

Главный комплекс гистосовместимости: история открытия, эволюция, строение, значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Ф.А. Омарова✉, М.Ю. Дроков, Е.Г. Хамаганова

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,

125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

✉Автор, ответственный за переписку: Феруза Абдулгаджи-кизи Омарова, аспирант, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии, firaom@mail.ru

Аннотация

Цель. Раскрыть значение главного комплекса гистосовместимости и эволюционной дивергенции человеческих лейкоцитарных антигенов в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Статья посвящена эволюции главного комплекса гистосовместимости и рассмотрению причин его формирования на примере системы распознавания беспозвоночных животных, растений, челюстных позвоночных животных и человека. Раскрыты понятия иммунорепертуара и эволюционной дивергенции человеческих лейкоцитарных антигенов и приведены данные об их влиянии на исходы терапии у пациентов с гемобластозами. Раскрыто влияние несовместимости по главному комплексу гистосовместимости на исходы трансплантации.

Ключевые слова: главный комплекс гистосовместимости, человеческий лейкоцитарный антиген, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Благодарности Коллектив авторов выражает благодарность научному сотруднику сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ Н.Н. Поповой и врачу-гематологу отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ О.С. Караваевой за помощь в подготовке данной статьи

Для цитирования: Омарова Ф.А., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Главный комплекс гистосовместимости: история открытия, эволюция, строение, значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Трансплантология*. 2023;15(2):251–265. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-251-265>

Major histocompatibility complex: history of discovery, evolution, structure, significance in transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells

F.A. Omarova✉, M.Yu. Drovov, E.G. Khamaganova

National Medical Research Center for Hematology,

4 Noviy Zykovskiy Dr., Moscow 125167 Russia

✉Corresponding author: Feruza A. Omarova, Postgraduate, Hematologist of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy, and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, firaom@mail.ru

Abstract

Aim. To reveal the significance of the major histocompatibility complex and the human leukocyte antigen evolutionary divergence in transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells.

The article traces the evolution of the major histocompatibility complex and discusses the reasons for its formation on the example of the recognition system of invertebrates, plants, jawed vertebrates and humans. The concepts of immunopeptidome and human leukocyte antigen evolutionary divergence have been defined; and the data on their impact on the therapy outcomes in patients with hemoblastosis have been presented. The impact of the major histocompatibility complex incompatibility on transplantation outcomes has been disclosed.

Keywords: major histocompatibility complex, human leukocyte antigen, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

ACKNOWLEDGMENTS

The team of authors expresses their gratitude to N.N. Popova, the Researcher of the Sector for Scientific Research in Hemoblastosis Chemotherapy, Hematopoietic Depressions, and Bone Marrow Transplantation of the National Medical Research Center for Hematology, and O.S. Karavaeva, Hematologist of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy, and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the National Medical Research Center for Hematology, for their contributing help in preparing this article

For citation: Omarova FA, Drovov MYu, Khamaganova EG. Major histocompatibility complex: history of discovery, evolution, structure, significance in transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(2):251–265. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-251-265>

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АПК – антигенпрезентирующие клетки

БСВ – бессобытийная выживаемость

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

РТПЛ – реакция «трансплантат против лейкемии»

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

ЦМВ – цитомегаловирус

DAMP – поврежденно-ассоциированные молекулярные паттерны

Fu/HC – fusion/histocompatibility

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

IHW – Международный семинар по гистосовместимости

MHC – главный комплекс гистосовместимости

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PRR – рецепторы распознавания образов

HLA и история открытия

HLA (Human Leukocyte Antigen, человеческий лейкоцитарный антиген) – это человеческая версия семейства генов, известного как главный комплекс гистосовместимости или МНС (Major histocompatibility complex). МНС встречается у всех челюстных позвоночных животных, к которым относятся все животные, начиная с акул. Самыми изученными животными МНС являются крысиный, куриный, свиной, собачий и кошачий.

Первые описания МНС были сделаны британским иммунологом Питером Горером в 1936 году. На основе своих наблюдений за агглютинацией эритроцитов мышей иммунными сыво-

ротками кроликов он описал главный комплекс гистосовместимости этих животных [1]. Эти исследования были продолжены Джорджем Снеллом, который установил, что отторжение трансплантата у мышей связано с несовместимостью на уровне определенных антигенов. Мышиный МНС был назван "H2" в честь антигена II, открытого Горером [2]. В 1944 г. Питер Медавар, изучая трансплантацию кожи у кроликов, продемонстрировал, что отторжение гомотрансплантата (теперь называемого аллотрансплантатом) является результатом специфического и системного иммунного ответа [3].

История исследования HLA началась в 1952 году с наблюдения, сделанного Жаном Доссе [4]. Он предположил, что у человека на поверхности лейкоцитов может существовать антигенная система, сходная с той, что наблюдается на эритроцитах мыши, что он и продемонстрировал, показав массивную лейкоагглютинацию сывороткой пациента, который перенес многократные переливания крови. Однако окончательное подтверждение было получено лишь в 1958 году по результатам теста лейкоагглютинации, примененного на лейкоцитах у группы людей. Жан Доссе назвал его "MAC" на основе первых букв имен 3 его добровольцев. Позже он был идентифицирован как HLA-A2 [4]. HLA как полиморфная система антигенов была подтверждена работами Йона ван Руда, Роуз Пейн и Уолтера Бодмера, которые определили соответственно антигены 4a и 4b (Bw4 и Bw6), а также HLA-A2 и HLA-A3 в ходе исследований на женщинах с несколькими беременностями в анамнезе [5, 6]. Это послужило толчком к появлению моно- и олигоспецифических антител к HLA для определения HLA-антигенов у индивидуума. В 1960-х годах исследования, проведенные Баруджем Банасеррафом [7] и Хью Макдевиттом [8], доказали связь генов MHC со специфическими иммунными реакциями, в связи с чем они были названы генами иммунного ответа (Ir genes).

Достижения в области гистосовместимости были ознаменованы присуждением в 1960 году Питеру Медавара и Франку Бёрнету Нобелевской премии за новаторские исследования в области иммунологической толерантности и трансплантации тканей. Они разделили приз «за открытие приобретенной иммунологической толерантности».

В 1964 году Бернардом Амосом в университете Дьюка был организован первый международный семинар (workshop) по гистосовместимости, где участники сравнивали различные методы обнаружения антигенов лейкоцитов человека. Это положило начало продуктивной международной совместной деятельности по изучению системы HLA. Международные исследования с проведением Международных семинаров по гистосовместимости (IHW) постепенно привели к определению кластера генов на хромосоме 6, включая HLA-A, HLA-B и HLA-C. В том же генетическом регионе была картирована система комплемента. В дальнейшем достижения молекулярной биологии позволили исследовать систему HLA непосредственно на уровне генов, а не их продуктов.

В 1954 году было положено начало трансплантации аллогенных органов и тканей, когда была выполнена первая успешная операция по пересадке почки доктором Джозефом Мюрреем в Бостоне, штат Массачусетс. Улучшить результаты после трансплантации позволили полученные наблюдения, свидетельствовавшие о том, что совместимость донора и реципиента по HLA позволяет повысить выживаемость реципиентов аллотрансплантатов [9].

Эти открытия в дальнейшем дали начало трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Первая алло-ТГСК была выполнена Э. Донналлом Томасом, о чем было сообщено в журнале *New England Journal of Medicine* 12 сентября 1957 года [10]. В этом исследовании 6 пациентов прошли курс лучевой и химиотерапии, а затем получили внутривенную инфузию костного мозга от здорового донора. Приживление произошло только у 2 пациентов, и оба умерли через 100 дней после трансплантации. В то время мало что было известно об антигенах гистосовместимости, и никто не пытался подбирать по ним доноров и реципиентов. Многие предпринимали попытки выполнения алло-ТГСК, однако, получая неудовлетворительные результаты, бросали попытки, но Томасом работа была продолжена. В середине-конце 1960-х годов были разработаны методы определения и типирования HLA, что позволило подобрать донора и реципиента по HLA. В 1969 году Томас инициировал в Сиэтле программу клинических исследований в области трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. В 1977 году группа из Сиэтла сообщила о 100 трансплантациях с применением химио- и лучевой терапии у 54 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и у 46 пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Только 13 пациентов пережили год без возврата основного заболевания [11]. Однако такой небольшой процент излечения только подтолкнул Томаса к попыткам применить алло-ТГСК на более ранних этапах лечения острого лейкоза, и в 1979 году он сообщил о уже 50% излечении пациентов с ОМЛ, трансплантированных в первой ремиссии [12]. И, возможно, самое важное, что было обнаружено в данной работе, – это способность иммунной системы уничтожать опухоль, так называемая реакция «трансплантат против лейкоза». В 1990 году Э. Донналл Томас получил Нобелевскую премию за свои открытия в области

трансплантации клеток с целью лечения заболеваний человека.

Еще один прорыв произошел после первой трансплантации от HLA-совместимого неродственного донора [13]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора резко увеличила шансы на нахождение донора, совпадающего по HLA; например, для европейских пациентов эти шансы возросли с 25% до 75%. Международное сотрудничество было обязательным для создания центров трансплантации по всему миру и глобального регистра доноров. В 1972 году был создан Международный реестр трансплантации костного мозга (IBMTR) для документирования данных о результатах алло-ТГСК. К тому времени трансплантации проводились в 12 центрах, выполнявших в общей сложности около 50 процедур в год. В 1974 году была создана Европейская группа по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) для европейского сотрудничества в области ТГСК. Первая трансплантация от неродственного донора вдохновила в 1986 году на создание Национальной программы доноров костного мозга (NMDP), а в 1988 году была основана организация доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide – BMDW). Эта организация объединяет более 23 миллионов доноров, зарегистрированных в 73 странах, и 600 000 единиц пуповинной крови из банков пуповинной крови в 32 странах.

Аналоги системы HLA у растений и беспозвоночных

Принято считать, что семейство мультигенов MHC ограничено позвоночными животными, однако локусы гистосовместимости встречаются и у беспозвоночных. Предполагается, что система иммунного распознавания по гистосовместимости возникла у многоклеточных беспозвоночных, вероятно, начиная с кишечнополостных (кораллов) [14]. Наиболее изученной системой совместимости беспозвоночных является система колониальных туникат [15, 16]. Колониальные туникаты – это сложные морские беспозвоночные, протохордаты. Наиболее известным видом в этой группе является *Botryllus schlosseri*, а его система совместимости называется fusion/histocompatibility (Fu/HC). Аллогенное распознавание у *Botryllus schlosseri* в основном контролируется единственным локусом с большим количеством кодоминантно выраженных аллелей [17]. Число аллелей оценивается от 30 до 200.

Колониальные туникаты в ходе внутривидовой конкуренции за кормовые поверхности массово осуществляют реакции аллогенного распознавания. С помощью этих реакций колонии объединяются с родственниками, расширяют господство над кормовой поверхностью, изолируя при этом неродственных особей. Колония *Botryllus schlosseri* состоит из множества единиц, которые встроены в полупрозрачно-желатиновую матрицу – тунику. Каждый гермафродитный член колонии обладает мужскими и женскими гонадами. После слияния с неидентичными родственниками, разделяющими один или несколько аллелей Fu/HC, слившаяся пара размножается посредством бесполого процесса почкования, еще больше увеличивая доминирование на поверхности питания. Однако в какой-то более поздний момент времени между слившимися родственниками происходят множественные реакции аллогенного распознавания, что приводит к уничтожению всех особей одного из генотипов и прекращению текущего химерного состояния [16].

Помимо предотвращения слияния с неродственными организмами [15, 18], Fu/HC также влияет на самооплодотворение путем развития несовместимости между мужскими и женскими половыми клетками. Женские половые клетки сопротивляются оплодотворению мужскими половыми клетками из той колонии, которая представлена тем же аллелем Fu/HC. Это взаимодействие приводит к избирательному оплодотворению мужскими половыми клетками, несущими другой аллель Fu/HC [15]. Это явление у гермафродитных беспозвоночных очень похоже на то, что происходит у грибов и растений.

Пока нет доказательств общего предка для систем совместимости беспозвоночных и MHC позвоночных [16]. Это показывает, что широкое распространение этих систем связано не с общим предком, а предполагает биологическую потребность в наличии подобной системы. В пользу такого предположения говорят данные о том, что у растений система «самонесовместимости» возникала независимо более одного раза. Представляется, что основной функцией всех этих систем является обеспечение гетерозиготности, действуя на самой ранней стадии полового размножения. Однако все еще существует возможность того, что гены гистосовместимости позвоночных произошли от гаметических систем само- и несамораспознавания, которые предотвращают самооплодотворение у гермафродитных организмов [15].

У растений также есть механизмы распознавания собственных и чужеродных антигенов. Они предотвращают самоопыление через самонесовместимость и имеют решающее значение для поддержания генетического разнообразия в популяциях цветковых растений (ангиоспермов). Необходимость в этих механизмах связана с тем, что у цветковых растений мужские и женские органы часто находятся в непосредственной близости друг от друга на одном растении, а нередко и на одном цветке. Самонесовместимость – это генетически контролируемый механизм отторжения собственной пыльцы [19, 20]. Некоторые цветы разработали механические барьеры для своей собственной пыльцы, чтобы предотвратить ее попадание на женский орган (пестик) в том же цветке или растении. Другие имеют временные различия между мужскими и женскими цветками. Системы самонесовместимости, создающие топологический барьер (из-за разной морфологии их цветков), называются гетероморфными системами самонесовместимости [20]. Более половины цветковых растений имеют цветки сходной формы и гомоморфный тип самонесовместимости. Гомоморфный тип далее классифицируется на гаметофитный и спорофитный типы. В первом случае в пыльцевом зерне и ткани пестика активны одни и те же факторы (гены), контролирующие синтез распознающих друг друга субстанций, и результативное опыление возможно, если аллели несовместимости в пыльцевой трубке и ткани пестика различны. Лocus несовместимости был обозначен буквой *S* (self-incompatibility), а его аллели – буквой *S* с индексами: *S*1, *S*2, *S*3 и т.д.

В более интересном спорофитном типе два аллеля родителя пыльцы распознаются рыльцем, и во избежание самоотторжения не должно быть совпадения комбинации между двумя аллелями рыльца и двумя аллелями растения, от которого произошла пыльца. Эти два типа не являются родственными и развивались независимо друг от друга.

Самонесовместимые растения обязательно производят потомство, гетерозиготное по locus *S*, который в целом содержит 30–50 аллелей [21]. Аллели локуса *S* придают генетическую идентичность (специфичность гаплотипа *S*) пыльце и рыльцу растений, обладающих системой самонесовместимости. Лocus *S* спорофитного типа имеет два гена, кодирующих два белка, экспрессирующихся на поверхности рыльца пестика. Это трансмембранная протеинкиназа рецепто-

ра *S* (SRK) и гликопротеин локуса *S* (SLG), обладающий активностью рибонуклеазы [22]. Именно продукт гена SRK определяет специфичность *S* гаплотипа рыльца, но ответ SI будет сильнее, если SLG того же гаплотипа также экспрессируется. Когда пыльца достигает рыльца того же цветка или растения, происходит реакция самоотторжения. Биохимический механизм самоотторжения включает цитотоксическое действие активности рибонуклеазы. Конечным результатом является предотвращение роста пыльцевой трубки. В гаметофитном типе то же самое достигается с помощью одного гликопротеина с рибонуклеазной активностью [23].

Система самонесовместимости растений служит примером уравнивающего отбора в поддержании разнообразия их аллелей. Любой новый аллель будет иметь селективное преимущество, поскольку пыльца с этим аллелем всегда будет приниматься рыльцем, пока этот аллель не достигнет заметной частоты в популяции (частотно-зависимый отбор).

Эволюция системы HLA позвоночных

Иммунная система позвоночных делится на две подсистемы – врожденную иммунную систему и адаптивную иммунную систему. Врожденная иммунная система первой реагирует на начальную инфекцию и болезнь и не сохраняет память о предыдущих реакциях. Компонентами врожденной иммунной системы являются физические барьеры, такие как кожа и слизистые, клеточные процессы, такие как фагоцитоз, и гуморальные факторы, такие как растворимые белки. Если патоген сохраняется, несмотря на врожденную иммунную защиту, привлекается адаптивная иммунная система. Адаптивная иммунная система высоко специфична к определенному антигену и может обеспечить длительный иммунитет [24]. Предполагается, что врожденная иммунная система возникла больше 600 миллионов лет назад, в то время как специфические компоненты адаптивной иммунной системы, включая иммуноглобулины (Ig), рецепторы Т-клеток (TCR) и МНС, возникли приблизительно 450 миллионов лет назад у первых челюстных позвоночных (т.е. Gnathostomata) [25].

В то время как бесчелюстные рыбы имеют адаптивную иммунную систему, основанную на вариабельных рецепторах лимфоцитов (VLRs), В-подобных и Т-подобных клетках, челюстноротые, являясь наиболее отдаленной группой, родственной млекопитающим, имеют адаптив-

ную иммунную систему, включающую иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы и главный комплекс гистосовместимости [25, 26].

Хотя структура МНС является схожей у разных видов, гены, кодирующие МНС, демонстрируют высокую степень полиморфизма у млекопитающих, костных и хрящевых рыб, что позволяет представлять различные репертуары пептидов [27]. У большинства костистых рыб МНС класса I и II находятся на разных хромосомах, а у хрящевых рыб и всех других позвоночных МНС I и II находятся на одной хромосоме [28]. Интересно, что если МНС I и II сохранились у большинства челюстных позвоночных, то у трескообразных рыб утрачены гены МНС II и CD4, ко-рецептора Т-клеток, который взаимодействует с МНС. Однако атлантическая треска содержит больше генов, связанных с компонентом иммунной системы МНС I, а также уникальный состав семейств Toll-подобных рецепторов (TLR), по сравнению с другими позвоночными, что может помочь компенсировать отсутствие МНС II и CD4 [29].

Старейшим из ныне живущих видов животных, имеющим предковую систему распознавания МНС/Т-клеточных рецепторов, является акула, относящаяся к хрящевым рыбам [30]. Акула и человек находятся на противоположных концах эволюционного спектра челюстных позвоночных. История эволюции акулы насчитывает 450–520 млн лет, в то время как история эволюции человека, вероятно, 100–200 тыс. лет [31].

Важную роль в становлении адаптивного иммунитета играли транспозоны – участки ДНК организмов, способные к передвижению (транспозиции) и размножению в пределах генома. Вставка транспозонов привела к эволюции репертуара генов иммуноглобулинов, Т-клеточных рецепторов посредством транспозиций, опосредованных ферментами-рекомбиназами RAG1 и RAG2, а также к созданию разнообразия в геномном регионе МНС [32].

Гипотеза в отношении «челюстных позвоночных» предполагает, что адаптивная иммунная система распознавания и более специализированные врожденные системы (NK-клетки, факторы комплемента Bf и C2) развивались в желудочно-кишечном тракте примитивных челюстных позвоночных для защиты от патогенов, занесенных хищным образом жизни [33]. Поэтому именно в этом контексте акула является важной сохранившейся моделью для изучения геномной структуры и генной организации МНС. Акула имеет

прототипный МНС, если предположить, что за 520 млн лет эволюции в этом регионе произошло мало изменений в результате геномных перестроек (делеций, транспозиций, инсерций). Предыдущие исследования МНС акулы показали, что кластеры генов класса I и класса II тесно связаны между собой [34]. Если акула является прототипическим челюстным позвоночным с самой длинной сохранившейся родословной, то прототипическая структура МНС, вероятно, представляет собой базовый комплекс генов, состоящий только из генов класса I и класса II, TAP1/TAP2 и LMP2/LMP7 [30]. Эта прототипическая структура в той или иной форме была обнаружена у большинства изученных позвоночных, даже несмотря на различные геномные перестройки, включая расширение, сужение, перемещение, потерю и новые вставки генов на протяжении эволюционного пути от акулы до человека [30]. В этом отношении разделение регионов класса I и класса II у костных рыб является производным, а не предковым [35]. Потеря сцепления генов класса II и класса I произошла, вероятно, в результате транслокации генов класса II в другие геномные регионы и разные хромосомы. С другой стороны, гены I класса у костистых рыб перемешаны с генами LMP2, LMP7, TAP2 и RING3 и с генами из «расширенного» региона II класса, такими как KNSL2, DAXX, ZNF297, TAPBP, RXRB и COL11A2 [36].

Появление отдельных методик электрофореза в 1960-х годах привело к росту числа исследований, в которых изучалось генетическое разнообразие в широком таксономическом спектре. Все это привело к тому, что разгорелась дискуссия о нейтрализме и селекции, которая продолжается до сих пор [37]. В последнее время растущий объем информации о последовательности ДНК облегчил попытки определить влияние отбора на различные участки генов и оценить распределение селективных эффектов по геному [38]. Такие данные, однако, не всегда помогают прояснить, какие процессы лежат в основе отбора, поскольку информация о последовательности ДНК не может помочь определить функцию гена.

Наше понимание того, как отбор может действовать для поддержания адаптивного полиморфизма в природных популяциях, по-прежнему основано на небольшом количестве ключевых областей генов, включая МНС. МНС охарактеризован на молекулярном уровне в течение значительного числа лет, и исследования, описывающие разнообразие МНС, обширны. МНС остается

мощной моделью, на которой можно проверить конкурирующие гипотезы о причинах и последствиях отбора. МНС занимает центральное место в иммунной системе позвоночных. Это семейство мультигенов, кодирующее ключевые рецепторные молекулы, которые распознают и связывают чужеродные пептиды для презентации специализированным иммунным клеткам и последующего запуска иммунного ответа [39]. С эволюционной точки зрения, важнейшей особенностью МНС является чрезвычайное разнообразие, наблюдаемое в экспрессируемых локусах. МНС содержит наиболее вариабельные функциональные гены, описанные у позвоночных.

В трех наиболее изменчивых локусах МНС человека – HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1 – исследовано 7644, 9097, 2221 аллелей соответственно на октябрь 2022 года [40], а нуклеотидное разнообразие в МНС человека на два порядка выше, чем в среднем по геному [41]. По мере изучения генов МНС у все большего числа видов в широком таксономическом диапазоне становится очевидным, что такое высокое разнообразие является характерной особенностью локусов МНС.

Необходимость поддержания высокого аллельного разнообразия в локусах МНС может показаться интуитивно очевидной, учитывая, что особи или популяции с более высокой вариабельностью последовательностей в локусах МНС могут идентифицировать и обрабатывать большее количество патогенных антигенов и, таким образом, бороться с более широким их спектром. Однако мы все еще далеки от правильного понимания того, какие эволюционные, экологические и этологические процессы порождают и, что более важно, поддерживают разнообразие МНС в природных популяциях [42].

Строение HLA человека

Ген МНС человека разделен на три области. Каждая область содержит множество локусов генов, включая экспрессируемые гены и псевдогены [43].

Существует не менее 18 локусов генов HLA класса I, где три классических (HLA-A, HLA-B и HLA-C), три неклассических (HLA-E, HLA-F и HLA-G) и 12 некодирующих генов или псевдогенов (HLA-S/17, HLA-X, HLA-N/30, HLA-L/92, HLA-J/59, HLA-80, HLA-21, HLA-K/70, HLA-16, HLA-H/54, HLA-90 и HLA-75), сгруппированных в пределах трех отдельных блоков дупликации, обозначенных как альфа-, бета- и каппа-блоки [44].

Есть также семь MHC генов, которые являются HLA I-подобными генами. Они распределены по трем блокам дупликации, два экспрессируются в бета-блоке, тогда как остальные являются неэкспрессируемыми или псевдогенами в пределах каппа и альфа-блоков [45]. Эти блоки дупликации выявлены у большинства изученных видов млекопитающих (за исключением свиней), и они отделены друг от друга большим набором не-HLA генов (97 локусов у человека) с разнообразными функциями [31].

Антигены класса I экспрессируются практически на всех клетках организма, кроме эритроцитов и трофобластов. Антигены класса I состоят из тяжелой цепи (альфа-цепи), которая нековалентно соединяется с легкой цепью (бета-цепью) с образованием конечной димеризованной молекулы. Альфа-цепи класса I кодируются генами в МНС (например, HLA-A, HLA-B), тогда как бета-цепь (бета-2 микроглобулин) кодируется на хромосоме 15, а не в МНС.

Область класса III, расположенная между классом I и классом II областей, содержит 62 локуса 58 экспрессируемых генов и двух псевдогенов. Это область с высокой плотностью генов. Область класса III содержит гены факторов комплемента C2, C4 и Bf, гены цитокинов фактора некроза опухоли, лимфотоксина-альфа и лимфотоксина-бета и многие гены без очевидной связи с иммунной функцией или воспалением [46].

Область класса II содержит классические гены α - и β -цепей класса II HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR, которые экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток (например, дендритных клетках, макрофагах или В-клетках) для представления пептидов Т-хелперным клеткам. 34 локуса идентифицировано в области класса II от HLA-DRA до HLA-DPA3 с 16 экспрессируемыми генами, тремя генами-кандидатами и 15 псевдогенами. Девятнадцать локусов представляют собой HLA класс II-подобные последовательности, включающие 15 классических локусов HLA-класса II и четыре неклассических локуса HLA-класса II (HLA-DM и HLA-DO). Локусы HLA-DRB варьируют по количеству и зависят от МНС-гаплотипа [46].

Презентация антигена в молекуле HLA

Именно через систему HLA происходит презентация чужеродного антигена Т-клеткам с участием антигенпрезентирующих клеток (АПК) для последующей реализации противоопухолевого

и противоинфекционного иммунного ответа [47, 48]. Т-клетки могут развиваться в клетки памяти или эффекторные клетки. Два основных типа эффекторных Т-клеток, составляющих адаптивную иммунную систему, – это Т-хелперы (Th) и цитотоксические Т-клетки (TC). Помимо этого, выделяют также Т-регуляторные клетки, которые регулируют иммунный ответ, предотвращая аутоиммунные реакции, однако способствуя выживанию опухолевых клеток [49].

Th-клетки отличаются экспрессией CD4, специфической для данного подмножества экспрессией транскрипционных факторов (T-bet, GATA3 и ROR γ t) и выделением цитокинов, которые влияют на активацию и дифференцировку других иммунных клеток. Существует 5 основных разновидностей Th-клеток (Th1, Th2 и Th17, Th22, Tfh), каждая из которых специализируется на защите от определенных инфекций. Клетки Th1 в первую очередь выделяют интерферон- γ (IFN- γ), который связан с защитой от внутриклеточных микробов (преимущественно вирусов) и началом анти- или проопухолевых эффектов; клетки Th2 борются с паразитарными инфекциями путем секреции специфических белков интерлейкинов (IL), включая IL-4, IL-5 и IL-13, а клетки Th17 борются с микробными патогенами путем секреции цитокинов, таких как IL-17A, IL-17F и IL-22 [50, 51]. Th22 осуществляют защиту против внеклеточных бактерий путем секреции IL-22, локализуясь в коже и толстой кишке, а Т-фолликулярные хелперы (Tfh) формируют зародышевые центры в фолликулах периферических лимфоидных органов и стимулируют события, которые происходят в этих образованиях: переключение изотипов иммуноглобулинов, созревания аффинитета антител, образования В-клеток памяти и долгоживущих плазмочитов [51]. Цитотоксические Т-клетки характеризуются экспрессией CD8 и способностью непосредственно контактировать и убивать трансформированные и инфицированные клетки. Т-клетки действуют совместно с В-клетками, результатом чего является формирование иммунологической памяти в отношении отдельных патогенов, включая раковые клетки. Для полного развития адаптивного иммунного ответа против конкретного антигена может потребоваться несколько дней, однако его реализация при повторном попадании этого антигена является крайне быстрой.

Классическими АПК являются дендритные клетки (DCs) и В-клетки. Чтобы вызвать иммунный ответ, АПК должны сначала распознать и

связать свою мишень. Для этого АПК экспрессируют антиген-специфические поверхностные рецепторы, включая рецепторы распознавания образов (PRR). PRR распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), которые продуцируются микробами, и поврежденно-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMPs), которые продуцируются поврежденными или мутировавшими клетками хозяина [52]. В зависимости от рецептора, экспрессия PRR может быть конститутивной или индуцибельной. К PRR относятся Toll-подобные рецепторы (TLR). TLR обычно экспрессируются на поверхности клеток или в эндосомах и представляют собой трансмембранные белки I типа, внеклеточные домены которых содержат богатые лейцином повторы, используемые для распознавания и связывания со специфическими PAMPs. Как только внеклеточный домен связывает свою мишень, TLR активирует цитозольный сигнальный каскад, который запускается адаптерным белком, взаимодействующим с внутриклеточным доменом TLR.

Другая группа PRR – это нуклеотидсвязывающие олигомеризационные домены (NOD)-подобные рецепторы (NLRs). NLRs присутствуют в цитоплазме и, как и TLRs, инициируют сигнальные каскады при связывании с микробными PAMPs [53, 54].

После связывания с соответствующим PAMP или DAMP АПК инициируют фагоцитоз мишени, пиноцитоз или клатрин-опосредованный эндоцитоз. Путь, по которому молекулы эндоцитируются, определяет, как они будут деградировать и затем отображаться основным комплексом гистосовместимости (МНС) для распознавания Т-клетками [47, 48]. Рецепторы МНС I класса имеют все ядродержащие клетки и служат для презентации эндогенных антигенов для активации CD8+ Т-клеток.

МНС II класса имеют только АПК, они служат для презентации экзогенных антигенов и активации CD4+ Т-хелперов. Некоторые АПК, включая дендритные клетки, могут также представлять экзогенные антигены рецептору МНС I класса для активации CD8+ Т-клеток в процессе, называемом перекрестной презентацией. Представление антигенов рецепторами МНС I или МНС II также зависит от состава антигена (корпускулярные или растворимые антигены), способа эндоцитоза и деградации лизосомальными протеазами [48]. Цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы используют мембра-

носвязанные Т-клеточные рецепторы (TCR) для связывания рецепторов МНС [55]. TCR состоят из двух полипептидных цепей (альфа и бета), соединенных между собой дисульфидными связями.

Система HLA, играя большую роль в осуществлении механизмов противоинфекционного и противоопухолевого иммунного ответа, может определять предрасположенность к развитию некоторых аутоиммунных и вирусных заболеваний. Так, было показано, что наиболее часто встречаемые HLA-гаплотипы обладают меньшей восприимчивостью ко многим инфекционным заболеваниям, в том числе к цитомегаловирусу (ЦМВ), вследствие эволюционного преимущества [56]. Показано, что реципиенты аллогенной почки с HLA-B*44 более подвержены инфицированию ЦМВ по сравнению с пациентами без этого аллеля; напротив, реципиенты почки с HLA-DRB1*01 были более подвержены инфицированию ЦМВ, чем пациенты без этого аллеля [57]. Известна связь HLA-B*27 с анкилозирующим спондилоартритом. Изучается связь HLA с развитием целиакии, болезни Шегрена, сахарного диабета I типа, рассеянного склероза, ревматоидного артрита, системной красной волчанки.

Влияние иммунопептидома на реакцию «трансплантат против лейкоза»

Открытие и определение функции HLA позволило устанавливать соответствие между донорами и реципиентами по вариантам генов HLA, а также идентифицировать пептидные антигены, которые могут быть представлены этими молекулами на поверхности клеток. В последние годы углубленный анализ иммунопептидома опухолей, включая опухоли системы крови, помог выявить и охарактеризовать мишени для Т-клеточного ответа и позволил проложить путь к пониманию, оптимизации и разработке Т-клеточной терапии. Иммунопептидом – это набор пептидов, представляемых основными молекулами МНС Т-клеткам.

У людей, несущих разные аллели в локусах HLA (гетерозигот), продуцируются обе молекулы, тем самым количество потенциально презентруемых пептидомов увеличивается. Таким образом, гетерозиготы обладают более «расширенным иммунитетом». Это преимущество означает, что при прочих равных условиях естественный отбор будет благоприятствовать гетерозиготности по локусам HLA. Кроме того, когда эволюционирующие патогены заражают гетерогенные по системе HLA популяции, они вынуждены заново адаптироваться при каждой передаче. Это затрудняет

адаптацию этих патогенов к популяции хозяев в целом, а также способствует появлению у хозяев множества редких аллелей HLA [58]. Далее разнообразие по системе HLA «закрепляется» через репродуктивные механизмы. Данные исследований на животных и людях указывают на некоторую предвзятость при выборе партнера. Так выбор происходит в пользу партнеров, несущих главный комплекс гистосовместимости (МНС) или аллели HLA, которые редки и/или отличаются от собственных. Также имеются данные, что пары, более дискордантные по аллелям HLA, более плодовиты [59]. Такие поведенческие и репродуктивные феномены увеличивают HLA-разнообразие потомства и популяции в целом.

Эволюционная дивергенция HLA – количественная мера, отражающая расхождение аминокислотных последовательностей между молекулами HLA, которая в конечном итоге может отражать разнообразие иммунопептидомов.

Было показано, что высокая эволюционная дивергенция HLA (HED) между гомологичными аллелями HLA ассоциирована с более разнообразным иммунопептидомом. Это, в свою очередь, может напрямую определять способность представлять опухоль-ассоциированные антигены, что является необходимым условием противоопухолевого иммунного ответа, включая такие эффекты, как реакция «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ) [60]. Расстояние Грентема позволяет количественно оценить эволюционную дивергенцию между аллелями HLA (HED) с учетом физико-химических различий соответствующих пептидных последовательностей связывающих доменов [61]. Расстояние Грентема между каждой парой аминокислот рассчитывается на основании формулы Грентема, в которой учитывается структура, полярность, молекулярный объем соответствующих аминокислот:

$$D_{ij} = [\alpha(ci - cj)^2 + \beta(pi - pj)^2 + \gamma(vi - vj)^2] [62].$$

Было показано, что пациенты с более высоким значением расстояния Грентема, а значит, с более разнообразным иммунопептидомом, лучше отвечают на терапию ингибиторами контрольных точек [60]. Терапия ингибиторами контрольных точек может блокировать тормозные контрольные точки – CTLA4, PD-1 и PD-L1, восстанавливая нормальную функцию иммунной системы. Однако у разных людей эффективность противоопухолевого ответа иммунной системы может отличаться вследствие разного иммунопептидома. Имеются данные, что, низкое значение расстояния Грентема ассоциировано с худшими

показателями общей выживаемости у пациентов с ОМЛ после алло-ТГСК от полностью совместимого донора [61], что, вероятно, связано с менее разнообразным иммунопептидом HLA-молекул.

Именно различия в иммунопептидомах лежат в основе допустимых и недопустимых различий в HLA-DPB1.

В отличие от HLA-совместимых доноров, где минорные антигены гистосовместимости почти исключительно представляют собой мишени аллореактивности Т-клеток, большинство HLA-совместимых неродственных доноров дополнительно имеют несовпадения по антигенам HLA-DP, вызывая прямые аллореактивные Т-клеточные ответы с последующим влиянием на развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и РТПЛ. Все больше данных свидетельствует о том, что различия между донорами и реципиентами по HLA-DPB1 могут иметь клиническое значение [63]. Сообщалось, что несоответствие HLA-DPB1 вызывает широкий спектр аллореактивных Т-клеточных ответов, связанных не только с повышенным риском острой РТПХ, но и с пониженным риском рецидива лейкемии в результате РТПЛ [64]. Поскольку несовпадение HLA-DPB1 наблюдается в >80% пар с неродственным донором, определение допустимых несовпадений HLA-DPB1, т.е. комбинаций HLA-DPB1, вызывающих ограниченную аллореактивность Т-клеток с пониженным риском РТПХ, но сохраняющих клиническую эффективность РТПЛ, представляет собой важную проблему для повышения результатов алло-ТГСК от HLA-совместимых неродственных доноров. Дифференциация на допустимые и недопустимые была достигнута путем функционального подбора групп Т-клеточных эпитопов (ТСЕ), демонстрирующих перекрестное распознавание между различными аллелями HLA-DPB1 [65]. В работе 2012 года было показано, что допустимое несовпадение HLA-DPB1 ассоциируется с более низким риском смертности и рецидива после алло-ТГСК [66]. В другом исследовании наличие несовпадения антигенов HLA-DRB1 в направлении «трансплантат против хозяина» было связано со снижением риска рецидива и улучшением выживаемости. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» также был проведен анализ влияния несовместимости по гену HLA-DPB1 на результаты алло-ТГСК от HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-совместимых неродственных доноров. Несовпадение донора и больного по DPB1-аллелям не оказывало стати-

стически значимого влияния на общую выживаемость (ОВ), бессобытийную выживаемость (БСВ) и повышение вероятности развития оРТПХ после алло-ТГСК; однако у больных с алло-ТГСК от донора с недопустимым несовпадением по DPB1-аллелям наблюдалась тенденция к повышению БСВ [67]. Таким образом, влияние несовпадения эпитопов Т-клеток донора и реципиента на результаты алло-ТГСК требует дальнейшего изучения.

Результаты несовместимых по системе HLA трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Исторически сложилось так, что наилучшие результаты алло-ТГСК были получены, когда донором стволовых клеток были брат или сестра, совместимые с реципиентом по HLA. Учитывая небольшие размеры семей в развитых странах и 25-процентную вероятность того, что родной брат или сестра полностью HLA-совместимы с пациентом, HLA-совместимый сиблинг – донор имеется лишь у 30% больных. Для пациентов, у которых нет HLA-совместимого брата или сестры, альтернативные источники ГСК включают стволовые клетки, полученные от HLA-совместимого или частично совместимого неродственного донора, или HLA-гаплоидентичных, родственных доноров. За последнее десятилетие произошло значительное улучшение результатов гаплоидентичных трансплантаций. Решение о том, какого донора выбрать, в значительной степени зависит от клинической ситуации и подходов, применяемых в конкретном трансплантационном центре.

Основной проблемой алло-ТГСК от гаплоидентичного донора является интенсивная двуполуправленная аллореактивность, приводящая или к высокой частоте развития несостоятельности трансплантата, или к РТПХ. Однако достижения в области профилактики РТПХ позволили существенно уменьшить риски развития этих посттрансплантационных осложнений.

Потенциальными HLA-гаплоидентичными донорами являются биологические родители, биологические дети, полнородные или неполнородные братья и сестры и даже доноры из дальних родственников, такие как тети, дяди, племянники, племянницы, двоюродные братья и сестры или внуки.

Для пациентов с острыми лейкозами из группы высокого риска эффективность алло-ТГСК от гаплоидентичного донора может быть связана с более выраженным эффектом РТПЛ по срав-

нению с трансплантацией от HLA-совместимого донора, что приводит к снижению кумулятивной частоты рецидивов и улучшению общей выживаемости [68]. Однако первый опыт алло-ТГСК от гаплоидентичного донора был связан с нивелированием этого преимущества большим числом РТПХ и высокой трансплантационной летальностью. Впоследствии ряд достижений в области инженерии трансплантата и фармакологического модулирования аллореактивности позволили снизить частоту РТПХ и смертность, не связанную с рецидивом, улучшить общую и безрецидивную выживаемость и сделать этот вид донора приемлемой альтернативой для пациентов, не имеющих HLA-совместимого донора. Выделяют 3 наиболее распространенных подхода к профилактике РТПХ при алло-ТГСК от гапло-донора: 1) посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ); 2) Стратегия “GIAC”, предполагающая стимуляцию донора с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, кондиционирование с использованием антиtimoцитарного глобулина, интенсивную посттрансплантационную иммуносупрессию как аллотрансплантатов стволовых клеток периферической крови, так и костного мозга; 3) истощение Т-клеток с «мегадозой», клеток CD34+ либо отобранное истощение α/β Т-клеток и В-клеток.

Именно использование ПТ-ЦФ было связано с результатами, сравнимыми с результатами HLA-совместимой ТГСК [69]. Все это привело к быстрому распространению алло-ТГСК от гапло-донора. Например, среди центров Европейского общества ТКМ И ГСК использование гаплоидентичных доноров выросло на 291% с 2005 по 2015 год [70].

В настоящее время посттрансплантационный циклофосфамид широко применяется с целью преодоления иммунологической несовместимости пары «донор-реципиент». Было показано, что его использование ведет к делеции не только аллореактивных Т-эффекторных клеток, но и Т-регуляторных клеток, приводя к преимущественному восстановлению Т-рег в посттрансплантационном периоде за счет клеток донорского генотипа [71].

При гапло-ТГСК возможно применение миелоаблативного, немиелоаблативного кондиционирования и кондиционирования в режиме пониженной интенсивности. Различные режи-

мы кондиционирования и схемы профилактики РТПХ могут оказывать разное влияние на последующее восстановление субпопуляций Т-клеток, тем самым определяя развитие РТПХ [72]. На развитие РТПХ могут оказывать влияние и доля транзим В+ Т-рег клеток [73].

В развитие РТПХ при алло-ТГСК от гаплоидентичных сиблингов может быть значимым в выяснении вопроса: является ли общий для донора и реципиента гаплотип унаследованным от матери или отца? Внутриутробное воздействие на плод материнских клеток может вызвать иммунологическую гипореактивность к ненаследуемым материнским HLA-антигенам (NIMA), что может привести к снижению аллореактивности в отношении NIMA-несоответствующих, HLA-гаплоидентичных братьев и сестер после НСТ. При прочих равных условиях несоответствие материнских, а не отцовских антигенов лучше переносится при алло-ТГСК от гаплоидентичного сиблинга [74]. Отбор на основе NIMA требует типирования HLA по крайней мере одного родителя, чтобы определить происхождение унаследованных и неунаследованных гаплотипов HLA.

Проводились исследования в отношении пола родителя на развитие РТПХ. У пациентов, получивших трансплантаты от гаплоидентичного родителя, пятилетняя БСВ была значительно выше у тех, кто получил трансплантат от матери, а не от отца (51% против 11% соответственно). Защитный эффект материнского гаплоидентичного донора наблюдался как у мужчин, так и у женщин-реципиентов, что позволяет предположить, что воздействие на мать аллоантигенов ребенка, унаследованных от отца, могло повлиять на эти результаты [75].

Заключение

Система HLA является ведущим компонентом иммунной системы, а ее роль в иммунном распознавании чужеродных антигенов сложно переоценить. Однако важно знать, что сама эта система стала эволюционным ответом на агрессивность внешнего биома и именно особенности ее структуры и функциональность определяют ситуации, когда в одном организме сталкиваются две системы – «донорская» и «хозяйская».

Список литературы/References

1. Gorer PA. The genetic and antigenic basis of tumour transplantation. *J Pathol Bacteriol.* 1937;44(3):691–697. <https://doi.org/10.1002/path.1700440313>
2. Snell GD. Some recollections of Peter Gorer and his work on this fiftieth anniversary of his discovery of H-2. *Immunogenetics.* 1986;24(6):339–340. PMID: 3539776 <https://doi.org/10.1007/BF00377948>
3. Medawar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits: a report to the war wounds committee of the medical research council. *J Anat.* 1944;78(Pt 5):176–199. PMID: 17104960
4. Dausset PJ. Iso-leuco-antibodies. *Acta Haematol.* 1958;20(1–4):156–166. (In French). PMID: 13582558 <https://doi.org/10.1159/000205478>
5. Bodmer WF. Evolutionary significance of the HL-A system. *Nature.* 1972;237(5351):139–145. PMID: 4113158 <https://doi.org/10.1038/237139a0>
6. Payne R, Tripp M, Weigle J, Bodmer W, Bodmer J. A new leukocyte isoantigen system in man. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1964;29:285–295. PMID: 14278475 <https://doi.org/10.1101/sqb.1964.029.01.031>
7. Levine BB, Ojeda A, Benacerraf B. Studies on artificial antigens. III. The genetic control of tile immune response to hapten-poly-l-lysine conjugates in guinea pigs. *J Exp Med.* 1963;118(6):953–957. PMID: 14112274 <https://doi.org/10.1084/jem.118.6.953>
8. McDavitt HO, Sela M. Genetic control of the antibody response. II. Further analysis of the specificity of determinant-specific control, and genetic analysis of the response to (H,G)-A--L in CBA and C57 mice. *J Exp Med.* 1967;126(5):969–978. PMID: 6062007 <https://doi.org/10.1084/jem.126.5.969>
9. Morris PJ, Kincaid-Smith P, Ting A, Stocker JW, Marshall VC. Prospective leukocyte typing in cadaver renal transplantation. *Lancet.* 1968;2(7572):803–805. PMID: 4175605 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)92458-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)92458-6)
10. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491–496. PMID: 13464965 <https://doi.org/10.1056/NEJM195709122571102>
11. Thomas E, Buckner C, Banaji M, Clift R, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977;49(4):511–533. PMID: 14751 <https://doi.org/10.1182/blood.V49.4.511.511>
12. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1979;301(11):597–599. PMID: 381925 <https://doi.org/10.1056/NEJM197909133011109>
13. Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med.* 1980;303(10):565–567. PMID: 6995837 <https://doi.org/10.1056/NEJM198009043031007>
14. Hildemann WH, Johnson IS, Jokiell PL. Immunocompetence in the lowest metazoan phylum: transplantation immunity in sponges. *Science.* 1979;204(4391):420–422. PMID: 441730 <https://doi.org/10.1126/science.441730>
15. Scofield VL, Schlumpberger JM, West LA, Weissman IL. Protochordate allorecognition is controlled by a MHC-like gene system. *Nature.* 1982;295(5849):499–502. PMID: 7057909 <https://doi.org/10.1038/295499a0>
16. Weissman IL, Saito Y, Rinkevich B. Allorecognition histocompatibility in a protochordate species: is the relationship to MHC somatic or structural? *Immunol Rev.* 1990;113(1):227–241. PMID: 2180808 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1990.tb00043.x>
17. De Tomaso AW, Saito Y, Ishizuka KJ, Palmeri KJ, Weissman IL. Mapping the genome of a model protochordate. I. A low resolution genetic map encompassing the fusion/histocompatibility (Fu/HC) locus of *Botryllus schlosseri*. *Genetics.* 1998;149(1):277–287. PMID: 9584102 <https://doi.org/10.1093/genetics/149.1.277>
18. Grosberg RK, Quinn JF. The genetic control and consequences of kin recognition by the larvae of a colonial marine invertebrate. *Nature.* 1986;322(6078):456–459. <https://doi.org/10.1038/322456a0>
19. Haring V, Gray JE, McClure BA, Anderson MA, Clarke AE. Self-Incompatibility: a self-recognition system in plants. *Science.* 1990;250(4983):937–941. PMID: 2237440 <https://doi.org/10.1126/science.2237440>
20. Kao TH, McCubbin AG. How flowering plants discriminate between self and non-self pollen to prevent inbreeding. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(22):12059–12065. PMID: 8901531 <https://doi.org/10.1073/pnas.93.22.12059>
21. Ebert PR, Anderson MA, Bernatzky R, Altschuler M, Clarke AE. Genetic polymorphism of self-incompatibility in flowering plants. *Cell.* 1989;56(2):255–262. PMID: 2643480 [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90899-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90899-4)
22. Takasaki T, Hatakeyama K, Suzuki G, Watanabe M, Isogai A, Hinata K. The S receptor kinase determines self-incompatibility in *Brassica stigma*. *Nature.* 2000;403(6772):913–916. PMID: 10706292 <https://doi.org/10.1038/35002628>
23. McClure BA, Haring V, Ebert PR, Anderson MA, Simpson RJ, Sakiyama F, et al. Style self-incompatibility gene products of *Nicotiana glauca* are ribonucleases. *Nature.* 1989;342(6252):955–957. PMID: 2594090 <https://doi.org/10.1038/342955a0>
24. Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology.* 2016;148(2):125–139. PMID: 26878338 <https://doi.org/10.1111/imm.12597>
25. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nat Rev Genet.* 2010;11(1):47–59. PMID: 19997068 <https://doi.org/10.1038/nrg2703>
26. Flajnik MF, Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures. *Nat Rev Genet.* 2010;11(1):47–59. PMID: 19997068 <https://doi.org/10.1038/nrg2703>
27. Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules. *Trends Immunol.* 2016;37(11):724–737. PMID: 27614798 <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010>
28. Kuroda N, Figueroa F, O'hUigin C, Klein J. Evidence that the separation of MHC class II from class I loci in the zebrafish, *Danio rerio*, occurred by translocation. *Immunogenetics.* 2002;54(6):418–430. PMID: 12242592 <https://doi.org/10.1007/s00251-002-0473-5>
29. Solbakken MH, Tørresen OK, Nedrebragt AJ, Seppola M, Gregers TF,

- Jakobsen KS, et al. Evolutionary redesign of the Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) Toll-like receptor repertoire by gene losses and expansions. *Sci Rep*. 2016;6:25211. PMID: 27126702 <https://doi.org/10.1038/srep25211>
30. Flajnik MF, Ohta Y, Namikawa-Yamada C, Nonaka M. Insight into the primordial MHC from studies in ectothermic vertebrates. *Immunol Rev*. 1999;167(1):59–67. PMID: 10319251 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1999.tb01382.x>
31. Kulski JK, Shiina T, Anzai T, Kohara S, Inoko H. Comparative genomic analysis of the MHC: the evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity from shark to man. *Immunol Rev*. 2002;190(1):95–122. PMID: 12493009 <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2002.19008.x>
32. Agrawal A, Eastmant QM, Schatz DG. Transposition mediated by RAG1 and RAG2 and its implications for the evolution of the immune system. *Nature*. 1998;394(6695):744–751. PMID: 9723614 <https://doi.org/10.1038/29457>
33. Matsunaga T, Rahman A. What brought the adaptive immune system to vertebrates? - The jaw hypothesis and the seahorse. *Immunol Rev*. 1998;166:177–186. PMID: 9914912 <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1998.tb01262.x>
34. Ohta Y, Okamura K, McKinney EC, Bartl S, Hashimoto K, Flajnik MF. Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class I and class II genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(9):4712–4717. PMID: 10781076 <https://doi.org/10.1073/pnas.97.9.4712>
35. Sato A, Figueroa F, Murray BW, Málaga-Trillo E, Zaleska-Rutczynska Z, Sültmann H, et al. Nonlinkage of major histocompatibility complex class I and class II loci in bony fishes. *Immunogenetics*. 2000;51(2):108–116. PMID: 10663573 <https://doi.org/10.1007/s002510050019>
36. Matsuo MY, Asakawa S, Shimizu N, Kimura H, Nonaka M. Nucleotide sequence of the MHC class I genomic region of a teleost, the medaka (*Oryzias latipes*). *Immunogenetics*. 2002;53(10):930–940. PMID: 11862394 <https://doi.org/10.1007/s00251-001-0427-3>
37. Hey J. The neutralist, the fly and the selectionist. *Trends Ecol Evol*. 1999;14(1):35–38. PMID: 10234248 [https://doi.org/10.1016/s0169-5347\(98\)01497-9](https://doi.org/10.1016/s0169-5347(98)01497-9)
38. Ford MJ. Applications of selective neutrality tests to molecular ecology. *Mol Ecol*. 2002;11(8):1245–1262. PMID: 12144648 <https://doi.org/10.1046/j.1365-294x.2002.01536.x>
39. Klein J, Figueroa F. Evolution of the major histocompatibility complex. *Crit Rev Immunol*. 1986;6(4):295–386. PMID: 3536303
40. IPD-IMGT/HLA Database. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/> [Accessed March 30, 2023].
41. Garrigan D, Hedrick PW. Perspective: detecting adaptive molecular polymorphism: lessons from the MHC. *Evolution*. 2003;57(8):1707–1722. PMID: 14503614 <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2003.tb00580.x>
42. Edwards SV, Hedrick PW. Evolution and ecology of MHC molecules: from genomics to sexual selection. *Trends Ecol Evol*. 1998;13(8):305–311. PMID: 21238318 [https://doi.org/10.1016/s0169-5347\(98\)01416-5](https://doi.org/10.1016/s0169-5347(98)01416-5)
43. Choo SY. The HLA System: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. PMID: 17326240 <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>
44. Kulski JK, Inoko H. Major histocompatibility complex (MHC) genes. *eLS*; 2006. <https://doi.org/10.1038/npg.els.0005900> Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/npg.els.0005900> [Accessed March 30, 2023].
45. Bahram S. MIC genes: from genetics to biology. *Adv Immunol*. 2000;76:1–60. PMID: 11079097 [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(01\)76018-x](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(01)76018-x)
46. Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*. 2004;64(6):631–649. PMID: 15546336 <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2004.00327.x>
47. Burgdorf S, Kautz A, Böhnert V, Knolle PA, Kurts C. Distinct pathways of antigen uptake and intracellular routing in CD4 and CD8 T cell activation. *Science*. 2007;316(5824):612–616. PMID: 17463291 <https://doi.org/10.1126/science.1137971>
48. Burgdorf S, Kurts C. Endocytosis mechanisms and the cell biology of antigen presentation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(1):89–95. PMID: 18249105 <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.12.002>
49. Караева О.С., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Т-регуляторные клетки и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Трансплантология*. 2022;14(4):462–475. Karavaeva OS, Drovkov MY, Khamaganova EG. Regulatory T-cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):462–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-462-475>
50. Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nat Rev Immunol*. 2017;18(2):121–133. PMID: 29082915 <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118>
51. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:445–489. PMID: 20192806 <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>
52. ten Broeke T, Wubbolts R, Stoorvogel W. MHC class II antigen presentation by dendritic cells regulated through endosomal sorting. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(12):a016873. PMID: 24296169 <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016873>
53. Creagh EM, O'Neill LAJ. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol*. 2006;27(8):352–357. PMID: 16807108 <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.06.003>
54. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009;12(4):242–253. PMID: 19748439 <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009.06.005>
55. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S33–40. PMID: 20061006 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
56. Kawase T, Tanaka H, Kojima H, Uchida N, Ohashi K, Fukuda T, et al. Impact of high-frequency HLA haplotypes on clinical cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(12):2482–2489. PMID: 31400501 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.07.042>
57. Futohi F, Saber A, Nemati E, Einollahi B, Rostami Z. Human leukocyte antigen alleles and cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Nephrourol Mon*. 2015;7(6):31635. PMID: 26866009 <https://doi.org/10.5812/numonthly.31635>
58. Sommer S. The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation. *Front Zool*. 2005;2:1–18. PMID: 16242022 <https://doi.org/10.1186/s12943-005-0001-0>

- doi.org/10.1186/1742-9994-2-16
59. Ober C. Studies of HLA, fertility and mate choice in a human isolate. *Hum Reprod Update*. 1999;5(2):103–107. PMID: 10336015 <https://doi.org/10.1093/humupd/5.2.103>
60. Chowell D, Krishna C, Pierini F, Makarov V, Rizvi NA, Kuo F, et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nat Med*. 2019;25(11):1715–1720. PMID: 31700181 <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0639-4>
61. Roerden M, Walz JS, Nelde A, Heitmann JS, Klein R, Rammensee HG, et al. HLA evolutionary divergence as a prognostic marker for AML patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1835. PMID: 32650450 <https://doi.org/10.3390/cancers12071835>
62. Grantham R. Amino acid difference formula to help explain protein evolution. *Science*. 1974;185(4154):862–864. PMID: 4843792 <https://doi.org/10.1126/science.185.4154.862>
63. Fleischhauer K, Shaw BE. HLA-DP in unrelated hematopoietic cell transplantation revisited: challenges and opportunities. *Blood*. 2017;130(9):1089–1096. PMID: 28667011 <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-742346>
64. Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, Apperley JF, Clark RE, Cornish J, et al. Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia*. 2010;24(1):58–65. PMID: 19924143 <https://doi.org/10.1038/leu.2009.239>
65. Zino E, Frumento G, Marktel S, Sormani MP, Ficara F, Di Terlizzi S, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103(4):1417–1424. PMID: 14576061 <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1279>
66. Fleischhauer K, Shaw BE, Goo-ley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):366–374. PMID: 22340965 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70004-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70004-9)
67. Хамаганова Е.Г., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Куликов С.М., Кузьмина Е.П., Чапова Р.С. и др. Влияние несовместимости по гену HLA DPB1 на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-совместимого неродственного донора. *Онкогематология*. 2018;13(1):54–62. Khamaganova EG, Parovichnikova EN, Kuzmina LA, Kulikov SM, Kuzminova EP, Chapova RS, et al. Impact of HLA-DPB1 incompatibility on the results of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation from HLA-A-B-C-DRB1-DQB1-compatible unrelated donor. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2018;13(1):54–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-54-62>
68. Wang Y, Liu DH, Xu LP, Liu KY, Chen H, Chen YH, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(6):821–830. PMID: 20831895 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.023>
69. Gu Z, Wang L, Yuan L, Huang W, Li M, Guan L, et al. Similar outcomes after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-matched transplantation: a meta-analysis of case-control studies. *Onco-target*. 2017;8(38):63574–63586. PMID: 28969012 <https://doi.org/10.18632/onco-target.18862>
70. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(6):811–817. PMID: 28287639 <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>
71. Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Кострица Н.С., Давыдова Ю.О., Кузьмина Л.А. Влияние посттрансплантационного циклофосфида на химеризм в популяции Т-регуляторных клеток у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Клеточная терапия и трансплантация*. 2017;20(3):37–40. Dubnyak DS, Risinskaya NV, Drovkov MY, Kostritsa NS, Davydova JO, Kuzmina LA. Impact of post-transplant cyclophosphamide after hematopoietic stem cell transplantation on chimerism in T-regulatory cells. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2017;20(3):37–40. (In Russ.).
72. Попова Н.Н., Савченко В.Г. Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1):24–38. Popova NN, Savchenko VG. Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2020;65(1):24–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38>
73. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А., Гальцева И.В., Васильева В.А., Михальцова Е.Д. и др. Роль гранзима В в популяции Т-регуляторных клеток у больных после трансплантации аллогенного костного мозга. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):32–37. Drovkov MY, Parovichnikova EN, Kuzmina LA, Galtseva IV, Vasilieva VA, Mikhaltsova ED, et al. Role of granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(1):32–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37>
74. Van Rood JJ, Loberiza FR, Zhang MJ, Oudshoorn M, Claas F, Cairo MS, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood*. 2002;99(5):1572–1577. PMID: 11861270 <https://doi.org/10.1182/blood.v99.5.1572>
75. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, Bernardo ME, De Angelis C, Bucher C, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. *Blood*. 2008;112(7):2990–2995. PMID: 18492955 <https://doi.org/10.1182/blood-2008-01-135285>

Информация об авторах

**Феруза Абдулгаджи-кизи
Омарова**

аспирант, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-6925-9756>, firaom@mail.ru
40% – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Михаил Юрьевич
Дроков**

канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
30% – разработка концепции и дизайна обзора, редактирование рукописи

**Екатерина Георгиевна
Хамаганова**

д-р биол. наук, иммуногенетик, заведующая лабораторией тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>
30% – разработка концепции и дизайна обзора, редактирование рукописи

Information about the authors

Feruza A. Omarova

Postgraduate, Hematologist of the Department of Hemoblastosis Chemotherapy, and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-6925-9756>, firaom@mail.ru
40%, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article

Mikhail Yu. Drovok

Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for Scientific Research in Hemoblastosis Chemotherapy, Hematopoietic Depressions, and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>
30%, development of the concept and design of the review, editing the manuscript

Ekaterina G. Khamaganova

Dr. Sci. (Biol.), Immunogeneticist, Head of the Tissue Typing Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, <https://orcid.org/0000-0002-0110-3314>
30%, development of the concept and design of the review article, editing the manuscript

Статья поступила в редакцию 28.02.2023;
одобрена после рецензирования 27.03.2023;
принята к публикации 29.03.2023

The article was received on February 28, 2023;
approved after reviewing March 27, 2023;
accepted for publication March 29, 2023