

Новый HLA аллель – HLA DQB1*03:31, идентифицированный путем клонирования и секвенирования

Юрий А. Серов^{1,2}

¹ Институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова

² Лаборатория HLA, Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

В процессе HLA типирования пациента для предстоящей пересадки костного мозга и его потенциальных доноров, мы идентифицировали новую аллель HLA DQB1*03:31, в образце ДНК мужчины, потомка американских индейцев. Эта аллель присутствует в гаплотипе HLA A*02:01, B*57:01, C*06:02, DRB1*07:01, DRB4*01:01, DQA1*02:01, DQB1*03:31. Его другим гаплотипом являются HLA A*30:02, B*18:01, C*05:01, DRB1*14:54, DRB3*02:02, DQA1*01:01, DQB1*05:03, что так же было обнаружено у донора. Этот новый аллель идентичен HLA DQB1*03:03:02:01-03:03:02:05 в экзоне 2, за исключением кодона 116 (позиция 346 п.н.), где нуклеотидное замещение (GTC > ATC) приводит к мутантной мутации – изменение аминокислоты – Валин на Изолейцин. Название новой аллели – HLA DQB1*03:31 было официально присвоено Комитетом номенклатуры ВОЗ. Это следует за согласованной политикой, которая подчиняется ус-

ловиям, указанным в последнем отчете о номенклатуре, имена будут назначены новым последовательностям по мере их идентификации. Списки таких новых имен были опубликованы в отчете о номенклатуре ВОЗ. Номер доступа GenBank – HM998989.1. Остаток 116 находится в β1-спирали молекулы HLA класса II, которая является частью кармана F, участвующего в связывании пептидов. Новый аллель содержит изменение аминокислоты в сайте связывания белка HLA антигена, который может изменить его пространственные представляющие свойства.

Ключевые слова

HLA DQB1, HLA DQB1*03:31, ген HLA, клонирование, секвенирование.

The identification of a new HLA-B*44:02:17 allele of the three members of an African-American family

Yury A. Serov^{1,2}

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children's Hematology, Oncology, and Transplantation, The First I. P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

² HLA Laboratory, Department of Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana, USA

Contact: Yury A. Serov
E-mail: yserov@yahoo.com

The identification of the new allele HLA-B*44:02:17 was described, which was found in a family of African American individuals during the HLA typing of a patient for a bone marrow transplant. The new HLA-B*44:02:17 allele differs from HLA-B*44:02:01:01 by one synonymous nucleotide change at position 606 b.p., codon 178, Exon 3 (ACG > ACC, Thr – Silent change). In addition, extended sequences of HLA-B*44:02:17, beyond exons 2 and 3 was reported by cloning and full-length SBT 3.5 kb fragment extending from

the 5' untranslated region to the 3' untranslated region. The name B*44:02:17 has been officially assigned by the WHO Nomenclature Committee. The nucleotide sequence is available in IMGT/HLA Database with the accession number HWS100122239.

Keywords

HLA-B*44:02, HLA-B*44:02:17, full-length sequence-based typing, HLA-B gene.

Идентификация нового аллеля HLA-B*44:02:17 у трех членов афро-американской семьи

Юрий А. Серов^{1,2}

¹ Институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Лаборатория HLA, Медицинский факультет, Университет Индианы, Индианаполис, Индиана, США

Была описана идентификация нового аллеля HLA-B*44:02:17, который был обнаружен в семье афроамериканских индивидуумов во время типирования HLA пациента и доноров для трансплантации костного мозга. Новый аллель HLA-B*44:02:17 отличается от HLA-B*44:02:01:01 одним синонимным нуклеотидным изменением в положении 606 bp, кодоном 178, экзон 3 (ACG> ACC, Thr – Silent change). Кроме того, расширенные последовательности HLA-B*44:02:17, за пределами экзонов 2 и 3, были описаны путем клонирования и полноразмер-

ного SBT 3,5 kb фрагмента, простирающегося от 5'-нетранслируемой области до 3'-нетранслируемой области. Название B*44:02:17 было официально присвоено Комитетом номенклатуры ВОЗ. Нуклеотидная последовательность доступна в базе данных IMGT/HLA с номером присоединения HWS100122239.

Ключевые слова

HLA-B*44:02, HLA-B*44:02:17, полногеномное секвенирование, ген HLA-B.

Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T lymphocyte and CD19 cell depletion in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using the immune-ablative conditioning and "peritransplant" therapy with eculizumab

Daria A. Shasheleva, Alexei A. Maschan, Larisa N. Shelikhova, Ulyana N. Petrova, Maria A. Ilyushina, Zhanna B. Shekhovtsova, Sergey L. Blagov, Andrei B. Abrosimov, Elena I. Gutovskaya, Elena E. Kurnikova, Olga I. Illarionova, Elena V. Boyakova, Galina A. Novichkova, Michael A. Maschan

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Daria A. Shasheleva

E-mail: shasheleva@mail.ru

Introduction

The main goal was to optimize hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) approach among adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) by means of Graft-versus-host disease (GVHD) and posttransplant complications risk lowering.

Materials and methods

We report our experience of HSCT from HLA-matched unrelated donors using TCR alpha/beta and CD19 depletion in 5 pts (1M/4F) with PNH, developed after successful immunosuppressive therapy (IST) of acquired aplastic anemia (AA). Median age of pts at the moment of transplantation was 17.8 years (range 14.5-22.7), median interval from IST to PNH was 4 years (5mo – 6.5 y). In all patients non-severe pancytopenia was present: granulocytes $0.8 \times 10^9/l$ ($0.8-1.8 \times 10^9/l$) platelets $106 \times 10^9/l$ ($27-143 \times 10^9/l$) and Hb -78 g/l, median PNH clone size in granulocytes was 94 (range 75-99)%. One pts previously developed sinus thrombosis. Conditioning consisted of thoraco-abdominal irradiation 4-6 Gy, cyclo-

phosphamide 100 mg/kg, fludarabine 150 mg/m² and antithymocyte globulin (ATG) or alemtuzumab. Eculizumab was given from day (-7) till day (+14) (every 7 days, only 4 times). GVHD prophylaxis was tacrolimus +/- methotrexate. Infusedgraft characteristics were: CD34+ – $8.1 \times 10^6/kg$, CD3TCRab+ – $150 \times 10^3/kg$, CD3gd+ – $7.3 \times 10^6/kg$, CD19+ – $221 \times 10^3/kg$, NK – $6.4 \times 10^8/kg$.

Results

Engraftment was achieved in all 5 pts with a median of 15 (12-18) и 13 (10-18) days for granulocytes and platelets, respectively. Skin acute GVHD grade I developed in only 1 pt, and subsided with short course of glucocorticoids. CMV reactivation occurred in 1 pt; there were no episodes of Epstein-Barr Virus (EBV) or Adenovirus (AdV) reactivation. Full donor myeloid chimerism was established in all cases by day +30. Immune reconstitution was delayed until 6 months after transplant but no severe infections occurred. All pts are alive for 1.7-5.5 years (med 4 years) after HSCT with normal hematopoiesis and immune function, full donor chimerism and no late sequelae.