

**ЭКСПРЕССИЯ ТІМ-3 НА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ
МОНОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

Тыринова Т. В. ¹,
Леплина О. Ю. ¹,
Черных Е. Р. ¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск.

TIM-3 EXPRESSION ON MONOCYTE-DERIVED DENDRITIC CELLS

Tyrinova T. V. ^a,
Leplina O. Y. ^a,
Chernykh E. R. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Novosibirsk, 630099, 14 Yadrintsevskaya str.

Резюме

Ингибиторный чекпойнт рецептор TIM-3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule-3), являющийся одним из важнейших рецепторов, регулирующих реакции клеточного иммунитета, был идентифицирован как рецептор негативной регуляции Т-клеток. Исследования последнего времени продемонстрировали, что TIM-3 экспрессируется на клетках врожденного иммунитета, в том числе и на дендритных клетках (ДК), причем даже на более высоком уровне по сравнению с Т-клетками. Значительная часть ДК в зоне опухолевого микроокружения имеет моноцитарное происхождение. У человека моделями для изучения таких ДК *in vitro* являются культуры ДК, генерированные из моноцитов в присутствии ростовых факторов. Настоящее исследование было направлено на изучение экспрессии TIM-3 в IFN α -индуцированных ДК моноцитарного происхождения (ИФН-ДК), а также влияния активации ДК на экспрессию TIM-3. ДК генерировали путем культивирования прилипающей фракции мононуклеарных клеток здоровых доноров в течение 4 суток в присутствии GM-CSF и IFN- α с последующим дозреванием в течение 24 ч с ЛПС. В качестве активационного стимула в культуры интактных ИФН-ДК на этапе созревания совместно с ЛПС добавляли препарат на основе двуцепочечной ДНК человека (dsDNA, 5 мкг/мл). Уровень экспрессии мембранной формы TIM-3 определяли методом проточной цитофлуориметрии, уровень экспрессии мРНК TIM-3 – методом RT-PCR в режиме реального времени с обратной транскрипцией.

Получены данные о том, что интактные ИФН-ДК доноров на высоком уровне экспрессировали мембранную форму TIM-3 (более 70% клеток). Добавление ЛПС в качестве дозревающего стимула снижало почти в два раза экспрессию TIM-3 ($p < 0,05$), не влияя при этом на экспрессию мРНК NAVCR2/TIM-3. Экзогенная dsDNA (совместно с ЛПС) увеличивала более чем в три раза экспрессию мРНК NAVCR2/TIM-3 ($p = 0,05$) на фоне снижения количества TIM-3⁺ДК ($p = 0,003$), что свидетельствует о наличии механизмов, поддерживающих экспрессию данного ингибиторного чекпойнт рецептора в условиях активации ДК.

Дальнейшие исследования регуляции экспрессии TIM-3 дендритными клетками моноцитарного происхождения позволит расширить представления о биологической значимости ингибиторных рецепторов на ДК с точки зрения иммунного ответа, а также в перспективе повысить эффективность уже существующих подходов в лечении опухоли с помощью ИФН-ДК и ингибиторов чек-пойнт молекул.

Ключевые слова: Дендритные клетки; Чекпойнт молекулы; TIM-3; Интерферон α ; Липополисахарид; Двуцепочечная ДНК.

Abstract

The T cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule-3 (TIM-3), an inhibitory checkpoint receptor, has been identified as a crucial regulator of cellular immune responses. TIM-3 has been discovered as a receptor involved in the negative regulation of T cells. Recent studies have demonstrated that TIM-3 is expressed on innate immune cells, including dendritic cells (DCs), even at a higher level than T cells. In the tumor microenvironment, the majority of DCs have a monocytic origin. Models for studying such DCs in vitro are DC cultures generated from monocytes in the presence of growth factors. The present study aimed to investigate the expression of TIM-3 in IFN α -induced monocyte-derived DCs (IFN-DCs) and the impact of DC activation on TIM-3 expression. DCs were obtained by culturing the adherent fraction of mononuclear cells from healthy donors for 4 days in the presence of GM-CSF and IFN- α , followed by LPS addition for 24 hours. Human double-stranded DNA (dsDNA, 5 μ g/ml) was added as an activation stimulus to intact IFN-DCs at the stage of maturation, along with LPS. Expression of the membrane TIM-3 molecule was determined by flow cytometry, and the level of expression of TIM-3 mRNA – by real-time RT-PCR with reverse transcription. Intact donor IFN-DCs expressed the membrane TIM-3 molecule at a high level (more than 70% of cells). The addition of LPS as a maturation stimulus almost halved the expression of TIM-3 (pW<0.05) without affecting the expression of HAVCR2/TIM-3 mRNA. Exogenous dsDNA (along with LPS) increased the expression of HAVCR2/TIM-3 mRNA by more than three times (pW=0.05) with a decrease in the number of TIM-3+DCs (pW=0.003). Our findings indicate the presence of mechanisms that support expression of this inhibitory checkpoint receptor under conditions of DC activation. Further studies of the regulation of TIM-3 expression by monocyte-derived dendritic cells will expand the understanding of the biological significance of inhibitory receptors on DCs from the point of view of the immune response, as well as, in the future, increase the effectiveness of current approaches in cancer immunotherapy using IFN-DCs and inhibitors of checkpoint molecules.

Keywords: Dendritic cells; Checkpoint molecules; TIM-3; Interferon α ; Lipopolysaccharide; Double-stranded DNA.

1 Введение

Среди различных молекул, регулирующих функции иммунных клеток, большое внимание в последние годы привлекают ингибиторные чекпойнт молекулы [7]. При этом блокирование чекпойнт молекул сопровождается выраженной активацией эффекторных Т-клеток, что, в свою очередь, стало основой для разработки нового направления в иммунотерапии злокачественных опухолей [4, 9].

Среди ингибиторных чекпойнт молекул TIM-3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-containing molecule-3) является одним из важнейших рецепторов, регулирующих реакции клеточного иммунитета. Изначально TIM-3 был идентифицирован как рецептор негативной регуляции, экспрессируемый на активированных Th1 клетках [8]. При различных типах солидных опухолей экспрессия TIM-3 в опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах сопряжена с плохим прогнозом и низкой выживаемостью [2].

Исследования последнего времени демонстрируют, что TIM-3 экспрессируется на клетках врожденного иммунитета, в том числе и на дендритных клетках (ДК), причем даже на более высоком уровне по сравнению с Т-клетками [3]. Можно предположить, что TIM-3 на ДК выступает в роли негативного регулятора их функциональной активности и обеспечивает проявление толерогенных свойств ДК. Поскольку ДК играют ключевую роль в запуске антиген-специфического иммунного ответа и индукции эффекторных CD8⁺ Т-клеток, то TIM-3-позитивные ДК могут быть мишенью при терапии ингибиторами чекпойнт молекул, однако это вопрос остается недостаточно исследованным.

Значительная часть ДК в зоне опухолевого микроокружения имеет моноцитарное происхождение. У человека моделями для изучения таких ДК *in vitro* являются культуры ДК, генерированные из моноцитов в присутствии ростовых факторов. Важную роль в дифференцировке моноцитарных ДК играют интерфероны I типа, и прежде всего IFN α , которые обеспечивают генерацию ДК (ИФН-ДК) с выраженной способностью индуцировать антиген-специфический иммунный ответ [5]. Это позволяет рассматривать ИФН-ДК в качестве перспективного подхода в иммунотерапии злокачественных опухолей. Однако для ИФН-ДК отсутствуют данные об экспрессии чекпойнт рецептора TIM-3, который мог бы влиять на дифференцировку и функциональную активность ИФН-ДК. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение экспрессии TIM-3 на IFN α -индуцированных ДК моноцитарного происхождения, а также влияние активации ДК на экспрессию TIM-3.

2 Материалы и методы

В исследование было включено 15 здоровых доноров обоего пола. Все исследования проводили после получения письменного информированного согласия.

ДК генерировали путем культивирования адгезивной к пластику фракции мононуклеарных клеток (МНК), выделенных из периферической

45 крови в градиенте плотности фиколла-урографина ($\rho = 1,077$), в присутствии
46 GM-CSF (Sigma-Aldrich, 40 нг/мл), IFN α (Роферон-А, Roche, Швейцария 1000
47 Ед/мл) и 2,5% сыворотки крови плодов коровы (БиолоТ, Санкт-Петербург)
48 при 37 °С в CO $_2$ -инкубаторе при 5 % CO $_2$ в течение 4 суток. Для индукции
49 созревания на 4ые сутки вносили липополисахарид (ЛПС E.colli 0114: В4, 10
50 мкг/мл) и продолжали культивировать в течение 24 ч. Контрольными
51 культурами являлись интактные ДК без добавления ЛПС (5-суточные
52 культуры). В отдельной серии экспериментов в культуры ДК доноров
53 совместно с ЛПС добавляли препарат на основе двуцепочечной ДНК человека
54 (dsDNA, 5 мкг/мл).

55 Оценку экспрессии мембранной формы TIM-3 на ДК проводили
56 методом проточной цитофлуориметрии (BD FACSCanto™, США) с
57 использованием флуорохром-конъюгированных моноклональных анти-HLA-
58 DR (PerCP; BD PharMingen, США) и анти-TIM-3 (Pe; Biolegend, США)
59 антител. В качестве негативного контроля использовали изотипические
60 антитела, конъюгированные с аналогичными флуорохромами. Процент
61 позитивных клеток, экспрессирующих TIM-3, рассчитывали на 10 000 клеток
62 в регионе HLA-DR-позитивных больших гранулярных лимфоцитов. Уровень
63 экспрессии TIM-3 выражали в интенсивности флуоресценции
64 моноклональных антител, связавшихся с соответствующим антигеном (MFI).

65 Для определения экспрессии мРНК TIM-3 применяли метод
66 полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с обратной
67 транскрипцией (RT-PCR). Праймеры к мРНК гена *HAVCR2/TIM-3* были
68 подобраны с помощью онлайн-ресурса Primer-BLAST и синтезированы
69 фирмой «БИОССЕТ» (Новосибирск). В качестве референсного гена
70 использовали ген «домашнего хозяйства» рибосомального белка P0 *RPLP0*.

71 Последовательности праймеров, использованных при проведении
72 количественных ПЦР в реальном времени (for – прямой праймер, rev –
73 обратный праймер):

74 TIM-3-for 5`- AATTGAACTGGGACCTGCACT - 3`

75 TIM-3-rev 5`- ATGCTTTCACCTCAGCACCC - 3`

76 RPLP0-for 5`- CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC - 3`

77 RPLP0-rev 5`- CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA - 3`

78 Условия реакции включали первоначальную денатурацию (95 °С) и
79 последующие 40 циклов репликации (95 °С 15 сек, 58 °С 30сек, 72 °С 60 сек).
80 Расчет относительной экспрессии гена *HAVCR2/TIM-3* проводили методом
81 сравнения пороговых уровней амплификации ($2^{-\Delta\Delta Ct}$), используя *RPLP0* в
82 качестве нормировочного гена; группой контроля были интактные ДК (ДК $_0$),
83 в которой уровень экспрессии целевого гена *HAVCR2/TIM-3* принимался за 1.

84 Значения порогового цикла (Ct) рассчитывали как среднее значение
85 триплетов каждого образца.

86 $\Delta\Delta Ct(1,2) = (Ct_{HAVCR2/TIM-3} - Ct_{RPLP0})_1 - (Ct_{HAVCR2/TIM-3} - Ct_{RPLP0})_2$,

87 где 1 – стимулированные ДК, 2 – ДК $_0$.

89 Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета
90 программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений
91 интерквартильного диапазона (IQR; LQ – UQ) или в виде средних значений и
92 ошибки средней ($m \pm SE$). Для выявления значимых различий использовали
93 критерий знаков для парных выборок. Различия считали статистически
94 значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

95 3 Результаты и обсуждение

96 Согласно полученным нами данным, в культурах незрелых ИФН-ДК
97 доля TIM-3-позитивных клеток составляла 75,4 % (Me; IQR 39,0-89,7 %) (рис.
98 1А).

99 При добавлении в культуры ДК в качестве дозревающего стимула
100 липополисахарида грам-негативных бактерий (ЛПС *E.coli*) доля TIM-3⁺ ИФН-
101 ДК снижалась почти в два раза ($p_w=0,0006$; $n=8$; рис. 1А). Кроме того, снижался
102 и уровень экспрессии этой молекулы ($p_w=0,059$; рис. 1Б).

103 В то же время анализ экспрессии мРНК показал, что в ответ на
104 добавление ЛПС экспрессия гена *NAVCR2 /TIM-3* практически не изменялась
105 в большинстве случаев. Так, при сравнительном анализе экспрессии мРНК
106 TIM-3 в культурах интактных и ЛПС-стимулированных ИФН-ДК здоровых
107 доноров была проведена оценка значений пороговых циклов (табл. 1).

108 Количество пороговых циклов в образцах интактных ДК было
109 сопоставимо и значимо не отличалось от аналогичных показателей в
110 культурах ЛПС-стимулированных ДК ($p_w=0,21$). Поскольку величина
111 порогового цикла зависит от эффективности амплификации ДНК и обратно
112 коррелирует с исходным количеством копий матрицы, полученные нами
113 результаты могут свидетельствовать о сопоставимом количестве мРНК TIM-3
114 в интактных и ЛПС-стимулированных ИФН-ДК.

115 В отдельной серии экспериментов было изучено влияние активации
116 ИФН-ДК на экспрессию TIM-3. С этой целью в качестве активационного
117 стимула в культуры интактных ИФН-ДК на этапе созревания совместно с ЛПС
118 добавляли экзогенную dsDNA человека. В качестве экзогенной dsDNA
119 использовали зарегистрированный фармакопейный препарат на основе
120 dsDNA человека, представляющий собой смесь фрагментов ДНК, выделенных
121 из плаценты здоровых рожениц, размером от 300 до 6000 п.н., и ранее
122 продемонстрировавший стимулирующее влияние на функциональную
123 активность ИФН-ДК [1, 10].

124 Согласно полученным нами данным (рис.1А), в присутствии dsDNA
125 (ИФН-ДК_{ЛПС+dsDNA}) снижение количества ДК, экспрессирующих мембранную
126 форму TIM-3, было еще более выраженным по сравнению с интактными ИФН-
127 ДК (Me 30,7% vs 75,4%; $p_w=0,003$) и ЛПС-стимулированными ИФН-ДК без
128 добавления dsDNA (ИФН-ДК_{ЛПС}) (Me 30,7% vs 37,8%; $p_w=0,05$). При этом
129 основные различия проявляясь именно в относительном количестве TIM-
130 3⁺ДК, тогда как общий уровень экспрессии TIM-3 в ЛПС-стимулированных

131 ИФН-ДК, культивированных в отсутствии и присутствии dsDNA, был
132 сопоставим (MFI Me 1641 vs 1520; $p_w=0,5$; рис.1Б).

133 Анализ экспрессии мРНК показал, что на фоне снижения мембранной
134 формы TIM-3 экзогенная dsDNA человека (совместно с ЛПС) оказывала
135 выраженный стимулирующий эффект (трехкратное увеличение) на
136 экспрессию гена *HAVCR2/TIM-3* по сравнению с ЛПС-стимулированными
137 ИФН-ДК (Me $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 3,1 vs 1.1; $p_w=0,05$; рис.2). Для расчета относительного
138 уровня экспрессии гена *HAVCR2/TIM-3* в стимулированных ДК был применен
139 метод сравнения пороговых уровней амплификации ($2^{-\Delta\Delta Ct}$). При этом уровень
140 экспрессии этого гена в интактных ИФН-ДК был принят за 1.

141 В целом, можно заключить, что ДК, генерированные в культуре *in vitro*
142 в присутствии IFN α , на высоком уровне экспрессируют на своей мембране
143 TIM-3, уровень которого снижается при добавлении созревающих и
144 активационных стимулов. При этом надо отметить, что среди Т-лимфоцитов,
145 согласно данным литературы, доля TIM-3-позитивных клеток значительно
146 меньше [6]. Согласно полученным нами данным, созревание ИФН-ДК в
147 присутствии ЛПС снижает почти в два раза экспрессию мембранной формы
148 TIM-3, что, по-видимому играет важную роль с точки зрения регуляции
149 иммунного ответа. При этом анализ экспрессии гена *HAVCR2/TIM-3*
150 демонстрирует, что в ответ на добавление ЛПС уровень экспрессии мРНК
151 TIM-3 не изменяется, что может свидетельствовать о сохранении потенциала
152 ДК к продукции TIM-3. В присутствии dsDNA снижение количества ДК,
153 экспрессирующих мембранную форму TIM-3, было еще более выраженным по
154 сравнению с интактными ИФН-ДК (нестимулированными) и ЛПС-
155 стимулированными ИФН-ДК без добавления dsDNA. Характерно, что
156 основные различия проявляясь именно в относительном количестве TIM-
157 3⁺ДК. На фоне снижения экспрессии мембранной TIM-3 на ИФН-ДК
158 экспрессия гена *HAVCR2/TIM-3* в dsDNA-модифицированных ИФН-ДК,
159 наоборот, значимо повышалась. Не исключено, что в условиях активации
160 могут также существовать механизмы, которые поддерживают экспрессию
161 ингибиторного чекпойнт рецептора TIM-3. Однако это предположение
162 требует дополнительных исследований.

163 Как известно, молекула TIM-3 может присутствовать на поверхности
164 клеток, а также секретироваться в виде растворимой формы после шеддинга
165 мембранной формы при участии ряда конвертаз, в том числе ADAM17/TACE
166 [2]. Созревание ДК сопровождается усилением активности ADAM17/TACE
167 [10], что может в свою очередь регулировать экспрессию TIM-3. Учитывая
168 изменения в экспрессии TIM-3 на уровне мРНК и самого белка, не исключено,
169 что в процессе созревания и активации происходит изменение баланса
170 мембранной и растворимой форм TIM-3.

171 Дальнейшие исследования регуляции экспрессии TIM-3 дендритными
172 клетками моноцитарного происхождения позволит расширить представления
173 о биологической значимости ингибиторных рецепторов на ДК с точки зрения
174 иммунного ответа, а также в перспективе повысить эффективность уже

175 существующих подходов в лечении опухоли с помощью ИФН-ДК и
176 ингибиторов чек-пойнт молекул.
177 Работа выполнена при поддержке РФФ (грант № 23-25-00354,
178 <https://rscf.ru/project/23-25-00354/>)

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Значения пороговых циклов для гена *HAVCR2/TIM-3* в ИФН-ДК доноров.

Table 1. Values of threshold cycles for the *HAVCR2/TIM-3* gene in IFN-DC donors.

Анализируемый ген/ Gene		ИФН-ДК ₀ / IFN-DC ₀	ИФН-ДК _{ЛПС} / IFN-DC _{LPS}
<i>HAVCR2 /TIM-3</i>	Me (LQ – UQ)	26,29 (25,97 – 27,55)	26,62 (25,73 – 26,91)
	m ± SE	26,52 ± 0,33	26,47 ± 0,31
<i>RPLP0</i>	Me (LQ – UQ)	11,20 (11,16 – 11,27)	11,23 (11,18 – 11,30)
	m ± SE	11,27 ± 0,08	11,26 ± 0,09

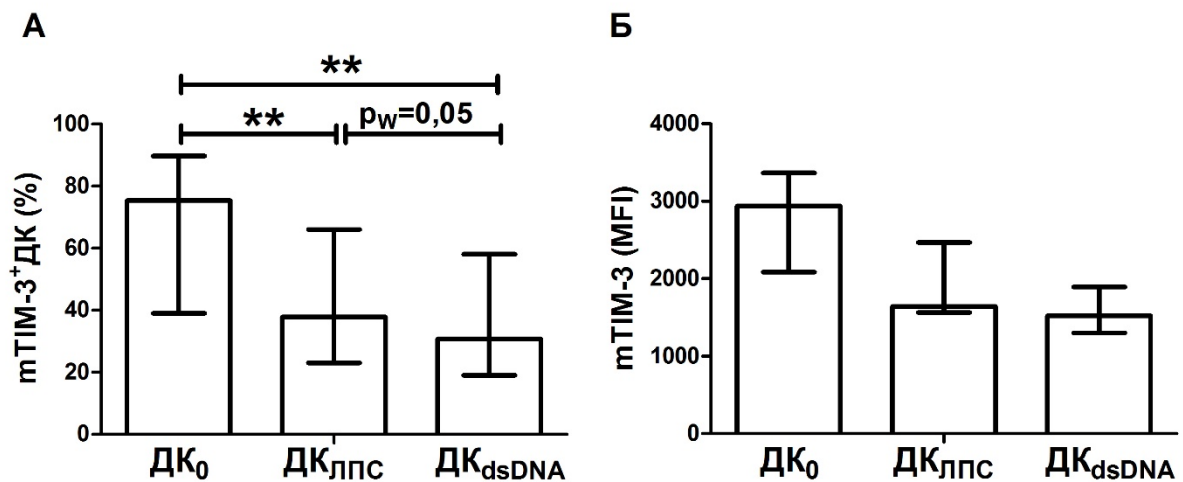
Примечание: в виде медианы (Me), диапазона 25-75% квартильных значений (LQ – UQ) и средних значений (m ± SE) представлены данные о количестве пороговых циклов экспрессии гена *HAVCR2 /TIM-3* и референсного гена *RPLP0* в культурах интактных ИФН-ДК(ИФН-ДК₀) и ЛПС-стимулированных ИФН-ДК (ИФН-ДК_{ЛПС}) здоровых доноров (n=9).

Note: Data on the number of threshold cycles of expression of the *HAVCR2/TIM-3* gene and the reference gene *RPLP0* in cultures of intact IFN-DCs (IFN-DC₀) and LPS-stimulated IFN-DCs (IFN-DC_{LPS}) from healthy donors are presented in the form of median (Me), range of 25-75% quartile values (LQ - UQ) and average values (m ± SE); n=9.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Экспрессия мембранной формы TIM-3 на ИФН-ДК доноров.

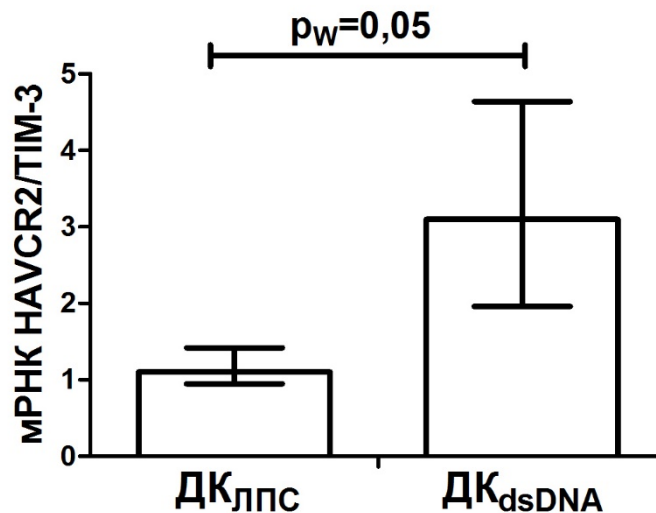
Figure 1. Expression of membrane TIM-3 on donor IFN-DCs.



Данные представлены в виде медианных и диапазона 25-75% значений (Me; IQR) относительно количества TIM-3-позитивных ИФН-ДК (А) и уровня экспрессии TIM-3 на ИФН-ДК (Б). ДК₀ – интактные ИФН-ДК; ДК_{ЛПС} – ЛПС-стимулированные ИФН-ДК; ДК_{dsDNA} – ИФН-ДК, стимулированные ЛПС и dsDNA (5 мкг/мл). ** – значимость различий $p_w < 0,01$. n=6-9 доноров.

Data are presented as median and range 25-75% values (Me; IQR) of the relative number of TIM-3-positive IFN-DCs (A) and the level of TIM-3 expression on IFN-DCs (B). DC₀ – intact IFN-DCs; DC_{LPS} – LPS-stimulated IFN-DCs; DC_{dsDNA} – IFN-DCs stimulated with LPS and dsDNA (5 µg/ml); ** – significance of differences $p_w < 0.01$; n=6-9 donors.

Рисунок 2. Экспрессия мРНК TIM-3 в ИФН-ДК доноров.
Figure 2. Expression of mRNA TIM-3 in donor IFN-DCs.



Представлены медианные (Me) и диапазон 25-75% квартильных значений (LQ – UQ) относительного уровня экспрессии мРНК TIM-3 в ЛПС-стимулированных ИФН-ДК доноров без добавления (ДК_{ЛПС}; n=9) и при добавлении dsDNA (ДК_{dsDNA}; n=5), нормализованного по методу $2^{-\Delta\Delta C_t}$ с референс-геном *RPLP0*.

Data are presented as median and range 25-75% values (Me; IQR) of the expression level of mRNA HAVCR2/TIM-3 in LPS-stimulated donor IFN-DCs without addition (DC_{LPS}; n=9) and with addition of dsDNA (DC_{dsDNA}; n =5), normalized by the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method with the reference gene *RPLP0*.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Тыринова Тамара Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, 630099, ул. Ядринцевская, д.14; телефон: +8(383)228-21-01;

e-mail tyrinova@bk.ru

Tyrinova Tamara Viktorovna – Doctor of Biol. Sciences, leader researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Novosibirsk, 630099, 14 Yadrintsevskaya str.;

telephone: +8(383)228-21-01;

e-mail tyrinova@bk.ru

Блок 2. Информация об авторах

Леплина Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск;

Lepkina Olga Yurievna – Doctor of Med. Sciences, leader researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Novosibirsk;

Черных Елена Рэмовна – д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии;

Chernykh Elena Removna – Doctor of Med. Sciences, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, head of laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Novosibirsk.

Блок 3. Метаданные статьи

ЭКСПРЕССИЯ TIM-3 НА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ МОНОЦИТАРНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ

TIM-3 EXPRESSION ON MONOCYTE-DERIVED DENDRITIC CELLS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

TIM-3 НА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТКАХ

TIM-3 ON DENDRITIC CELLS

Ключевые слова: Дендритные клетки; Чекпойнт молекулы; TIM-3; Интерферон α ; Липополисахарид; Двухцепочечная ДНК.

Keywords: Dendritic cells; Checkpoint molecules; TIM-3; Interferon α ; Lipopolysaccharide; Double-stranded DNA.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

26.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	doi.
1.	Alyamkina E. A., Dolgova E. V., Likhacheva A. S., rogachev V.A., Sebeleva T.E., et al. Exogenous allogenic fragmented double-stranded DNA is internalized into human dendritic cells and enhances their allostimulatory activity. <i>Cell. Immunol.</i> , 2010, Vol. 262, no. 2, p. 120–126.	-	10.1016/J.CELLIMM.2010.01.005
2.	Bailly C., Thuru X., Goossens L., Goossens J.F. Soluble TIM-3 as a biomarker of progression and therapeutic response in cancers and other of human diseases. <i>Biochem. Pharmacol.</i> , 2023, Vol. 209, p. 115445.	-	10.1016/J.BCP.2023.115445
3.	de Mingo Pulido Á., Hänggi K., Celias D.P., Gardner A., Li J., et al. The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake. <i>Immunity</i> , 2021, Vol. 54, p. 1154-1167.	-	10.1016/J.IMMUNI.2021.04.019
4.	Dyck L., Mills K.H.G. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2017, Vol. 47, no. 5, p.765–779.	-	10.1002/eji.201646875

5.	Lapenta C., Santini S.M., Spada M., Donati S., Urbani F., Accapezzato D., et al. IFN- α -conditioned dendritic cells are highly efficient in inducing cross-priming CD8+ T cells against exogenous viral antigens. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 2006, Vol. 36, p. 2046–2060.	-	10.1002/eji.200535579
6.	Liu H., Zhi L., Duan N., Su P. Abnormal expression of Tim-3 antigen on peripheral blood T cells is associated with progressive disease in osteosarcoma patients. <i>FEBS Open Bio</i> , 2016, Vol. 6, no. 8, p. 807-815.	-	10.1002/2211-5463.12079
7.	Liu S., Sun Q., Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoediting therapy. <i>J. Hematol. Oncol.</i> , 2023, Vol. 16, p. 38.	-	10.1186/S13045-023-01430-8
8.	Sánchez-Fueyo A., Tian J., Picarella D., Domenig C., Zheng X.X., et al.. Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance. <i>Nat. Immunol.</i> , 2003, Vol. 4, no. 11, p. 1093-101.	-	10.1038/ni987
9.	Sharma P., Hu-Lieskovan S., Wargo J.A., Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. <i>Cell</i> , 2017, Vol. 168, p. 707–723.	-	10.1016/j.cell.2017.01.017
10.	Tyrinova T., Leplina O., Mishinov S., Tikhonova M., Dolgova E., et al. Defective regulation of membrane TNF α expression in dendritic cells of glioblastoma patients leads to the impairment	-	10.3390/ijms21082898

	of cytotoxic activity against autologous tumor cells. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> , 2020, Vol. 21(8), p. 2898		
--	--	--	--