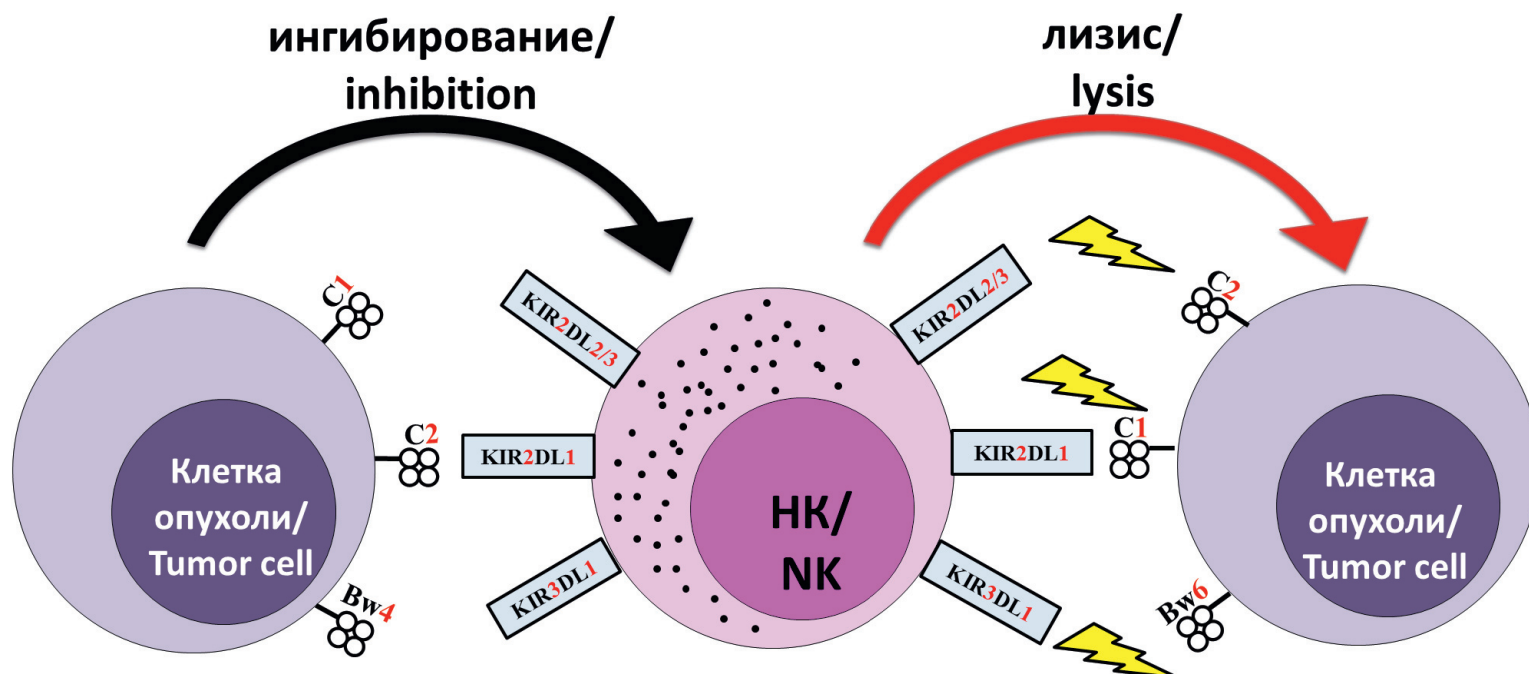


Рисунок 2. Схематическое изображение развития или ингибирования аллореактивности НК-клеток в направлении «трансплантат против опухоли» при отсутствии или наличии на клетках реципиента экспрессии лигандов HLA (C1, C2 или -Bw4) для ингибирования KIR [16]: так, при наличии на опухолевых клетках реципиента лиганда (например, C1) к ингибирующему KIR донора (например, KIR2DL2/3) развитие аллореактивного иммунного ответа не происходит, что может впоследствии привести к развитию рецидива заболевания. В свою очередь, если на клетках опухоли реципиента нет лиганда к соответствующему KIR донора, то благодаря отсутствию ингибирующего сигнала происходит лизис клетки опухоли НК-клеткой донора

Figure 2. Schematic representation of the development or inhibition of alloreactivity of NK cells in the direction of graft versus tumor in the absence or presence of expression of HLA ligands (C1, C2 or -Bw4) on recipient cells to inhibit KIR [16]: so in the presence of ligand recipient tumor cells (for example, C1) to an inhibitory donor KIR receptor (for example, KIR2DL2/3), the development of an alloreactive immune response does not occur, which can subsequently lead to the development of a relapse of the disease. In turn, if there is no ligand to the corresponding KIR of the donor on the tumor cells of the recipient, then, due to the absence of an inhibitory signal, the tumor cell is lysed by the NK cell of the donor

Проведено множество клинических исследований, в основу которых легли разные модели потенциальной НК-аллореактивности. Тем не менее результаты этих исследований весьма противоречивы. На настоящий момент остается ряд ключевых вопросов относительно биологии НК-клеток после алло-ТГСК.

Цель данного обзора — анализ биологических и функциональных свойств НК-клеток, их реконституции после алло-ТГСК и факторов, влияющих на этот процесс, а также механизмов аллореактивности НК-клеток у больных после алло-ТГСК.

Реконституция НК-клеток после алло-ТГСК

Созревание и дифференцировка НК-клеток

НК-клетки происходят из гемопоэтических $CD34^+$ стволовых клеток и клеток-предшественников в костном мозге, которые затем мигрируют в периферическую кровь [21]. На основании поверхностной экспрессии CD56 НК-клетки можно разделить на 2 основных подтипа: НК-клетки CD56bright и CD56dim. НК-клетки CD56bright существуют в основном в лимфатических узлах и миндалинах, тогда как НК-клетки CD56dim, более зрелая субпопуляция, доминируют в периферической крови [12, 21]. НК-клетки CD56bright и CD56dim выполняют разные функции. Первая популяция быстро отвечает на интерлейкин-опосредованную стимуляцию пролиферацией и секрецией цитокинов, тогда как вторая

популяция, клетки которой обогащены перфорином и гранзимами, демонстрирует более высокую цитолитическую способность и более низкую пролиферацию [4, 22]. Нормальное количество НК-клеток в периферической крови восстанавливается примерно через 1 мес. после алло-ТГСК, однако требуется несколько месяцев, чтобы приобрести иммуфенотипические и функциональные характеристики, присущие НК-клеткам здоровых доноров. В первые 3 мес. после алло-ТГСК CD56bright клетки составляют 40–50 % от всех НК-клеток, тогда как у здоровых доноров таких клеток около 5–10 % [11, 23]. В процессе созревания CD94/NKG2A является первым рецептором, который экспрессируется на незрелых НК-клетках. На ранних сроках после алло-ТГСК НК-клетки также экспрессируют более высокие уровни ингибирующего рецептора, NKG2A, примерно 90 %, тогда как у здоровых доноров экспрессия NKG2A составляет порядка 50 % [11, 24]. Вместе с подавлением экспрессии CD56 НК-клетки усиливают экспрессию CD16, теряют NKG2A и приобретают KIR. Наконец, часть клеток CD56dim продолжает дифференцироваться и экспрессировать CD57 вместе с повышенной экспрессией KIR и характеризуется полным отсутствием пролиферативной способности [25]. Приобретение зрелого фенотипа занимает 3–6 мес., иногда дольше [11, 23] (рис. 3). Точно так же полноценная функциональная активность НК-клеток не достигается и спустя 6 мес. после алло-ТГСК [11, 26].

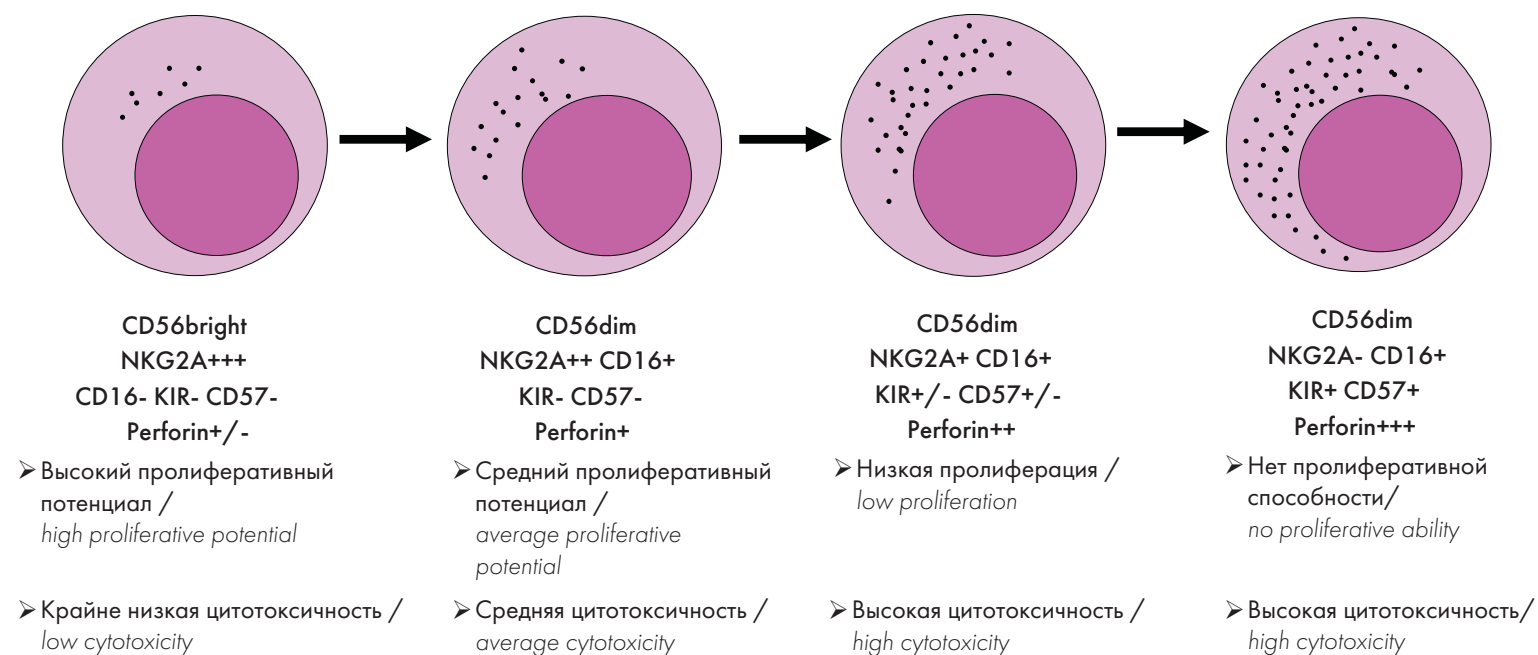


Рисунок 3. Созревание и дифференцировка НК-клеток [23]

Figure 3. Maturation and differentiation of NK cells [23]

«Лицензирование» НК-клеток после алло-ТГСК

Толерантность НК-клеток к собственным тканям приобретается в ходе «обучения» и «лицензирования», при которых в процессе созревания НК-клетки ее ингибирующие KIR взаимодействуют с лигандами HLA 1-го класса, что исключает развитие аутореактивности. Напротив, при нарушении экспрессии HLA молекул 1-го класса, например на поврежденных вследствие инфекции клетках или клетках опухоли, сигналы активирующих KIR преобладают, и запускается механизм уничтожения этих клеток. Это свойство НК-клеток легло в основу гипотезы «отсутствия своего» [27].

После алло-ТГСК большинство НК-клеток экспрессируют донорский репертуар KIR, который значительно отличается от репертуара НК-клеток реципиента до алло-ТГСК [25]. Следовательно, НК-клетки, экспрессирующие донорские KIR, могут проявлять аллореактивные свойства у реципиентов. S. Rathmann и соавт. [28] выявили увеличение пула аллореактивных НК-клеток в периферической крови реципиентов, что дало возможность развиться РТПЛ на ранних сроках после алло-ТГСК. Одно из возможных объяснений этого наблюдения заключается в том, что трансфузия мегадоз донорских CD34⁺ клеток может создать временную доминантную среду донорских HLA в костном мозге реципиента и НК-клетки донора, экспрессирующие KIR, могут быть «обучены» донорским HLA, что и влияет на их функции [29]. После миграции в среду, в которой доминирует реципиент, НК-клетки могут постепенно терять свою способность реагировать.

Была выдвинута гипотеза о том, что функциональные особенности НК-клеток напрямую зависят от окружения. В исследованиях на мышах обнаружено, что зрелые НК-клетки от мышей с нормальной экспрессией MHC I класса становятся гипореактивными после трансфузии их мышам с дефицитной экспрессией MHC I класса. Напротив, анэргичные НК-клетки мышей с дефицитом MHC I класса приобрели полноценную функциональную активность после взаимодействия с клетками с достаточной экспрессией MHC I класса [30].

Х.-У. Zhao и соавт. [31] показали, что, когда на клетках донора и реципиента экспрессированы 3 основных лиганда HLA (HLA-C1, C2, Bw4), у больных ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС) была наименьшая частота рецидивов, а НК-клетки, экспрессирующие 3 ингибирующих рецептора, проявляли наибольшую цитотоксичность и цитокиновую реакцию против мишеней K562 (клеточная линия миелоидной опухоли). На основании результатов, описанных выше, предположено, что все 3 фактора (донорский KIR, HLA донора и HLA реципиента) вносят вклад в вариации функциональных особенностей НК-клеток.

Влияние KIR и их лигандов на результаты алло-ТГСК

Аллореактивность НК-клеток и инфекционные осложнения

Инфекции особенно опасны для больных после ТГСК вследствие иммунологической дисфункции, вызванной множеством факторов, включая интенсивность режима кондиционирования, применение иммуносупрессивной терапии, а также развитие осложнений, таких как РТПХ [32]. В нескольких исследованиях сообщалось, что больные, которым была выполнена алло-ТГСК, при отсутствии у реципиента лиганда для ингибирующего KIR донора, то есть больные с потенциально аллореактивными НК-клетками, были более уязвимы к инфекциям. М. Schaffer и соавт. [33] впервые сообщили, что отсутствие лиганда для ингибирующего KIR связано с увеличением летальности вследствие инфекционных осложнений. Аналогичным образом Х.-У. Zhao и соавт. [34] показали, что реципиенты, у которых не было лиганда для KIR донора, имели значительно более высокую вероятность реактивации цитомегаловируса (ЦМВ). Более того, доля НК-клеток, экспрессирующих интерферон-гамма (ИФН-γ), в периферической крови, была значительно больше у больных, имевших лиганд для KIR донора, через 30 и 100 дней после алло-ТГСК, по сравнению больными с потенциально аллореактивными НК-клетками. Большая секреция ИФН-γ НК-клетками может запускать иммунные ответы Th1-клеток, активацию АПК и фагоцитоз [4, 22], что приводит к снижению частоты инфицирования. В то же время при отсутствии у реципиента лиганда для ингибирующего KIR донора риск развития инфекционных осложнений на ранних сроках после алло-ТГСК может увеличиваться за счет элиминации АПК реципиента аллореактивными НК-клетками донора [17].

Многие исследования показали, что гены KIR-B «защищают» больных после алло-ТГСК от инфекционных осложнений [35, 36]. М. Cook и соавт. [37] впервые отметили, что у доноров гаплотипа «В» значительно меньше скорость реактивации ЦМВ после родственной алло-ТГСК. Кроме того, другие исследователи сообщили, что при выполнении алло-ТГСК от доноров, экспрессировавших большее количество активирующих KIR, вероятность реактивации ЦМВ была ниже [35, 38]. Таким образом, активация KIR2DS2 и KIR2DS4 может играть важную защитную роль [35, 39]. Проведение алло-ТГСК от доноров с KIR2DS1 также ассоциировалось с лучшим контролем над инфекционными осложнениями [40]. А. Mancusi и соавт. [40] показали, что связывание KIR2DS1 с HLA-C2 запускает продукцию провоспалительных цитокинов аллореактивными НК-клетками. Более того, выполнение

алло-ТГСК от донора KIR2DS2 при отсутствии родственного лиганда (HLA-C1) у реципиента было сопряжено с более высокой вероятностью реактивации ЦМВ [41]. Помимо снижения вероятности реактивации ЦМВ, частота бактериальных инфекций также снижалась, когда алло-ТГСК выполняли от доноров KIR-B/x [36]. В отличие от предыдущих результатов, при алло-ТГСК с Т-клеточной деплецией от доноров с KIR2DS2 и Сеп-B/x была отмечена более высокая частота реактивации ЦМВ и связанная с инфекцией летальность [42]. Причиной таких разных результатов может быть разный состав трансплантата. Как описано ранее, НК-клетки генерируют больше ИФН- γ в трансплантатах с Т-клетками, что может в дальнейшем помочь в борьбе с инфекцией на ранних сроках после трансплантации [43]. Активирующие мишени KIR вне HLA в значительной степени неизвестны, и эти клинические наблюдения требуют дальнейших исследований.

Реактивация ЦМВ предполагает состояние, сопряженное с ослабленным иммунитетом, однако у части больных, у которых возникла реактивация ЦМВ, была более низкая частота рецидивов или лучшая выживаемость [44]. Этот защитный эффект может быть объяснен быстрым созреванием НК-клеток. Во время реактивации ЦМВ пул НК-клеток, экспрессирующих NKG2C, быстро разрастается и продолжает увеличиваться в течение года [44]. Количество CD56dim НК-клеток в периферической крови, их экспрессия KIR и продукция ИФН- γ в ответ на клетки K562 (клеточная линия миелоидной опухоли) также были повышены у больных, у которых была реактивация ЦМВ [44, 45]. Кроме того, почти 60 % NKG2C⁺ НК-клеток достигли полной дифференцировки и экспрессировали CD57 после реактивации ЦМВ [21, 46]. Напротив, для больных, которые не сталкивались с ЦМВ-инфекцией, более высокая доля NKG2A⁺NKG2C⁻KIR⁻ НК-клеток в периферической крови указывает на медленное созревание НК-клеток. Воздействие антигена ЦМВ на реципиентов также приводит к увеличению пула NKG2C⁺ НК-клеток, что сопровождается увеличением экспрессии KIR и снижением экспрессии NKG2A [47].

Аллореактивность НК-клеток и РТПХ

РТПХ является серьезным осложнением алло-ТГСК и сопряжена с высоким риском инфекционных осложнений и высокой летальностью. При развитии РТПХ аллогенные донорские иммунные клетки активируются АПК реципиента, а затем распознают и атакуют здоровые ткани хозяина [48]. Удаление донорских Т-клеток из трансплантата снижает частоту возникновения РТПХ, но также повышает риск развития несостоятельности трансплантата и рецидива заболевания [49].

В исследовании на мышах было показано, что адоптивный перенос НК-клеток, активированных интерлейкином (ИЛ)-2, вместе с донорскими клетками

костного мозга способствует эффективному приживлению трансплантата без признаков РТПХ [50]. Позже О. Asai и соавт. [51] сообщили, что мыши, которым вводили несовместимые по главному комплексу гистосовместимости (ГКГС) клетки костного мозга и селезенки (в качестве источника Т-клеток), быстро умирали от острой РТПХ, в то время как у мышей, которым дополнительно вводили ИЛ-2-активированные донорские НК-клетки в день 0, значительно улучшалась выживаемость вследствие меньшей частоты тяжелой РТПХ. Авторы [51] также показали, что такая профилактика РТПХ напрямую зависит от трансформирующего фактора роста-бета (Transforming growth factor beta, TGF- β) и при введении анти-TGF- β антител этот эффект нивелировался. Более того, L. Ruggeri и соавт. [17] показали, что у мышей, имевших Ly49 (рецепторы Ly49 распознают молекулы ГКГС I класса у мышей, что аналогично KIR у людей), трансфузия донорских НК-клеток с несоответствующим лигандом успешно элиминирует остаточные опухолевые клетки хозяина и защищает от РТПХ за счет истощения АПК хозяина. Напротив, мыши, которым выполнялась трансплантация костного мозга без трансфузии НК-клеток, умирали от РТПХ, а трансфузия НК-клеток, несущих на своей поверхности рецепторы соответствующие лиганду Ly49, не обеспечивала защиты от РТПХ. Последующие исследования также показали, что донорские аллореактивные НК-клетки подавляли развитие РТПХ, ингибируя пролиферацию и активацию Т-клеток [52, 53]. В пилотном исследовании было показано, что у больных рефрактерной формой ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) с последующей трансфузией донорских НК-клеток, риск развития РТПХ был ниже, чем у больных без трансфузии НК-клеток [54]. Однако «защитная» роль НК-клеток в патогенезе РТПХ подвергается сомнению. В исследовании N. Shah и соавт. [55] больные, получившие трансфузию донорских ИЛ-15/4-1BBL-активированных НК-клеток после гапло-ТГСК с Т-клеточной деплецией, имели более высокий риск РТПХ.

В дополнение к методу адоптивного переноса во многих клинических исследованиях анализировалось влияние аллореактивности НК-клеток на развитие РТПХ. В большинстве исследований не сообщалось о значительной связи между этими параметрами [56, 57], а некоторые исследователи сообщили о защитном эффекте [58, 59]. Более того, в нескольких исследованиях было показано, что отсутствие у реципиента лиганда для ингибирующего KIR донора увеличивает риск РТПХ [60, 61].

Не совсем было понятно, почему аллореактивные НК-клетки, образовавшиеся *de novo* после алло-ТГСК, в отличие от отдельно заготовленных НК-клеток донора, введенных в ходе адоптивного переноса, были

неспособны предотвратить РТПХ. Исследования показали, что это несоответствие было связано с нарушением функции НК-клеток после алло-ТГСК, поскольку на восстановление нормального репертуара НК-клеток, напоминающего репертуар донора, реципиенту требуется период в несколько месяцев или даже лет [62]. При этом НК-клетки после алло-ТГСК длительное время остаются незрелыми и проявляют пониженную цитотоксичность [24]. Кроме того, на восстановление НК-клеток влияет ряд факторов, в том числе состав трансплантата. У больных, получивших больше Т-клеток в трансплантатах, наблюдается более быстрое восстановление Т-клеточного звена [63], в то время как абсолютное количество НК-клеток и экспрессия ими KIR уменьшалось из-за воздействия «совместно трансплантированных» Т-клеток [64]. Помимо НК-клеток, почти 5 % CD8⁺ Т-клеток, 0,2 % CD4⁺ Т-клеток и 10 % $\gamma\delta$ Т-клеток в периферической крови также экспрессируют KIR [65]. Следовательно, потенциальные положительные эффекты аллореактивных НК-клеток могут быть подавлены сильным ответом аллореактивных Т-клеток. Кроме того, НК-клетки вырабатывали больше ИФН- γ в присутствии Т-клеток в трансплантатах, что приводило к более частому возникновению острой РТПХ [43]. Иммуносупрессивная терапия после алло-ТГСК также оказывает негативное влияние на восстановление НК-клеток [66].

Что касается конкретных генотипов, то в некоторых исследованиях сообщается, что при выполнении алло-ТГСК от доноров с гаплотипом «В» значительно снижается риск РТПХ [67, 68]. В соответствии с этими выводами S. Sivori и соавт. [69] предположили, что донорские НК-клетки, экспрессирующие KIR2DS1, эффективны в уничтожении аллогенных дендритных клеток в условиях гапло-ТГСК, что приводит к лучшему контролю над РТПХ. Однако в нескольких исследованиях было обнаружено, что выполнение алло-ТГСК от доноров с KIR-B/x приводило к более высокой вероятности развития РТПХ у реципиентов по сравнению с алло-ТГСК от доноров с A/A, вероятно, из-за большей продукции ИФН- γ аллореактивными НК-клетками [70]. Другие факторы, такие как несовместимость по HLA, основное заболевание, возраст больного, профилактика РТПХ и источник трансплантата, также влияли на развитие РТПХ в этих исследованиях [71].

Каким образом НК-клетки влияют на риск РТПХ, остается в значительной степени неизвестным, и взаимосвязь между НК и Т-клетками при развитии РТПХ требует дальнейшего исследования.

Аллореактивность НК-клеток и рецидив заболевания

Рецидив заболевания остается главной проблемой алло-ТГСК, поскольку влияет на долгосрочные ре-

зультаты лечения опухолевых заболеваний системы крови. Адоптивный перенос аутологичных НК-клеток для больных онкологическими заболеваниями безопасен, но малоэффективен [72]. Вероятно, аутологичные НК-клетки не могут преодолеть ингибирующие сигналы опухолевых клеток, экспрессирующих собственный HLA. Напротив, трансфузии аллогенных [73], особенно гаплоидентичных, донорских НК-клеток открывают широкие перспективы лечения больных гемобластозами [74] и профилактической посттрансплантационной терапии [75].

Ответ на вопрос о том, предотвращают ли аллореактивные НК-клетки рецидив заболевания при алло-ТГСК, остается открытым. В отношении HLA-несовместимых алло-ТГСК группа из Перуджи отметила, что при выполнении алло-ТГСК с предшествующей Т-клеточной деплецией с применением высоких доз стволовых клеток без посттрансплантационной иммуносупрессии, отсутствие у реципиента лиганда для ингибирующего KIR донора снижает риск рецидива и заметно улучшает выживаемость больных ОМЛ, но не больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [17]. Этот «противорецидивный» эффект впоследствии был подтвержден многими клиническими исследованиями [40, 57, 76, 77], особенно при миелоидных вариантах заболевания [40, 57, 77] и при алло-ТГСК с Т-клеточной деплецией [40, 57, 76]. Иные данные были получены исследователями, которые не смогли воспроизвести эти результаты [18, 56], а некоторые даже пришли к противоположным выводам [78, 79]. В исследованиях с использованием модели «рецептор—лиганд», включавших HLA-совместимые пары «донор — реципиент», также были получены противоречивые результаты. W. Leung и соавт. [18] сообщали, что модель «рецептор—лиганд» является более точной, чем модель «лиганд—лиганд», при прогнозировании риска рецидива, особенно при лимфоидных вариантах заболевания. Более того, эффективность защиты от рецидива коррелировала с количеством пар несоответствия («мисматчами») в модели «рецептор—лиганд». Впоследствии «противорецидивный» эффект «мисматчей» в модели «рецептор—лиганд» был подтвержден многими исследованиями [80, 81]. Однако в других исследованиях были получены противоположные результаты [82, 83]. В двух исследованиях из Японии [82, 83] было показано, что отсутствие лиганда HLA-C2 для донорского ингибирующего KIR обеспечивало защиту от рецидивов у больных ОМЛ и хроническим миелолейкозом, но увеличивало частоту рецидивов у больных ОЛЛ. Увеличение частоты рецидивов у больных ОЛЛ может быть обусловлено неспособностью НК-клеток уничтожать бластные клетки при ОЛЛ из-за отсутствия на них экспрессии молекул, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, таких как ICAM-1 [84].

В отличие от спорных результатов, описанных выше, в вопросе влияния гаплотипа «В» на результаты алло-ТГСК достигнуто большее согласие. Показано, что больные ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК от доноров с *KIR-B/**, имели на 30 % лучшую БРВ по сравнению с реципиентами аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от доноров A/A [19]. Впоследствии во многих исследованиях подтвердили влияние гаплотипа «В» на рецидив и выживаемость больных гемобластомами [9, 68, 71, 85–88]. В 5 из этих исследований сообщено, что противорецидивный эффект проявлялся при выполнении алло-ТГСК от донора с *KIR Ceu-B* [9, 68, 71, 87, 88]. F. Babor и соавт. [89] предположили, что присутствие Ceu-B в отсутствие Tel-B улучшает контроль ОЛЛ у детей. Ген *KIR2DS2*, расположенный на мотиве Ceu-B [71, 90], и ген *KIR2DS1*, расположенный на мотиве Tel-B [40, 91], были связаны с уменьшением частоты рецидивов или улучшением выживаемости. Однако M.R. Verneris и соавт. [56] не обнаружили связи между результатами алло-ТГСК и аллореактивностью НК-клеток у детей с острыми лейкозами. Схожие данные были получены исследователями из НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Авторы [92] проанализировали влияние аллореактивности НК-клеток в соответствии с тремя моделями («лиганд—лиганд», «рецептор—лиганд» и влияние отдельных KIR-генов, в данном случае гаплотипа «В») у детей, больных острыми лейкозами, которым была выполнена гапло-ТГСК с деpleцией α/β TCR/CD19⁺ лимфоцитов. При анализе влияния предсказанной по описанным моделям НК-аллореактивности не выявлено значимых различий риска развития рецидива, общей выживаемости (ОВ) и БРВ, однако отмечена тенденция к улучшению ОВ при анализе по модели «рецептор—лиганд» в случае потенциальной НК-аллореактивности донора, и у больных, чьи доноры имели наилучший («best») В-контент.

Е.Г. Хамаганова и соавт. [93] суммировали данные системы KIR/HLA в один показатель, который позволил оценить влияние KIR/HLA на вероятность развития рецидива после алло-ТГСК у больных ОМЛ. Авторы [93] разработали систему оценок, основанную на факторах, ассоциировавшихся с тенденцией к увеличению БСВ. Ими показано, что среди больных ОМЛ из группы стандартного риска 3-летняя БСВ достоверно выше была у тех, у кого суммарный показатель KIR/HLA был не менее 3 баллов, по сравнению с теми, у кого суммарный показатель составлял 0–2 балла (87,5 % против 40 %, $p = 0,05$). E. Krieger и соавт. [94] также разработали систему оценок, в которой количественно анализировались взаимодействия нескольких генов *KIR* и лигандов HLA. Этот комплексный метод позволил усовершенствовать стратегию выбора донора и может иметь большой потенциал в будущем.

Кроме того, адоптивная терапия, как, например, трансфузии лимфоцитов донора, после алло-ТГСК обладает значительным потенциалом в предотвращении рецидива заболевания. Иммуноterapia на основе НК-клеток также может быть включена в терапевтический арсенал после алло-ТГСК. В исследованиях по применению иммунотерапии на основе НК-клеток в сочетании с цитокинами и без них была показана ее противоопухолевая активность. В работе I. Choi и соавт. [95] больным гемобластомами, которым была выполнена гапло-ТГСК, дважды через 2 и 3 недели после трансплантации вводили НК-клетки донора. При сравнении с историческим контролем не было значимых различий в развитии несостоятельности трансплантата, острой и хронической РТПХ, а также в смертности, не связанной с рецидивом заболевания. Однако наблюдали значительное уменьшение вероятности развития рецидива (с 74 до 46 %). При многофакторном анализе трансфузии НК-клеток после трансплантации были независимыми предикторами меньшей вероятности развития рецидива (отношение рисков — 0,527). Положительные эффекты могут лимитироваться временной функцией адоптивно перенесенных НК-клеток. Однако в исследовании, выполненном в экспериментальной модели на мышах, было показано, что предварительно активированные ИЛ-12/18 НК-клетки более устойчивы, при этом не только стимулировали РТПЛ, но и уменьшали вероятность развития острой РТПХ. Таким образом, трансфузии донорских НК-клеток, предварительно активированных ИЛ-12/18, могут рассматриваться в качестве эффективной и безопасной адоптивной терапии после алло-ТГСК [96]. Опубликованы результаты клинического исследования I/II фазы по применению трансфузий донорских НК-клеток, активированных ИЛ-21, с целью уменьшения вероятности развития рецидива после гапло-ТГСК у больных миелоидными лейкозами (NCT01904136) [97]. В исследование было включено 25 больных, которым были выполнены трансфузии донорских НК-клеток (1×10^5 — 1×10^8 клеток/кг) в –2, +7 и +28 дни после гапло-ТГСК. Результаты трансплантации в исследуемой группе сравнивали с независимой когортой больных из базы данных CIBMTR. Частота рецидивов в течение 2 лет после гапло-ТГСК в исследуемой группе по сравнению с контрольной составила 4 % против 38 % ($p = 0,014$), БРВ — 66 % против 44 % ($p = 0,1$). В исследуемой группе рецидив возник только у одного больного с большим количеством донор-специфических анти-HLA-антител до трансплантации. Частота рецидивов через 2 года и БРВ у больных без донор-специфических анти-HLA-антител составили 0 % против 40 % и 72 % против 44 %, соответственно, отношение рисков для БРВ — 2,64 ($p = 0,029$) в контрольной группе. Авторы позиционируют данную методику как безопасную терапевтическую опцию, способную

снизить вероятность развития рецидива благодаря быстрой иммунной реконституции с преобладанием зрелых НК-клеток в раннем посттрансплантационном периоде [97].

Альтернативой адоптивной терапии может являться применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ). Помимо KIR, НК-клетки экспрессируют различные ко-ингибирующие рецепторы, включая NKG2A, PD-1, CTLA-4, которые являются иммунными контрольными точками (рис. 4). Применение ингибиторов CTLA-4 (ипилиумаб) и PD-1 (ниволумаб) после алло-ТГСК при гемобластозах существенно усиливало эффект РТПЛ, но сопровождалось развитием тяжелой РТПХ [98]. Однако увеличение вероятности РТПХ было обусловлено скорее активацией Т-лимфоцитов, которые также экспрессируют PD-1 и CTLA-4, нежели с НК-клетками. Возникает вопрос: может ли использование ИКТ, специфичных для НК-клеток, улучшить БРВ больных после алло-ТГСК без увеличения вероятности развития РТПХ? IPH2101 — моноклональное антитело, направленное против KIR1-7F9 (лирилумаб), блокирует ингибирующие KIR (KIR2DL/DS-1, -2 и -3) использовали для терапии множественной миеломы, и, хотя в испытании 2-й фазы при «тлеющей» множественной миеломе (NCT01248455) его применение не показало клинической эффективности, однако адоптивный перенос НК-клеток в сочетании с IPH2101 после алло-ТГСК может иметь терапевтический эффект. Применение анти-NKG2A моноклонального антитела (монализумаб) может индуцировать цитолитическую активность

NKG2A⁺ НК-клеток против HLA-E-экспрессирующих лейкемических клеток *in vitro* и *in vivo* [85, 99]. Кроме того, уменьшение количества NKG2A⁺ НК-клеток после алло-ТГСК сопряжено с развитием тяжелой РТПХ [100], так как именно NKG2A⁺ НК-клетки ингибируют пролиферацию и активацию Т-клеток и могут предотвращать РТПХ [100]. Следовательно, применение монализумаба после алло-ТГСК имеет большой клинический потенциал и может не только усилить противорецидивный эффект НК-клеток, но и снизить вероятность РТПХ.

Таким образом, исследования показали, что наличие аллореактивных НК-клеток влияет на результаты алло-ТГСК. Однако протективная роль аллореактивных НК-клеток в защите от рецидива, в основном, описана при миелоидных опухолях; при этом аллореактивность НК-клеток увеличивает риск рецидива у больных ОЛЛ. Поэтому остается открытым вопрос, каким именно больным будет полезен выбор донора на основе KIR. Да и само определение оптимального донора, который потенциально имеет лучшую функциональную активность НК-клеток, с использованием установленных моделей KIR, все еще вызывает споры. Знание особенностей восстановления НК-клеток после алло-ТГСК может способствовать лучшему пониманию того, как НК-клетки влияют на результаты трансплантации у больных гемобластозами. В целом потенциальная аллореактивность на основе KIR возможна лишь при функциональной реконституции НК-клеточного звена, на скорость которой влияет большое количество факторов. На функциональ-

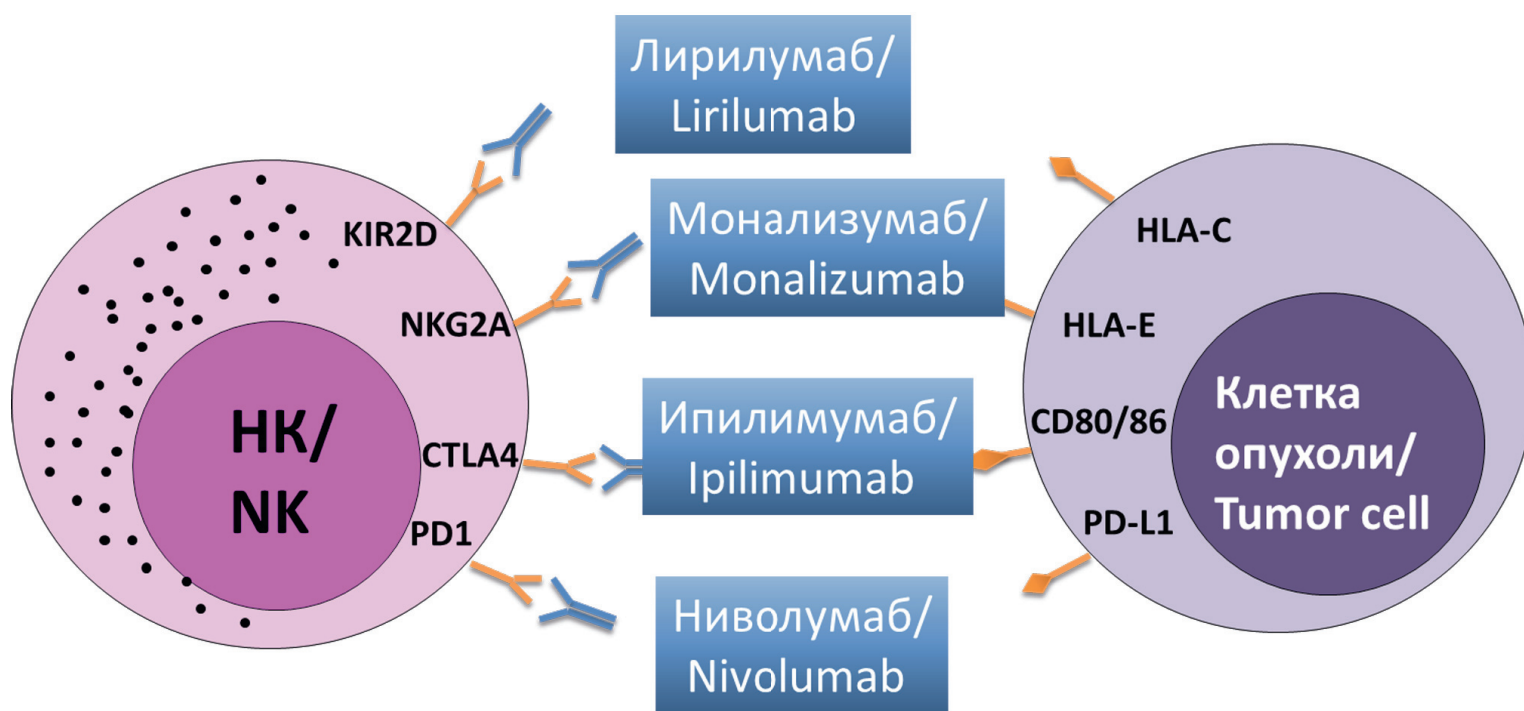


Рисунок 4. Рецепторы иммунных контрольных точек и их лиганды, возможности применения ингибиторов контрольных точек с целью стимуляции функции НК-клеток [16]
Figure 4. Immune checkpoint receptors and their ligands, possible use of checkpoint inhibitors to stimulate NK cell function [16]

ную активность НК-клеток могут отрицательно влиять Т-клетки в трансплантате. Однако функция НК-клеток также может стимулироваться посредством активации, опосредованной Т-клетками. Механизмы взаимодействия между НК-клетками и Т-клетками, а также стратегию «запуска» потенциального синергетического эффекта НК-клеток и Т-клеток еще предстоит изучить. Выполнение иммунофенотипических исследований в контрольные сроки после алло-ТГСК с оценкой созревания и дифференцировки НК-клеток

может помочь выявить больных, которым могут быть необходимы трансфузии НК-клеток донора с целью предотвращения рецидива заболевания. Более глубокие исследования, сфокусированные на «функциональных изменениях в НК-клетках», а не на «совпадении или несовпадении» в рамках существующих моделей аллореактивности по KIR, могут помочь нам действительно приблизиться к выбору оптимального донора и стратегии посттрансплантационной профилактической терапии.

Литература

1. Савченко В.Г., Менделеева Л.П., Клясова Г.А. и др. Эффективность трансплантации аллогенного костного мозга у больных острыми лейкозами в фазе полной ремиссии и у больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе. *Терапевтический архив*. 1999; 71(7): 27–32.
2. Holmqvist A.S., Chen Y., Wu J., et al. Assessment of late mortality risk after allogeneic blood or marrow transplantation performed in childhood. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12): e182453. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2453.
3. Styczyński J., Tridello G., Koster L., et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: Changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(1): 126–36. DOI: 10.1038/s41409-019-0624-z.
4. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008; 9(5): 503–10. DOI: 10.1038/ni1582.
5. Pegram H.J., Andrews D.M., Smyth M.J., et al. Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunol Cell Biol*. 2011; 89(2): 216–24. DOI: 10.1038/icb.2010.78.
6. Wilson M.J., Torkar M., Trowsdale J. Genomic organization of a human killer cell inhibitory receptor gene. *Tissue Antigens*. 1997; 49(6): 574–9. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02804.x.
7. Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E., Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: Gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev*. 2002; 190: 40–52. DOI: 10.1034/j.1600-065X.2002.19004.x.
8. Manser A.R., Weinhold S., Uhrberg M. Human KIR repertoires: Shaped by genetic diversity and evolution. *Immunol Rev*. 2015; 267(1): 178–96. DOI: 10.1111/imr.12316.
9. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A., et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010; 116(14): 2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051.
10. Leung W. Use of NK cell activity in cure by transplant. *Br J Haematol*. 2011; 155(1): 14–29. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08823.x.
11. Björklund A.T., Schaffer M., Fauriat C., et al. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self-ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation. *Blood*. 2010; 115(13): 2686–94. DOI: 10.1182/blood-2009-07-229740.
12. 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.
13. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S., et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
14. Hu B., Bao G., Zhang Y., et al. Donor NK cells and IL-15 promoted engraftment in nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol*. 2012; 189(4): 1661–70. DOI: 10.4049/jimmunol.1103199.

References

1. Savchenko V.G., Mendeleeva L.P., Klyasova G.A., et al. Efficiency of allogeneous bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in the phase of complete remission and in patients with chronic myelukemia in the chronic phase. *Therapevticheskii arkhiv*. 1999; 71(7): 27–32. (In Russian).
2. Holmqvist A.S., Chen Y., Wu J., et al. Assessment of late mortality risk after allogeneic blood or marrow transplantation performed in childhood. *JAMA Oncol*. 2018; 4(12): e182453. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2453.
3. Styczyński J., Tridello G., Koster L., et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: Changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55(1): 126–36. DOI: 10.1038/s41409-019-0624-z.
4. Vivier E., Tomasello E., Baratin M., et al. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008; 9(5): 503–10. DOI: 10.1038/ni1582.
5. Pegram H.J., Andrews D.M., Smyth M.J., et al. Activating and inhibitory receptors of natural killer cells. *Immunol Cell Biol*. 2011; 89(2): 216–24. DOI: 10.1038/icb.2010.78.
6. Wilson M.J., Torkar M., Trowsdale J. Genomic organization of a human killer cell inhibitory receptor gene. *Tissue Antigens*. 1997; 49(6): 574–9. DOI: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02804.x.
7. Hsu K.C., Chida S., Geraghty D.E., Dupont B. The killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genomic region: Gene-order, haplotypes and allelic polymorphism. *Immunol Rev*. 2002; 190: 40–52. DOI: 10.1034/j.1600-065X.2002.19004.x.
8. Manser A.R., Weinhold S., Uhrberg M. Human KIR repertoires: Shaped by genetic diversity and evolution. *Immunol Rev*. 2015; 267(1): 178–96. DOI: 10.1111/imr.12316.
9. Cooley S., Weisdorf D.J., Guethlein L.A., et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010; 116(14): 2411–9. DOI: 10.1182/blood-2010-05-283051.
10. Leung W. Use of NK cell activity in cure by transplant. *Br J Haematol*. 2011; 155(1): 14–29. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08823.x.
11. Björklund A.T., Schaffer M., Fauriat C., et al. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self-ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation. *Blood*. 2010; 115(13): 2686–94. DOI: 10.1182/blood-2009-07-229740.
12. 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.
13. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S., et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
14. Hu B., Bao G., Zhang Y., et al. Donor NK cells and IL-15 promoted engraftment in nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol*. 2012; 189(4): 1661–70. DOI: 10.4049/jimmunol.1103199.

15. Moretta L., Montaldo E., Vacca P., et al. Human natural killer cells: Origin, receptors, function, and clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(4): 253–64. DOI: 10.1159/000365632.
16. Hattori N., Nakamaki T. Natural killer immunotherapy for minimal residual disease eradication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2057. DOI: 10.3390/ijms20092057.
17. 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.
18. Leung W., Iyengar R., Turner V., et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol.* 2004; 172(1): 644–50. DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.644.
19. Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L., et al. Donors 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.
20. 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. DOI: 10.4049/jimmunol.179.2.854.
21. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., et al. Human NK cell receptors/markers: A tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A.* 2013; 83(8): 702–13. DOI: 10.1002/cyto.a.22302.
22. Caligiuri M.A. Human natural killer cells. *Blood.* 2008; 112(3): 461–9. DOI: 10.1182/blood-2007-09-077438.
23. Locatelli F., Pende D., Falco M., et al. NK cells mediate a crucial graft-versus-leukemia effect in haploidentical-HSCT to cure high-risk acute leukemia. *Trends Immunol.* 2018; 39(7): 577–90. DOI: 10.1016/J.IT.2018.04.009.
24. 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.
25. Abel A.M., Yang C., Thakar M.S., et al. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol.* 2018; 9: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01869.
26. Foley B., Cooley S., Verneris M.R., et al. NK cell education after allogeneic transplantation: Dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions. *Blood.* 2011; 118(10): 2784–92. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347070.
27. Schönberg K., Fischer J.C., Kögler G., Uhrberg M. Neonatal NK-cell repertoires are functionally, but not structurally, biased toward recognition of self HLA class I. *Blood.* 2011; 117(19): 5152–6. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334441.
28. Rathmann S., Glatzel S., Schönberg K., et al. Expansion of NKG2A-LIR1- natural killer cells in HLA-matched, killer cell immunoglobulin-like receptors/HLA-ligand mismatched patients following hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(4): 469–81. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.008.
29. Moretta L., Locatelli F., Pende D., et al. Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117(3): 764–71. DOI: 10.1182/blood-2010-08-264085.
30. Elliott J.M., Yokoyama W.M. Unifying concepts of MHC-dependent natural killer cell education. *Trends Immunol.* 2011; 32(8): 364–72. DOI: 10.1016/J.IT.2011.06.001.
31. Zhao X.-Y., Yu X.-X., Xu Z.-L., et al. Donor and host coexpressing KIR ligands promote NK education after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2019; 3(24): 4312–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000242.
15. Moretta L., Montaldo E., Vacca P., et al. Human natural killer cells: Origin, receptors, function, and clinical applications. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 164(4): 253–64. DOI: 10.1159/000365632.
16. Hattori N., Nakamaki T. Natural killer immunotherapy for minimal residual disease eradication following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2057. DOI: 10.3390/ijms20092057.
17. 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.
18. Leung W., Iyengar R., Turner V., et al. Determinants of antileukemia effects of allogeneic NK cells. *J Immunol.* 2004; 172(1): 644–50. DOI: 10.4049/jimmunol.172.1.644.
19. Cooley S., Trachtenberg E., Bergemann T.L., et al. Donors 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.
20. 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. DOI: 10.4049/jimmunol.179.2.854.
21. Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., et al. Human NK cell receptors/markers: A tool to analyze NK cell development, subsets and function. *Cytometry A.* 2013; 83(8): 702–13. DOI: 10.1002/cyto.a.22302.
22. Caligiuri M.A. Human natural killer cells. *Blood.* 2008; 112(3): 461–9. DOI: 10.1182/blood-2007-09-077438.
23. Locatelli F., Pende D., Falco M., et al. NK cells mediate a crucial graft-versus-leukemia effect in haploidentical-HSCT to cure high-risk acute leukemia. *Trends Immunol.* 2018; 39(7): 577–90. DOI: 10.1016/J.IT.2018.04.009.
24. 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.
25. Abel A.M., Yang C., Thakar M.S., et al. Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Front Immunol.* 2018; 9: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01869.
26. Foley B., Cooley S., Verneris M.R., et al. NK cell education after allogeneic transplantation: Dissociation between recovery of cytokine-producing and cytotoxic functions. *Blood.* 2011; 118(10): 2784–92. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347070.
27. Schönberg K., Fischer J.C., Kögler G., Uhrberg M. Neonatal NK-cell repertoires are functionally, but not structurally, biased toward recognition of self HLA class I. *Blood.* 2011; 117(19): 5152–6. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334441.
28. Rathmann S., Glatzel S., Schönberg K., et al. Expansion of NKG2A-LIR1- natural killer cells in HLA-matched, killer cell immunoglobulin-like receptors/HLA-ligand mismatched patients following hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(4): 469–81. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.12.008.
29. Moretta L., Locatelli F., Pende D., et al. Killer Ig-like receptor-mediated control of natural killer cell alloreactivity in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117(3): 764–71. DOI: 10.1182/blood-2010-08-264085.
30. Elliott J.M., Yokoyama W.M. Unifying concepts of MHC-dependent natural killer cell education. *Trends Immunol.* 2011; 32(8): 364–72. DOI: 10.1016/J.IT.2011.06.001.
31. Zhao X.-Y., Yu X.-X., Xu Z.-L., et al. Donor and host coexpressing KIR ligands promote NK education after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2019; 3(24): 4312–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000242.

32. Kao R.L., Holtan S.G. Host and graft factors impacting infection risk in hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(2): 311–29. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.001.
33. Schaffer M., Malmberg K.-J., Ringdén O., et al. Increased infection-related mortality in KIR-ligand-mismatched unrelated allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2004; 78(7): 1081–5. DOI: 10.1097/01.tp.0000137103.19717.86.
34. Zhao X.-Y., Luo X.-Y., Yu X.-X., et al. Recipient-donor KIR ligand matching prevents CMV reactivation post-haploidentical T cell-replete transplantation. *Br J Haematol.* 2017; 177(5): 766–81. DOI: 10.1111/bjh.14622.
35. Zaia J.A., Sun J.Y., Gallez-Hawkins G.M., et al. The effect of single and combined activating killer immunoglobulin-like receptor genotypes on cytomegalovirus infection and immunity after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(3): 315–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.030.
36. Tomblyn M., Young J.-A.H., Haagenson M.D., et al. Decreased infections in recipients of unrelated donor hematopoietic cell transplantation from donors with an activating KIR genotype. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(8): 1155–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.024.
37. Cook M., Briggs D., Craddock C., et al. Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation. *Blood.* 2006; 107(3): 1230–2. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1039.
38. Wu X., He J., Wu D., et al. KIR and HLA-Cw genotypes of donor-recipient pairs influence the rate of CMV reactivation following non-T-cell depleted unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2009; 84(11): 776–7. DOI: 10.1002/ajh.21527.
39. Gallez-Hawkins G.M., Franck A.E., Li X., et al. Expression of activating KIR2DS2 and KIR2DS4 genes after hematopoietic cell transplantation: Relevance to cytomegalovirus infection. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(11): 1662–72. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.008.
40. Mancusi A., Ruggeri L., Urbani E., et al. Haploidentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality. *Blood.* 2015; 125(20): 3173–82. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599993.
41. Chen C., Busson M., Rocha V., et al. Activating KIR genes are associated with CMV reactivation and survival after non-T-cell depleted HLA-identical sibling bone marrow transplantation for malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(6): 437–44. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705468.
42. Bultitude W.P., Schellekens J., Szydlo R.M., et al. Presence of donor-encoded centromeric KIR B content increases the risk of infectious mortality in recipients of myeloablative, T-cell deplete, HLA-matched HCT to treat AML. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(10): 1975–84. DOI: 10.1038/s41409-020-0858-9.
43. 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.
44. Della Chiesa M., Falco M., Podestà M., et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human NK cells developing after umbilical cord blood transplantation: A role for human cytomegalovirus? *Blood.* 2012; 119(2): 399–410. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372003.
45. Jin F., Lin H., Gao S., et al. Characterization of IFN γ -producing natural killer cells induced by cytomegalovirus reactivation after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2017; 8(1): 51–63. DOI: 10.18632/oncotarget.13916.
46. Foley B., Cooley S., Verneris M.R., et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NK-G2C+ natural killer cells with potent function. *Blood.* 2012; 119(11): 2665–74. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386995.
32. Kao R.L., Holtan S.G. Host and graft factors impacting infection risk in hematopoietic cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2019; 33(2): 311–29. DOI: 10.1016/j.idc.2019.02.001.
33. Schaffer M., Malmberg K.-J., Ringdén O., et al. Increased infection-related mortality in KIR-ligand-mismatched unrelated allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2004; 78(7): 1081–5. DOI: 10.1097/01.tp.0000137103.19717.86.
34. Zhao X.-Y., Luo X.-Y., Yu X.-X., et al. Recipient-donor KIR ligand matching prevents CMV reactivation post-haploidentical T cell-replete transplantation. *Br J Haematol.* 2017; 177(5): 766–81. DOI: 10.1111/bjh.14622.
35. Zaia J.A., Sun J.Y., Gallez-Hawkins G.M., et al. The effect of single and combined activating killer immunoglobulin-like receptor genotypes on cytomegalovirus infection and immunity after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(3): 315–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.030.
36. Tomblyn M., Young J.-A.H., Haagenson M.D., et al. Decreased infections in recipients of unrelated donor hematopoietic cell transplantation from donors with an activating KIR genotype. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(8): 1155–61. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.024.
37. Cook M., Briggs D., Craddock C., et al. Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation. *Blood.* 2006; 107(3): 1230–2. DOI: 10.1182/blood-2005-03-1039.
38. Wu X., He J., Wu D., et al. KIR and HLA-Cw genotypes of donor-recipient pairs influence the rate of CMV reactivation following non-T-cell depleted unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 2009; 84(11): 776–7. DOI: 10.1002/ajh.21527.
39. Gallez-Hawkins G.M., Franck A.E., Li X., et al. Expression of activating KIR2DS2 and KIR2DS4 genes after hematopoietic cell transplantation: Relevance to cytomegalovirus infection. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17(11): 1662–72. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.008.
40. Mancusi A., Ruggeri L., Urbani E., et al. Haploidentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality. *Blood.* 2015; 125(20): 3173–82. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599993.
41. Chen C., Busson M., Rocha V., et al. Activating KIR genes are associated with CMV reactivation and survival after non-T-cell depleted HLA-identical sibling bone marrow transplantation for malignant disorders. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38(6): 437–44. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705468.
42. Bultitude W.P., Schellekens J., Szydlo R.M., et al. Presence of donor-encoded centromeric KIR B content increases the risk of infectious mortality in recipients of myeloablative, T-cell deplete, HLA-matched HCT to treat AML. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(10): 1975–84. DOI: 10.1038/s41409-020-0858-9.
43. 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.
44. Della Chiesa M., Falco M., Podestà M., et al. Phenotypic and functional heterogeneity of human NK cells developing after umbilical cord blood transplantation: A role for human cytomegalovirus? *Blood.* 2012; 119(2): 399–410. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372003.
45. Jin F., Lin H., Gao S., et al. Characterization of IFN γ -producing natural killer cells induced by cytomegalovirus reactivation after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2017; 8(1): 51–63. DOI: 10.18632/oncotarget.13916.
46. Foley B., Cooley S., Verneris M.R., et al. Cytomegalovirus reactivation after allogeneic transplantation promotes a lasting increase in educated NK-G2C+ natural killer cells with potent function. *Blood.* 2012; 119(11): 2665–74. DOI: 10.1182/blood-2011-10-386995.

47. Davis Z.B., Cooley S.A., Cichocki F., et al. Adaptive natural killer cell and killer cell immunoglobulin-like receptor-expressing T cell responses are induced by cytomegalovirus and are associated with protection against cytomegalovirus reactivation after allogeneic donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(9): 1653–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.025.
48. Yu H., Tian Y., Wang Y., et al. Dendritic cell regulation of graft-vs.-host disease: Immunostimulation and tolerance. *Front Immunol.* 2019; 10: 93. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00093.
49. Champlin R.E., Passweg J.R., Zhang M.J., et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: Advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood.* 2000; 95(12): 3996–4003.
50. Murphy W.J., Bennett M., Kumar V., Longo D.L. Donor-type activated natural killer cells promote marrow engraftment and B cell development during allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol.* 1992; 148(9): 2953–60.
51. Asai O., Longo D.L., Tian Z.G., et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest.* 1998; 101(9): 1835–42. DOI: 10.1172/JCI1268.
52. Olson J.A., Leveson-Gower D.B., Gill S., et al. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood.* 2010; 115(21): 4293–301. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222190.
53. Hüber C.M., Doisne J.-M., Colucci F. IL-12/15/18-preactivated NK cells suppress GvHD in a mouse model of mismatched hematopoietic cell transplantation. *Eur J Immunol.* 2015; 45(6): 1727–35. DOI: 10.1002/eji.201445200.
54. Jaiswal S.R., Zaman S., Nedunchezian M., et al. CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study. *Cytotherapy.* 2017; 19(4): 531–42. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.12.006.
55. Shah N.N., Baird K., Delbrook C.P., et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(5): 784–92. DOI: 10.1182/blood-2014-07-592881.
56. Verneris M.R., Miller J.S., Hsu K.C., et al. Investigation of donor KIR content and matching in children undergoing hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Blood Adv.* 2020; 4(7): 1350–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001284.
57. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M., et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: Challenging its predictive value. *Blood.* 2007; 110(1): 433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687.
58. Cardozo D.M., Marangon A.V., da Silva R.F., et al. Synergistic effect of KIR ligands missing and cytomegalovirus reactivation in improving outcomes of haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched sibling donor for treatment of myeloid malignancies. *Hum Immunol.* 2016; 77(10): 861–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.07.003.
59. Gaafar A., Sheereen A., Almohareb F., et al. Prognostic role of KIR genes and HLA-C after hematopoietic stem cell transplantation in a patient cohort with acute myeloid leukemia from a consanguineous community. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9): 1170–9. DOI: 10.1038/s41409-018-0123-7.
60. Sobecks R.M., Wang T., Askar M., et al. Impact of KIR and HLA genotypes on outcomes after reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(9): 1589–96. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.002.
47. Davis Z.B., Cooley S.A., Cichocki F., et al. Adaptive natural killer cell and killer cell immunoglobulin-like receptor-expressing T cell responses are induced by cytomegalovirus and are associated with protection against cytomegalovirus reactivation after allogeneic donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(9): 1653–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.025.
48. Yu H., Tian Y., Wang Y., et al. Dendritic cell regulation of graft-vs.-host disease: Immunostimulation and tolerance. *Front Immunol.* 2019; 10: 93. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00093.
49. Champlin R.E., Passweg J.R., Zhang M.J., et al. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: Advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood.* 2000; 95(12): 3996–4003.
50. Murphy W.J., Bennett M., Kumar V., Longo D.L. Donor-type activated natural killer cells promote marrow engraftment and B cell development during allogeneic bone marrow transplantation. *J Immunol.* 1992; 148(9): 2953–60.
51. Asai O., Longo D.L., Tian Z.G., et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest.* 1998; 101(9): 1835–42. DOI: 10.1172/JCI1268.
52. Olson J.A., Leveson-Gower D.B., Gill S., et al. NK cells mediate reduction of GVHD by inhibiting activated, alloreactive T cells while retaining GVT effects. *Blood.* 2010; 115(21): 4293–301. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222190.
53. Hüber C.M., Doisne J.-M., Colucci F. IL-12/15/18-preactivated NK cells suppress GvHD in a mouse model of mismatched hematopoietic cell transplantation. *Eur J Immunol.* 2015; 45(6): 1727–35. DOI: 10.1002/eji.201445200.
54. Jaiswal S.R., Zaman S., Nedunchezian M., et al. CD56-enriched donor cell infusion after post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation of advanced myeloid malignancies is associated with prompt reconstitution of mature natural killer cells and regulatory T cells with reduced incidence of acute graft versus host disease: A pilot study. *Cytotherapy.* 2017; 19(4): 531–42. DOI: 10.1016/j.jcyt.2016.12.006.
55. Shah N.N., Baird K., Delbrook C.P., et al. Acute GVHD in patients receiving IL-15/4-1BBL activated NK cells following T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(5): 784–92. DOI: 10.1182/blood-2014-07-592881.
56. Verneris M.R., Miller J.S., Hsu K.C., et al. Investigation of donor KIR content and matching in children undergoing hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. *Blood Adv.* 2020; 4(7): 1350–6. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001284.
57. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M., et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: Challenging its predictive value. *Blood.* 2007; 110(1): 433–40. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038687.
58. Cardozo D.M., Marangon A.V., da Silva R.F., et al. Synergistic effect of KIR ligands missing and cytomegalovirus reactivation in improving outcomes of haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched sibling donor for treatment of myeloid malignancies. *Hum Immunol.* 2016; 77(10): 861–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.07.003.
59. Gaafar A., Sheereen A., Almohareb F., et al. Prognostic role of KIR genes and HLA-C after hematopoietic stem cell transplantation in a patient cohort with acute myeloid leukemia from a consanguineous community. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(9): 1170–9. DOI: 10.1038/s41409-018-0123-7.
60. Sobecks R.M., Wang T., Askar M., et al. Impact of KIR and HLA genotypes on outcomes after reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(9): 1589–96. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.002.

61. Willem C., Makanga D.R., Guillaume T., et al. Impact of KIR/HLA incompatibilities on NK cell reconstitution and clinical outcome after T cell–replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *J Immunol.* 2019; 202(7): 2141–52. DOI: 10.4049/jimmunol.1801489.
62. Shilling H.G., McQueen K.L., Cheng N.W., et al. Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2003; 101(9): 3730–40. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2568.
63. Fallen P.R., McGreavey L., Madrigal J.A., et al. Factors affecting reconstitution of the T cell compartment in allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(10): 1001–14. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704235.
64. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(12): 1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.
65. van Bergen J., Thompson A., van der Slik A., et al. Phenotypic and functional characterization of CD4 T cells expressing killer Ig-like receptors. *J Immunol.* 2004; 173(11): 6719–26. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6719.
66. Pradier A., Papaserafeim M., Li N., et al. Small-molecule immunosuppressive drugs and therapeutic immunoglobulins differentially inhibit NK cell effector functions in vitro. *Front Immunol.* 2019; 10: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00556.
67. Venstrom J.M., Gooley T.A., Spellman S., et al. Donor activating KIR3DS1 is associated with decreased acute GVHD in unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010; 115(15): 3162–5. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236943.
68. Heatley S.L., Mullighan C.G., Doherty K., et al. Activating killer-cell immunoglobulin-like receptor haplotype influences clinical outcome following HLA-matched sibling haematopoietic stem cell transplantation. *HLA.* 2018; 92(2): 74–82. DOI: 10.1111/tan.13327.
69. Sivori S., Carlomagno S., Falco M., et al. Natural killer cells expressing the KIR2DS1-activating receptor efficiently kill T-cell blasts and dendritic cells: Implications in haploidentical HSCT. *Blood.* 2011; 117(16): 4284–92. DOI: 10.1182/blood-2010-10-316125.
70. Sahin U., Dalva K., Gungor F., et al. Donor-recipient killer immunoglobulin like receptor (KIR) genotype matching has a protective effect on chronic graft versus host disease and relapse incidence following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018; 97(6): 1027–39. DOI: 10.1007/s00277-018-3274-0.
71. Bachanova V., Weisdorf D.J., Wang T., et al. Donor KIR B genotype improves progression-free survival of non-Hodgkin lymphoma patients receiving unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(9): 1602–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.016.
72. Burns L.J., Weisdorf D.J., DeFor T.E., et al. Enhancement of the anti-tumor activity of a peripheral blood progenitor cell graft by mobilization with interleukin 2 plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer. *Exp Hematol.* 2000; 28(1): 96–103. DOI: 10.1016/s0301-472x(99)00129-0.
73. Introna M., Borleri G., Conti E., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: A phase I study. *Haematologica.* 2007; 92(7): 952–9. DOI: 10.3324/haematol.11132.
74. Passweg J.R., Tichelli A., Meyer-Monard S., et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia.* 2004; 18(11): 1835–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403524.
75. Srour S.A., Saliba R.M., Bittencourt M.C.B., et al. Haploidentical transplantation for acute myeloid leukemia patients with minimal/measurable residual dis-
61. Willem C., Makanga D.R., Guillaume T., et al. Impact of KIR/HLA incompatibilities on NK cell reconstitution and clinical outcome after T cell–replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *J Immunol.* 2019; 202(7): 2141–52. DOI: 10.4049/jimmunol.1801489.
62. Shilling H.G., McQueen K.L., Cheng N.W., et al. Reconstitution of NK cell receptor repertoire following HLA-matched hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2003; 101(9): 3730–40. DOI: 10.1182/blood-2002-08-2568.
63. Fallen P.R., McGreavey L., Madrigal J.A., et al. Factors affecting reconstitution of the T cell compartment in allogeneic haematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(10): 1001–14. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704235.
64. Ciurea S.O., Mulanovich V., Saliba R.M., et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(12): 1835–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.07.003.
65. van Bergen J., Thompson A., van der Slik A., et al. Phenotypic and functional characterization of CD4 T cells expressing killer Ig-like receptors. *J Immunol.* 2004; 173(11): 6719–26. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6719.
66. Pradier A., Papaserafeim M., Li N., et al. Small-molecule immunosuppressive drugs and therapeutic immunoglobulins differentially inhibit NK cell effector functions in vitro. *Front Immunol.* 2019; 10: 556. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00556.
67. Venstrom J.M., Gooley T.A., Spellman S., et al. Donor activating KIR3DS1 is associated with decreased acute GVHD in unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2010; 115(15): 3162–5. DOI: 10.1182/blood-2009-08-236943.
68. Heatley S.L., Mullighan C.G., Doherty K., et al. Activating killer-cell immunoglobulin-like receptor haplotype influences clinical outcome following HLA-matched sibling haematopoietic stem cell transplantation. *HLA.* 2018; 92(2): 74–82. DOI: 10.1111/tan.13327.
69. Sivori S., Carlomagno S., Falco M., et al. Natural killer cells expressing the KIR2DS1-activating receptor efficiently kill T-cell blasts and dendritic cells: Implications in haploidentical HSCT. *Blood.* 2011; 117(16): 4284–92. DOI: 10.1182/blood-2010-10-316125.
70. Sahin U., Dalva K., Gungor F., et al. Donor-recipient killer immunoglobulin like receptor (KIR) genotype matching has a protective effect on chronic graft versus host disease and relapse incidence following HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018; 97(6): 1027–39. DOI: 10.1007/s00277-018-3274-0.
71. Bachanova V., Weisdorf D.J., Wang T., et al. Donor KIR B genotype improves progression-free survival of non-Hodgkin lymphoma patients receiving unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(9): 1602–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.016.
72. Burns L.J., Weisdorf D.J., DeFor T.E., et al. Enhancement of the anti-tumor activity of a peripheral blood progenitor cell graft by mobilization with interleukin 2 plus granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced breast cancer. *Exp Hematol.* 2000; 28(1): 96–103. DOI: 10.1016/s0301-472x(99)00129-0.
73. Introna M., Borleri G., Conti E., et al. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: A phase I study. *Haematologica.* 2007; 92(7): 952–9. DOI: 10.3324/haematol.11132.
74. Passweg J.R., Tichelli A., Meyer-Monard S., et al. Purified donor NK-lymphocyte infusion to consolidate engraftment after haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia.* 2004; 18(11): 1835–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403524.
75. Srour S.A., Saliba R.M., Bittencourt M.C.B., et al. Haploidentical transplantation for acute myeloid leukemia patients with minimal/measurable residual dis-

- ease at transplantation. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1382–7. DOI: 10.1002/ajh.25647.
76. Giebel S., Locatelli F., Lamparelli T., et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2003; 102(3): 814–9. DOI:10.1182/blood-2003-01-0091.
77. Elmaagacli A.H., Ottinger H., Koldehoff M., et al. Reduced risk for molecular disease in patients with chronic myeloid leukemia after transplantation from a KIR-mismatched donor. *Transplantation.* 2005; 79(12): 1741–7. DOI: 10.1097/01.tp.0000164500.16052.3c.
78. Michaelis S.U., Mezger M., Bornhäuser M., et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts. *Ann Hematol.* 2014; 93(9): 1579–86. DOI: 10.1007/s00277-014-2084-2.
79. Shimoni A., Labopin M., Lorentino F., et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia.* 2019; 33(1): 230–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0170-5.
80. Ustun C., Brunstein C., DeFor T., et al. Importance of conditioning regimen intensity, MRD positivity, and KIR ligand mismatch in UCB transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(1): 97–100. DOI: 10.1038/bmt.2017.212.
81. Solomon S.R., Aubrey M.T., Zhang X., et al. Selecting the best donor for haploidentical transplant: impact of HLA, killer cell immunoglobulin-like receptor genotyping, and other clinical variables. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(4): 789–98. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.013.
82. Arima N., Kanda J., Yabe T., et al. Increased relapse risk of acute lymphoid leukemia in homozygous HLA-C1 patients after HLA-matched allogeneic transplantation: A Japanese National Registry study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 431–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.032.
83. Arima N., Kanda J., Tanaka J., et al. Homozygous HLA-C1 is associated with reduced risk of relapse after HLA-matched transplantation in patients with myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(4): 717–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.029.
84. 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.
85. Godal R., Bachanova V., Gleason M., et al. Natural killer cell killing of acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia blasts by killer cell immunoglobulin-like receptor-negative natural killer cells after NKG2A and LIR-1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(5): 612–21. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.01.019.
86. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A., et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GET-MON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.* 2020; 95(1): 28–37. DOI: 10.1002/ajh.25661.
87. Bao X., Wang M., Zhou H., et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor profile Bx1 imparts a negative effect and centromeric B-specific gene motifs render a positive effect on standard-risk acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patient survival after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(2): 232–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.007.
88. Zhou H., Bao X., Wu X., et al. Donor selection for killer immunoglobulin-like receptors B haplotype of the centromeric motifs can improve the outcome after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(1): 98–105. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.017.
- ease at transplantation. *Am J Hematol.* 2019; 94(12): 1382–7. DOI: 10.1002/ajh.25647.
76. Giebel S., Locatelli F., Lamparelli T., et al. Survival advantage with KIR ligand incompatibility in hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Blood.* 2003; 102(3): 814–9. DOI:10.1182/blood-2003-01-0091.
77. Elmaagacli A.H., Ottinger H., Koldehoff M., et al. Reduced risk for molecular disease in patients with chronic myeloid leukemia after transplantation from a KIR-mismatched donor. *Transplantation.* 2005; 79(12): 1741–7. DOI: 10.1097/01.tp.0000164500.16052.3c.
78. Michaelis S.U., Mezger M., Bornhäuser M., et al. KIR haplotype B donors but not KIR-ligand mismatch result in a reduced incidence of relapse after haploidentical transplantation using reduced intensity conditioning and CD3/CD19-depleted grafts. *Ann Hematol.* 2014; 93(9): 1579–86. DOI: 10.1007/s00277-014-2084-2.
79. Shimoni A., Labopin M., Lorentino F., et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Leukemia.* 2019; 33(1): 230–9. DOI: 10.1038/s41375-018-0170-5.
80. Ustun C., Brunstein C., DeFor T., et al. Importance of conditioning regimen intensity, MRD positivity, and KIR ligand mismatch in UCB transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2018; 53(1): 97–100. DOI: 10.1038/bmt.2017.212.
81. Solomon S.R., Aubrey M.T., Zhang X., et al. Selecting the best donor for haploidentical transplant: impact of HLA, killer cell immunoglobulin-like receptor genotyping, and other clinical variables. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(4): 789–98. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.013.
82. Arima N., Kanda J., Yabe T., et al. Increased relapse risk of acute lymphoid leukemia in homozygous HLA-C1 patients after HLA-matched allogeneic transplantation: A Japanese National Registry study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(3): 431–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.032.
83. Arima N., Kanda J., Tanaka J., et al. Homozygous HLA-C1 is associated with reduced risk of relapse after HLA-matched transplantation in patients with myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018; 24(4): 717–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.029.
84. 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.
85. Godal R., Bachanova V., Gleason M., et al. Natural killer cell killing of acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia blasts by killer cell immunoglobulin-like receptor-negative natural killer cells after NKG2A and LIR-1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(5): 612–21. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.01.019.
86. Pérez-Martínez A., Ferreras C., Pascual A., et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GET-MON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.* 2020; 95(1): 28–37. DOI: 10.1002/ajh.25661.
87. Bao X., Wang M., Zhou H., et al. Donor killer immunoglobulin-like receptor profile Bx1 imparts a negative effect and centromeric B-specific gene motifs render a positive effect on standard-risk acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome patient survival after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(2): 232–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.007.
88. Zhou H., Bao X., Wu X., et al. Donor selection for killer immunoglobulin-like receptors B haplotype of the centromeric motifs can improve the outcome after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(1): 98–105. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.017.

89. Babor F., Peters C., Manser A.R., et al. Presence of centromeric but absence of telomeric group B KIR haplotypes in stem cell donors improve leukaemia control after HSCT for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(11): 1847–58. DOI: 10.1038/s41409-019-0543-z.
90. Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., et al. Donor haplotype B of NK KIR receptor reduces the relapse risk in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation of AML patients. *Front Immunol.* 2014; 5: 405. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00405.
91. Tordai A., Bors A., Kiss K.P., et al. Donor KIR2DS1 reduces the risk of transplant related mortality in HLA-C2 positive young recipients with hematological malignancies treated by myeloablative conditioning. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0218945. DOI: 10.1371/journal.pone.0218945.
92. Захарова В.В., Шеховцова Ж.Б., Шрагина О.А. и др. Влияние аллореактивности естественных киллерных клеток на эффективность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с деплецией альфа/бетаTCR/CD19+ лимфоцитов у педиатрических пациентов с острыми лейкозами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17(2): 39–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-39-50.
93. Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Влияние генов киллерных иммуноглобулинподобных рецепторов и их HLA-лигандов на выживаемость больных острыми миелоидными лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология.* 2015; 60(3): 16–21.
94. Krieger E., Sabo R., Moezzi S., et al. Killer immunoglobulin-like receptor-ligand interactions predict clinical outcomes following unrelated donor transplantations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(4): 672–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.016.
95. Choi I., Yoon S.R., Park S.-Y., et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic cell transplantation: A dose-escalation study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(5): 696–704. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.031.
96. Song Y., Hu B., Liu Y., et al. IL-12/IL-18-preactivated donor NK cells enhance GVL effects and mitigate GvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Immunol.* 2018; 48(4): 670–82. DOI: 10.1002/eji.201747177.
97. Ciurea S.O., Kongtim P., Soebbing D., et al. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. *Leukemia.* 2022; 36(1): 155–64. DOI: 10.1038/s41375-021-01349-4.
98. Ijaz A., Khan A.Y., Malik S.U., et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(1): 94–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.028.
99. Ruggeri L., Urbani E., André P., et al. Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal hematopoietic cells. *Haematologica.* 2016; 101(5): 626–33. DOI: 10.3324/haematol.2015.135301.
100. Hu L.J., Zhao X.Y., Yu X.X., et al. Quantity and quality reconstitution of NK-G2A+ natural killer cells are associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.008.
89. Babor F., Peters C., Manser A.R., et al. Presence of centromeric but absence of telomeric group B KIR haplotypes in stem cell donors improve leukaemia control after HSCT for childhood ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(11): 1847–58. DOI: 10.1038/s41409-019-0543-z.
90. Impola U., Turpeinen H., Alakulppi N., et al. Donor haplotype B of NK KIR receptor reduces the relapse risk in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation of AML patients. *Front Immunol.* 2014; 5: 405. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00405.
91. Tordai A., Bors A., Kiss K.P., et al. Donor KIR2DS1 reduces the risk of transplant related mortality in HLA-C2 positive young recipients with hematological malignancies treated by myeloablative conditioning. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0218945. DOI: 10.1371/journal.pone.0218945.
92. Zakharova V.V., Shekhovtsova Z.B., Shragina O.A., et al. The influence of natural killer cell alloreactivity on the outcome of α/β TCR/CD19+ depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute leukemia. *Voprosi Gematologii/Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii.* 2018; 17(2): 39–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-39-50. (In Russian).
93. Khamaganova E.G., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. Effect of killer immunoglobulin-like receptor genes and their HLA-ligands on the survival of patients with acute myeloid leukemia after transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2015; 60(3): 16–21. (In Russian).
94. Krieger E., Sabo R., Moezzi S., et al. Killer immunoglobulin-like receptor-ligand interactions predict clinical outcomes following unrelated donor transplantations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020; 26(4): 672–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.10.016.
95. Choi I., Yoon S.R., Park S.-Y., et al. Donor-derived natural killer cells infused after human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic cell transplantation: A dose-escalation study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(5): 696–704. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.031.
96. Song Y., Hu B., Liu Y., et al. IL-12/IL-18-preactivated donor NK cells enhance GVL effects and mitigate GvHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Immunol.* 2018; 48(4): 670–82. DOI: 10.1002/eji.201747177.
97. Ciurea S.O., Kongtim P., Soebbing D., et al. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. *Leukemia.* 2022; 36(1): 155–64. DOI: 10.1038/s41375-021-01349-4.
98. Ijaz A., Khan A.Y., Malik S.U., et al. Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(1): 94–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.028.
99. Ruggeri L., Urbani E., André P., et al. Effects of anti-NKG2A antibody administration on leukemia and normal hematopoietic cells. *Haematologica.* 2016; 101(5): 626–33. DOI: 10.3324/haematol.2015.135301.
100. Hu L.J., Zhao X.Y., Yu X.X., et al. Quantity and quality reconstitution of NK-G2A+ natural killer cells are associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.08.008.

Информация об авторах

Коновая Зоя Викторовна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: konova.zoya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-0155>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Гальцева Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая научно-клинической лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.07.2021

Принята в печать: 29.08.2022

Information about the authors

Zoya V. Konova*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of High-dose Chemotherapy and BMT, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: konova.zoya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-0155>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: irinagaltseva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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

*** Corresponding author**

Received 01.07.2021

Accepted 29.08.2022