



# Polymorphisme des gènes *HLA* et *KIR* et l'impact sur le devenir de la greffe et le choix du donneur non apparenté de cellules souche hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Valérie Dubois<sup>1</sup>, Anne Brignier<sup>2</sup>, Vincent Elsermans<sup>3</sup>, Katia Gagne<sup>4</sup>, Anne Kennel<sup>5</sup>, Béatrice Pedron<sup>6</sup>, Christophe Picard<sup>7</sup>, Aurélie Ravinet<sup>8</sup>, Pauline Varlet<sup>3</sup>, Anne Cesbron<sup>4</sup>, Florent Delbos<sup>9</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>10</sup>, Pascale Loiseau<sup>11</sup>

Reçu le 18 août 2016

Accepté le 1<sup>er</sup> septembre 2016

Disponible sur internet le :  
14 novembre 2016

1. EFS Rhône Alpes, laboratoire HLA, 1 et 3, rue du Vercors, 69007 Lyon, France
2. AP-HP, hôpital Saint-Louis, Aphérese thérapeutique, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
3. CHU de Lille, laboratoire HLA, boulevard Pr-Jules-Leclerc, 59037 Lille cedex, France
4. EFS Pays de la Loire, laboratoire HLA et EA4271, 34, boulevard Jean-Monnet, 44011 Nantes, France
5. CHU de Nancy Brabois, laboratoire HLA, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France
6. Hôpital Robert-Debré, laboratoire d'immunologie, 48, boulevard Serurier, 75019 Paris, France
7. EFS Alpes-Méditerranée, laboratoire HLA, 149, boulevard Baille, 13005 Marseille, France
8. CHU Estaing, hématologie clinique et thérapie cellulaire, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
9. EFS Île-de-France, laboratoire HLA ILP, 1, voie Felix-Eboue, 94010 Créteil, France
10. CHU de Lille, université Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
11. AP-HP, hôpital Saint-Louis, laboratoire Jean-Dausset, 1, rue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

## Correspondance :

Ibrahim Yakoub-Agha, CHU de Lille, université Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France.  
sfgm-tc@orange.fr

## Mots clés

Greffe de CSH  
Gènes *HLA*  
Gènes *KIR*  
Survie globale

## ■ Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques, la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire a organisé à Lille en septembre 2015 les sixièmes Ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe. Le but de ces ateliers est de proposer une attitude consensuelle aux centres qui le souhaitent en prenant soin d'analyser les résultats des différentes études de la littérature qui ne permettent

Incompatibilités permissives/non permissives

généralement pas d'obtenir des réponses claires et incontestables. Dans cet atelier, nous abordons l'impact du polymorphisme des gènes *HLA* et *KIR* sur le devenir de la greffe afin d'optimiser le choix du donneur.

#### Keywords

HSCT  
HLA genes  
KIR genes  
Overall survival  
Permissive/non permissive  
incompatibilities

#### ■ Summary

**Polymorphism in *HLA* and *KIR* genes and the impact on hematopoietic stem cell transplantation outcomes and unrelated donor selection: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)**

*In an attempt to harmonize clinical practices among French hematopoietic stem cell transplantation centers, the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) held its sixth annual workshop series in September 2015 in Lille. This event brought together practitioners from across the country with the purpose of offering careful analysis of published studies on clinical practice issues that remain to be disputed. This article addresses the impact of HLA and KIR gene polymorphism on the outcome of the transplantation in order to optimize unrelated donor selection.*

## État actuel de la question

### Impact du nombre d'incompatibilités HLA

Plusieurs études américaines ont montré un avantage des greffes 8/8 sur la survie, comparativement aux greffes 7/8 ou 6/8 [1-5]. De même, les études européennes ont montré que les greffes 10/10 étaient mieux tolérées que les greffes 9/10 [6,7]. Cependant chez l'enfant, plusieurs études ont montré l'effet moins délétère d'une incompatibilité HLA sur la survie globale dans les pathologies malignes ou non malignes [8-10].

### Quelles incompatibilités privilégier ?

#### Impact des différents loci HLA

Plusieurs études ont montré qu'une incompatibilité isolée au locus DQB1 n'est pas associée à un risque plus élevé de maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* [GvHD]) ni de mortalité [4,5,11-15]. Par contre, si une incompatibilité DQB1 est associée à une incompatibilité HLA de classe I ou DRB1 la survie est diminuée [5,12-16].

Il n'y a pas de consensus quant au locus de haute expression (A, B, C ou DRB1) à privilégier en cas d'incompatibilité [1,2,6,7]. En cas d'homozygotie sur un locus A, B, C, ou DRB1 chez le receveur, une incompatibilité dans le sens *host versus graft* (HvG) à ce locus chez le donneur est à privilégier car sans effet sur la survie, la GvHD, la rechute et la prise de greffe.

#### Effet cumulatif des incompatibilités aux loci de faible expression

Fernandez Vina oppose les allèles faiblement exprimés (DQB1, DRB3, DRB4, DRB5, DPB1) et les allèles fortement exprimés (A, B, C, DRB1) et montre qu'une incompatibilité à un allèle faiblement exprimé n'a pas d'impact sur les greffes 8/8, alors que pour les greffes 7/8, une et surtout plus de deux

incompatibilités associées, au niveau des loci faiblement exprimés, sont délétères [6,12].

#### Incompatibilité permissive versus non permissive

Des études fonctionnelles ont montré l'absence d'alloréactivité T dans le cas d'incompatibilités situées hors de la poche à peptides (B\*44:02 vs B\*44:27, DRB1\*14:01 vs 14:54) [3,17-19]. Des études de cohortes de patients ont montré l'absence d'effet péjoratif de certaines incompatibilités: C\*03:03 vs C\*03:04 [3], DRB1\*11:01 vs DRB1\*11:04 [20], DRB1\*14:01 vs DRB1\*14:54 [21], DQB1\*03:01 vs DQB1\*03:02 [22].

À l'opposé, certaines incompatibilités sont à éviter, particulièrement celles impliquant un polymorphisme situé en position 116 de la chaîne alpha des molécules HLA de classe I (dans le site de fixation des peptides) notamment pour les loci HLA-C et HLA-B [23-26].

Des études ont montré qu'une faible expression des molécules HLA-C et DP était associée à une diminution de l'alloréactivité T en greffe de CSH [26-28].

#### Incompatibilité allélique (4 digits) versus antigénique

Plusieurs études montrent qu'il n'y a pas de différence entre les incompatibilités alléliques (typage pris en compte à un niveau de 4 digits) et antigéniques [2,6,15]. D'autres suggèrent d'éviter l'incompatibilité allélique (4 digits) au locus B [1,15]. Certains conseillent de privilégier l'incompatibilité allélique (4 digits) au locus C [5,6] mais l'impact bénéfique dans ces études est vraisemblablement lié à l'effet de l'incompatibilité permissive HLA-C\*03:03/\*03:04 [3] qui est fréquente.

#### Incompatibilité DPB1

Pour les pathologies malignes, la présence d'une incompatibilité HLA-DPB1 dans les greffes 10/10 identiques augmente la GvHD aiguë et diminue la rechute sans impact sur la survie [29,30].

En 2004, le concept de *T-cell epitope* (TCE) a été proposé par l'équipe de K. Fleischhauer [31,32] permettant de classer les gènes *DPB1* en 3 puis 4 groupes (TCE3, TCE4) et de définir des incompatibilités *DPB1* permissives et non permissives. L'analyse de couples greffés avec un donneur 10/10 non apparenté montre une survie globale à 2 ans similaire avec et sans incompatibilité *DPB1*, mais en considérant les incompatibilités permissives versus non permissives selon TCE4, la *transplant related mortality* (TRM), la GVHD aiguë sévère et la mortalité sont augmentées en cas d'incompatibilité non permissive [2,33,34]. Ces résultats ne sont cependant pas validés par d'autres études [34,35].

Pour les greffes 9/10 identiques, la présence d'une incompatibilité *DPB1* non permissive diminue la survie par rapport à un *DPB1* identique ou une incompatibilité permissive [33].

Pour les pathologies non malignes, une compatibilité *DPB1* ou une incompatibilité permissive est associée à une diminution du rejet de greffe et une augmentation de la survie sans maladie, par rapport à une incompatibilité non permissive [36].

### Faut-il prendre en compte le génotypage *KIR* dans le choix du donneur ?

Différentes études ont évalué l'impact des haplotypes *KIR* (A et B) du donneur sur l'incidence de rechute.

Pour les patients atteints de pathologies myéloïdes, la présence d'au moins un haplotype *KIR* du groupe B (composé de plusieurs gènes *KIR* activateurs) chez le donneur semble associée à une diminution de la rechute, en particulier dans les greffes avec incompatibilité *HLA-C* [37,38]. La nature des gènes *KIR* impliqués (motifs B centromériques ou télomériques) [39] reste encore discutée [40-43]. Les études de cohortes prenant en compte les différents modèles d'alloréactivité NK *KIR* (modèle *KIR* ligand, modèle *missing-ligand*, modèle *KIR-KIR*, modèle récepteur-ligand) rapportent des résultats discordants quant à l'impact des gènes *KIR* sur l'incidence de la rechute [44-47]. L'impact des gènes *KIR* sur la réactivation CMV reste également discuté même s'il semble préférable de greffer avec un donneur présentant au moins un haplotype du groupe B pour diminuer le risque de réactivation CMV surtout dans les pathologies myéloïdes [48-50]. Des études génétiques plus homogènes et surtout fonctionnelles évaluant l'expression et la fonction des récepteurs *KIR* sont nécessaires avant d'inclure le génotypage *KIR* dans le choix du donneur.

### Méthodologie

Une analyse bibliographique a été réalisée pour chacune des questions posées. Les résultats concernant des greffes avec donneurs 10/10 (ou 8/8 pour les études américaines), 9/10 (ou 7/8 pour les études américaines) ont été pris en compte et évalués. Les greffes avec unités de sang placentaire ont été exclues. En raison du polymorphisme différent de la population asiatique, les études japonaises ont été revues de façon

indépendante. Les recommandations sont basées sur des études concernant les patients adultes et pédiatriques. Elles sont centrées sur les facteurs influençant la survie globale, la GVHD, la rechute et la TRM. Les études sont de taille très variable et leurs résultats ne sont pas toujours concordants. Les recommandations n'ont été établies que sur les résultats consensuels.

### Recommandations

Ces recommandations ont été établies en éliminant les études japonaises en raison du polymorphisme différent de la population asiatique. Ces recommandations ont été établies essentiellement à partir d'études réalisées avec un conditionnement myélo-ablatif :

- préférer une compatibilité 10/10 à 9/10 pour le donneur non apparenté ;
  - en cas d'incompatibilité 9/10 :
    - préférer l'incompatibilité *DQB1*,
    - pour les loci *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1* : pas de consensus sur le locus incompatible préférentiel, pas de différence entre le niveau allélique 4 digits ou antigénique de l'incompatibilité, préférer les incompatibilités permissives (décrites spécifiquement : *C\*03:03/\*03:04*, *B\*44:02/\*44:27*, *DRB1\*11:01/\*11:04*, *DRB1\*14:01/\*14:54*, *DQB1\*03:01/\*03:02*) et les polymorphismes situés en dehors de la poche de fixation des peptides c'est-à-dire en dehors des exons 2 et 3 pour la classe I et exon 2 pour la classe II, éviter les incompatibilités non permissives décrites (polymorphismes dans la poche d'ancrage notamment en position 116 de la chaîne alpha des molécules *HLA* de classe I), si le receveur est homozygote à un locus : choisir l'incompatibilité dans le sens HvG sur ce locus ;
  - éviter l'effet cumulatif de plus de 2 incompatibilités aux loci *DQB1*, *DRB3/4/5* et *DPB1* ;
  - compatibilité *HLA-DPB1* :
    - pour une pathologie maligne : éviter si possible les incompatibilités non permissives selon TCE4,
    - pour une pathologie non maligne : rechercher la compatibilité *DPB1* ; à défaut, choisir une incompatibilité permissive ;
  - génotype *KIR* : il est encore trop tôt pour donner des recommandations pour le choix du donneur (études hétérogènes).
- Questions résiduelles à explorer :
- ré-analyser l'impact du polymorphisme *HLA* dans les greffes avec conditionnement atténué exclusivement ;
  - ré-analyser l'impact du polymorphisme *HLA* avec un niveau de résolution allélique (6-8 digits) ;
  - identifier les haplotypes *HLA* et évaluer l'impact d'une compatibilité haplotypique ;
  - approfondir la connaissance et l'analyse du niveau d'expression des molécules *HLA* en greffe de CSH ;
  - étudier l'impact des *HLA* non classiques (*HLA-E*, *-G*, *MIC*) ;
  - évaluer l'expression et fonction des récepteurs *KIR*.

**Financement** : la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

**Déclaration de liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang HL, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA mismatch is associated with worse outcomes after unrelated donor reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation: an analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1783-9.
- [2] Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:2596-606.
- [3] Fernandez-Vina MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123:1270-8.
- [4] Horan J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Dehn J, Eapen M, et al. Evaluation of HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation for nonmalignant disorders. *Blood* 2012;120:2918-24.
- [5] Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83.
- [6] Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122:3220-9.
- [7] Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:965-74.
- [8] Caillat-Zucman S, Le Deist F, Haddad E, Gannage M, Dal Cortivo L, Jabado N, et al. Impact of HLA matching on outcome of hematopoietic stem cell transplantation in children with inherited diseases: a single-center comparative analysis of genotypical, haploidentical or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1089-95.
- [9] Souillet G, Rey S, Bertrand Y, Pujol M, Pondarre C, Bourgeot JP, et al. Outcome of unrelated bone marrow donor searches in 174 children resulting in 45 patients transplanted in the HLA-matched and -mismatched situation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:31-43.
- [10] Beatty PG, Anasetti C, Hansen JA, Longton GM, Sanders JE, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from unrelated donors for treatment of hematologic malignancies: effect of mismatching for one HLA locus. *Blood* 1993;81:249-53.
- [11] Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015;125:1189-97.
- [12] Fernandez-Vina MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2013;121:4603-10.
- [13] Chalandon Y, Tiercy JM, Schanz U, Gungor T, Seger R, Halter J, et al. Impact of high-resolution matching in allogeneic unrelated donor stem cell transplantation in Switzerland. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:909-16.
- [14] Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood* 2004;104:1923-30.
- [15] Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:885-92.
- [16] Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004;104:2976-80.
- [17] Bettens F, Schanz U, Tiercy JM. Lack of recognition of HLA class I mismatches outside alpha1/alpha2 domains by CD8+ alloreactive T lymphocytes: the HLA-B44 paradigm. *Tissue Antigens* 2013;81:414-8.
- [18] Bade-Doeding C, Cano P, Huyton T, Badrinath S, Eiz-Vesper B, Hiller O, et al. Mismatches outside exons 2 and 3 do not alter the peptide motif of the allele group B\*44:02P. *Hum Immunol* 2011;72:1039-44.
- [19] Oudshoorn M, Doxiadis II, van den Berg-Loonen PM, Voorter CE, Verduyn W, Claas FH. Functional versus structural matching: can the CTLp test be replaced by HLA allele typing? *Hum Immunol* 2002;63:176-84.
- [20] Passweg JR, Schanz U, Chalandon Y, Gungor T, Baldomero H, Heim D, et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of non immunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1201-5.
- [21] Pasi A, Crocchiolo R, Bontempelli M, Carcassi C, Carella G, Crespiatico L, et al. The conundrum of HLA-DRB1\*14:01/\*14:54 and HLA-DRB3\*02:01/\*02:02 mismatches in unrelated hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:916-22.
- [22] Tiercy JM, Morel C, Freidel AC, Zwahlen F, Gebuhrer L, Betuel H, et al. Selection of unrelated donors for bone marrow transplantation is improved by HLA class II genotyping with oligonucleotide hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:7121-5.
- [23] Ferrara GB, Bacigalupo A, Lamparelli T, Lanino E, Delfino L, Morabito A, et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors: the impact of mismatches with substitutions at position 116 of the human leukocyte antigen class I heavy chain. *Blood* 2001;98:3150-5.
- [24] Pidala J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Askar M, Battiwalla M, et al. Amino acid substitution at peptide-binding pockets of HLA class I molecules increases risk of severe acute GVHD and mortality. *Blood* 2013;122:3651-8.
- [25] Marino SR, Lin S, Maiers M, Haagenson M, Spellman S, Klein JP, et al. Identification by random forest method of HLA class I amino acid substitutions associated with lower survival at day 100 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:217-26.
- [26] Petersdorf EW, Gooley TA, Malkki M, Bacigalupo AP, Cesbron A, Du Toit E, et al. HLA-C expression levels define permissible mismatches in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:3996-4003.
- [27] Petersdorf EW, Malkki M, O'Huigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2015;373:599-609.
- [28] Bettens F, Brunet L, Tiercy JM. High-allelic variability in HLA-C mRNA expression: association with HLA-extended haplotypes. *Genes Immun* 2014;15:176-81.
- [29] Petersdorf EW, Gooley T, Malkki M, Anasetti C, Martin P, Woolfrey A, et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in hematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2001;112:988-94.

- [30] Shaw BE, Gooley T, Madrigal JA, Malkki M, Marsh SG, Petersdorf EW. Clinical importance of HLA-DPB1 in haematopoietic cell transplantation. *Tissue Antigens* 2007;69(Suppl. 1):36-41.
- [31] Zino E, Frumento G, Marktler 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;103:1417-24.
- [32] Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;114:1437-44.
- [33] Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon JD, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012;13:366-74.
- [34] Bettens F, Passweg J, Schanz U, Chalandon Y, Heim D, Gungor T, et al. Impact of HLA-DPB1 haplotypes on outcome of 10/10 matched unrelated hematopoietic stem cell donor transplants depends on MHC-linked microsatellite polymorphisms. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:608-16.
- [35] Gagne K, Loiseau P, Dubois V, Dufosse F, Perrier P, Dormoy A, et al. Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:232-6.
- [36] Fleischhauer K, Locatelli F, Zecca M, Orofino MG, Giardini C, De Stefano P, et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction. *Blood* 2006;107:2984-92.
- [37] Venstrom JM, Pittari G, Gooley TA, Chewning JH, Spellman S, Haagensohn M, et al. HLA-C dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *N Engl J Med* 2012;367:805-16.
- [38] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Marsh SG, et al. Donor killer cell Ig-like receptor B haplotypes, recipient HLA-C1, and HLA-C mismatch enhance the clinical benefit of unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *J Immunol* 2014;192:4592-600.
- [39] Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2009;113:726-32.
- [40] Zhou H, Bao X, Wu X, Tang X, Wang M, Wu D, 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;20:98-105.
- [41] Verheyden S, Schots R, Duquet W, Demanet C. A defined donor activating natural killer cell receptor genotype protects against leukemic relapse after related HLA-identical hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2005;19:1446-51.
- [42] Michaelis SU, Mezger M, Bornhauser M, Trenscher R, Stuhler G, Federmann B, 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;93:1579-86.
- [43] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2010;116:2411-9.
- [44] Miller JS, Cooley S, Parham P, Farag SS, Verneris MR, McQueen KL, et al. Missing KIR ligands are associated with less relapse and increased graft-versus-host disease (GVHD) following unrelated donor allogeneic HCT. *Blood* 2007;109:5058-61.
- [45] Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, Urbani E, Carotti A, Aloisi T, et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 2007;110:433-40.
- [46] Hsu KC, Keever-Taylor CA, Wilton A, Pinto C, Heller G, Arkun K, et al. Improved outcome in HLA-identical sibling hematopoietic stem-cell transplantation for acute myelogenous leukemia predicted by KIR and HLA genotypes. *Blood* 2005;105:4878-84.
- [47] Zhao XY, Chang YJ, Zhao XS, Xu LP, Zhang XH, Liu KY, et al. Recipient expression of ligands for donor inhibitory KIRs enhances NK-cell function to control leukemic relapse after haploidentical transplantation. *Eur J Immunol* 2015;45:2396-408.
- [48] Chen C, Busson M, Rocha V, Appert ML, Lepage V, Dulphy N, 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;38:437-44.
- [49] Behrendt CE, Nakamura R, Forman SJ, Zaia JA. Donor killer immunoglobulin-like receptor genes and reactivation of cytomegalovirus after HLA-matched hematopoietic stem-cell transplantation: HLA-C allotype is an essential cofactor. *Front Immunol* 2013;4:36.
- [50] Mancusi A, Ruggeri L, Urbani E, Pierini A, Masetti MS, Carotti A, et al. Haploidentical hematopoietic transplantation from KIR ligand-mismatched donors with activating KIRs reduces nonrelapse mortality. *Blood* 2015;125:3173-82.