

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 anti-thymocyte 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.

Conclusions

Transplantation of TCRalfa/beta and CD19 depleted hematopoietic cells from matched unrelated donor after immunoblastic conditioning and supported with short course of eculizumab is perfectly safe and efficient technology leading to cure in young patients with PNH.

Keywords

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, TCR alfa/beta and CD19 depletion, transplantation, adolescents, young adults.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с деплецией альфа/бета Т-лимфоцитов и CD19-клеток у подростков и молодых взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией с использованием иммуноаблативного кондиционирования и «перитрансплантационной» терапией экулизумабом

Дарья А. Шашелева, Алексей А. Масчан, Лариса Н. Шелихова, Ульяна Н. Петрова, Мария А. Илюшина, Жанна Б. Шеховцова, Сергей Л. Благов, Андрей Б. Абросимов, Елена И. Гутовская, Елена Е. Курникова, Ольга И. Илларионова, Елена В. Боякова, Галина А. Новичкова, Михаил А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, отдел оптимизации лечения и профилактики осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, Москва, Россия

Цель работы

Оптимизировать подходы к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у подростков и молодых взрослых с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) путем снижения риска реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и посттрансплантационных осложнений.

Материалы и методы

Мы описываем опыт ТГСК от HLA-совместимых неродственных доноров с использованием деплеции альфа/бета Т-лимфоцитов и CD19-клеток у 5 пациентов (1 мужчина, 4 женщины) с ПНГ, развившейся в результате эволюции приобретенной апластической анемии (АА) после успешной иммуносупрессивной терапии (ИСТ) – см. Табл. 1. Медиана возраста пациентов на момент трансплантации составила 17,8 года (14,5-22,7 года), медиана интервала до диагностики ПНГ – 4 года (5 мес.-6,5 лет) от проведения ИСТ. У всех пациентов присутствовали признаки нетяжелой костномозговой недостаточности: гранулоциты $0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ($0,8-1,8 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоциты $106 \cdot 10^9/\text{л}$ ($27-143 \cdot 10^9/\text{л}$), гемоглобин – 78 г/л, медиана размера ПНГ-клона во фракции гранулоцитов составила 94% (75-99%). У одной пациентки в анамнезе был тромбоз мозговых венозных синусов. Кондиционирование состояло из торакоабдоминального облучения (ТАО) 4-6 Гр, циклофосфида 100 мг/кг, флударабина 150 мг/м² и лошадиного антиtimoцитарного глобулина/алемтузумаба (Табл. 2). Экулизумаб вводили со дня (-7) до дня (+14) 1 раз в 7 дней, всего 4 введения, профилактика РТПХ/отторжения состояла из такролимуса ± метотрексат. Клеточные характеристики трансплантата были следующими: CD34+/кг $8,1 \cdot 10^6/\text{кг}$, альфа/бета Т-лимфоциты/кг $150 \cdot 10^3/\text{кг}$, гамма/дельта Т-лимфоциты/кг $7,3 \cdot 10^6/\text{кг}$, CD19+/кг $221 \cdot 10^3/\text{кг}$, NK/кг $6,4 \cdot 10^8/\text{кг}$

(Табл. 3). Медиана продолжительности приема такролимуса после ТГСК составила 117 (27-365) сут.

Результаты

Первичное приживление лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков было достигнуто у всех пятерых пациентов с медианой 15 (12-18) и 13 (10-18) дней соответственно, ни одного отторжения не зафиксировано. Острую РТПХ наблюдали у одного пациента – I стадия (поражение кожи 2-й степени), которая потребовала системного назначения глюкокортикостероидов с быстрым ответом и быстрой отменой терапии. Хроническая РТПХ не развилась ни у одного пациента. Реактивация ЦМВ оказалась у 1 пациента, на (-1) сутки, проводилась упреждающая терапия фоскавиром в течение 2 нед., реактивации вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) и аденовируса не наблюдалось. Ни в одном случае не зарегистрировано проявлений эндотелиальной токсичности. У всех пациентов ко дню +30 достигнут полный донорский химеризм в миелоидном ростке. При этом во фракции Т-лимфоцитов памяти (фракция CD45RO+) у 1 пациента длительно сохранялся собственный химеризм, в то время как во фракции наивных Т-лимфоцитов (CD45RA+) химеризм был стабильно донорским с момента их появления в периферической крови. Ни у одного пациента не развилось гемолитического криза и исчезновение ПНГ-клона документировано у всех пациентов к +60 дню (см. рис. 1). Иммунореконституция (CD 3+/4+ > 200/мкл, CD19 + > 50/мкл) оказалась замедленной и наступала с медианой 6 мес после ТГСК (от 4 до 10 мес после ТГСК), однако клинически значимых инфекций, связанных с Т-клеточным дефицитом, не отмечено. В настоящее время все пять пациентов живы с нормальным гемопоэзом, полным количественным восстановлением показателей иммунитета, не имеют посттрансплантационных осложнений, клинически

здоровы и хорошо социально адаптированы. Медиана посттрансплантационного наблюдения составляет 4 года (1,7–5,5 лет).

Заключение

Таким образом, выполнение ТГСК с деплецией альфа/бета Т-лимфоцитов и CD19-клеток от полностью совместимого неродственного донора после мощного иммуносупрессивного кондиционирования с минимальной

органной токсичностью показало более чем обнадеживающие результаты в группе подростков и молодых взрослых с ПНГ.

Ключевые слова

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, трансплантация, деплеция альфа/бета Т-лимфоциты и CD19-клеток, неродственные доноры, подростки, молодые взрослые.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Пациент/ пол, возраст, лет	Тяжесть ПАА/ возраст диагноза ПАА, лет	Лечение ПАА/результат	Интервал до развития ПНГ/лет	Размер ПНГ-клона (гран.), %	Лабораторные показатели на момент начала ТГСК
Больной Ш.М., муж/22	Сверхтяжелая ПАА/13,5	АТГ+CsA → ПО рецидив через 9 лет	6,5	95	Нв 74 г/л Гран. $0,8 \cdot 10^9$ /л Тромб. $27 \cdot 10^9$ /л Ретик. 0,9% ЛДГ 729 Ед/л
Больная С.Е., жен/15	Сверхтяжелая ПАА/8,2	АТГ+CsA → ЧО после 2 курсов (рецидив через 3 года)	3,5	94	Нв 78 г/л Гран. $1,68 \cdot 10^9$ /л Тромб. $34 \cdot 10^9$ /л Ретик. 0,4% ЛДГ 184 Ед/л
Больная С.О., жен/22	Сверхтяжелая ПАА/14,9	АТГ+CsA → ПО/рецидив через 1 год/АТГ → ЧО/ рецидив через 3 года/ → CsA	5,5	99	Нв 78 г/л Гран. $0,8 \cdot 10^9$ /л Тромб. $143 \cdot 10^9$ /л Ретик. 0,7% ЛДГ 590 Ед/л
Больная Ф.Ю., жен/14	Тяжелая ПАА/13	АТГ+CsA → ЧО	0,4	94	Нв 77 г/л Гран. $0,75 \cdot 10^9$ /л Тромб. $106 \cdot 10^9$ /л Ретик. 0,8% ЛДГ 242 Ед/л
Больная К.Е., жен/17	Сверхтяжелая ПАА/12,4	АТГ+CsA → ПО рецидив через 4,5 года АТГ → ЧО	4,5	75%	Нв 92 г/л Гран. $0,9 \cdot 10^9$ /л Тромб. $125 \cdot 10^9$ /л Ретик. 0,2% ЛДГ 743 Ед/л

Примечания. CsA – циклоспорин А, ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, гран. – гранулоциты, тромб. – тромбоциты, ретик. – ретикулоциты

Таблица 2. Режим кондиционирования и лечение экулизумабом (дни)

Режим кондиционирования	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
ТАО доза, Гр	6 (-6) – (-4)	6 (-9) – (-7)	6 (-6) – (-4)	4 (-7) – (-6)	4 (-6) – (-5)
Флударабин, мг/м ²	150 (-6) – (-2)	150 (-6) – (-2)	150 (-6) – (-2)	150 (-6) – (-2)	150 (-6) – (-2)
Циклофосфамид, мг/кг	100 (-5) – (-2)	100 (-5) – (-2)	100 (-5) – (-2)	100 (-5) – (-2)	100 (-5) – (-2)
Тиотепа, мг/кг				5 (-5)	5(-5)
Серотерапия	Алемтузумаб, 1 мг/кг (-14 сут)	АТГАМ, 100 мг/кг (-5) – (-2)	АТГАМ, 100 мг/кг (-5) – (-2)	Тимоглобулин, 7,5 мг/кг (-5) – (-4)	Тимоглобулин, 5 мг/кг (-5) – (-4)
Ритуксимаб, мг/м ²			200 (-1)	200 (-1)	100 (-1)
Экулизумаб	600 мг/л раз в 7 дней (-7, 0, +7, +14)	600 мг/л раз в 7 дней (-7, 0, +7, +14)	600 мг/л раз в 7 дней (-7, 0, +7, +14)	600 мг/л раз в 7 дней (-7, 0, +7, +14)	600 мг/л раз в 7 дней (-7, 0, +7, +14)

Таблица 3. Характеристики трансплантата и режимов профилактики отторжения/РТПХ

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5
CD34(+)/кг	6,6·10 ⁶ /кг	13,5·10 ⁶ /кг	13·10 ⁶ /кг	8,1·10 ⁶ /кг	8,0·10 ⁶ /кг
A/б Т/кг	150·10 ³ /кг	316·10 ³ /кг	98·10 ³ /кг	44·10 ³ /кг	181·10 ³ /кг
Г/д Т/кг	7,7·10 ⁶ /кг	14,1·10 ⁶ /кг	7,3·10 ⁶ /кг	2,3·10 ⁶ /кг	1,4·10 ⁶ /кг
CD19/кг	62·10 ³ /кг	343·10 ³ /кг	221·10 ³ /кг	232·10 ³ /кг	1986·10 ³ /кг
НК/кг	6,4·10 ⁸ /кг	13,8·10 ⁸ /кг	7,6·10 ⁸ /кг	2,4·10 ⁸ /кг	3,2·10 ⁸ /кг
Профилактика отторжения/РТПХ					
Такролимус	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут	0,015 мг/кг/сут
Метотрексат	10 мг/м ² (+1, +4, +7, +11)	5 мг/м ² (+1,+3,+6)	–	–	–

Примечание. А/б Т/кг – альфа/бета Т-лимфоциты/кг, Г/д Т/кг – гамма/дельта Т-лимфоциты/кг.

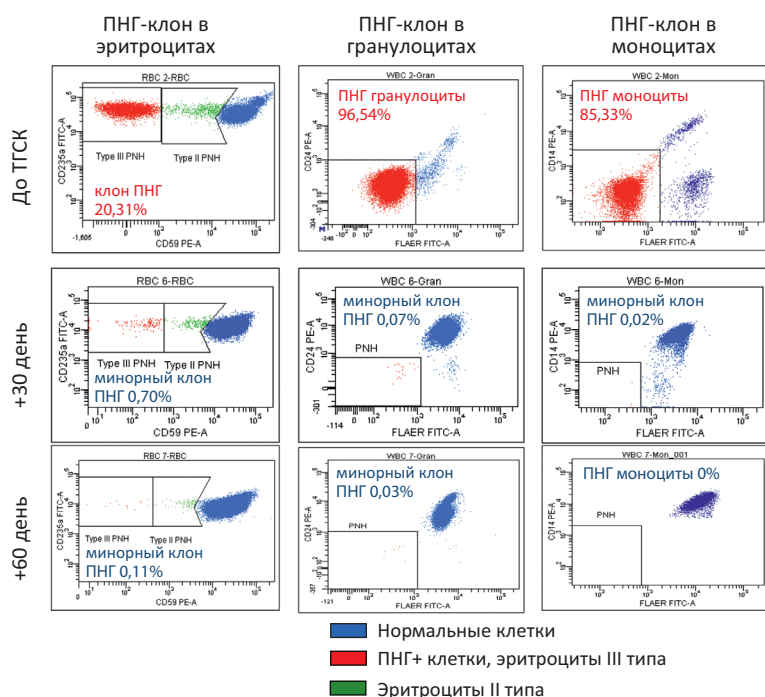


Рисунок 1. Эволюция ПНГ-клона после ТГСК

Retrospective analysis of using ixazomib in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

Daniil I. Shmidt, Olga V. Pirogova, Valentina V. Porunova, Olga V. Kudyasheva, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Oncology, Hematology and Transplantation; Chair of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Contacts: Daniil I. Shmidt

E-mail: daniilshmidt1997@gmail.com

Introduction

Multiple myeloma (MM) remains incurable relapsing disease and novel agents are under investigation in order to prolong progression-free and overall survival of MM patients (pts). Ixazomib is the first oral proteasome inhibitor that showed effectiveness in relapsed/refractory MM. Patients (pts) re-

fractory to prior bortezomib therapy are often responsive to ixazomib treatment. As newly introduced agent, ixazomib requires further investigation.

Patients and methods

Retrospective analysis of a single-center experience was performed in 12 pts with MM. Efficacy and tolerability of