

**ИММУННЫЙ СТАТУС И ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ HLA-E, HLA-G И
HLA-DR НА КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ У
ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И ПОСЛЕ
АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ
КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК**

Скачков И. П.^{1, 2},
Актанова А. А.^{1, 2},
Денисова В. В.³,
Пашкина Е. А.^{1, 2}

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск.

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск.

³ Клиника иммунопатологии научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск.

**IMMUNE STATUS AND EXPRESSION OF HLA-E, HLA-G AND HLA-DR
MOLECULES ON CONVENTIONAL T-LYMPHOCYTES IN PATIENTS
WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE AND AFTER AUTOLOGOUS
HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

Skachkov I. P. ^{a, b},
Aktanova A. A. ^{a, b},
Denisova V. V. ^c,
Pashkina E. A. ^{a, b}

^a Federal State Budgetary Scientific Institution, “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology” (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

^c Clinic of Immunopathology (CI) of RIFCI, Novosibirsk, Russia.

Резюме

Множественная миелома (ММ) — это неизлечимое заболевание с частым рецидивирующим течением, одним из методов терапии которого является применение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Одним из препятствий для достижения длительной ремиссии является опухолевое микроокружение, иммуносупрессивные эффекты которого реализуются в том числе за счёт неклассических молекул HLA класса Ib — HLA-E и HLA-G. Эти молекулы взаимодействуют с ингибиторными рецепторами (NKG2A/CD94 для HLA-E; ILT2, ILT4, KIR2DL4 для HLA-G) на поверхности NK- и Т-лимфоцитов, блокируя их цитотоксическую активность и способствуя ускользанию опухоли от иммунного надзора. В отличие от них, классическая молекула HLA-DR играет противоположную роль, усиливая противоопухолевый иммунитет через активацию CD4⁺ Т-хелперов. В данной работе, при помощи метода проточной цитометрии, был проведен сравнительный анализ экспрессии молекул HLA-G/E/DR одновременно с исследованием основных популяций иммунокомпетентных клеток (CD4⁺, CD8⁺, NK⁻, NKT-клетки, В-лимфоциты, моноциты), у 10 пациентов с ММ до и после ВХТ с ауто-ТГСК и у 8 здоровых доноров.

Результаты показали, что после терапии у пациентов наблюдалось значительное снижение общего пула Т-лимфоцитов, включая субпопуляции CD8⁺ и CD4⁺HLA-G⁺ ($p < 0.05$), что отражает кумулятивный иммуносупрессивный эффект режима кондиционирования на основе мелфалана. Уменьшение количества CD4⁺HLA-G⁺ клеток, обладающих регуляторными свойствами и способных подавлять иммунный ответ, может свидетельствовать о частичном разрушении опухолевой ниши. При этом парадоксальное увеличение доли CD8⁺ Т-лимфоцитов на фоне общей лимфопении, вероятно, связано с клональной экспансией антиген-специфичных популяций с фенотипом «истощенных» Т-клеток, что требует дальнейшего изучения.

Полученные результаты подчеркивают дуалистическую роль HLA-молекул в патогенезе ММ: HLA-E/G выступают ключевыми медиаторами иммуносупрессии, тогда как HLA-DR потенцирует противоопухолевый ответ. Обнаруженный дисбаланс открывает новые перспективы для дальнейшего изучения роли молекул HLA в рамках опухолевого процесса, что может быть использовано для персонализированной терапии, включая таргетную блокаду рецепторов NKG2A/LILRB1 или молекул HLA Ib и разработку прогностических моделей на основе комплексного анализа HLA-G/E/DR-экспрессии.

Ключевые слова: Множественная миелома, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессия, проточная цитометрия.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is an incurable disease that often recurs after treatment, including high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). One of the circumstances to achieving long-term remission is the tumor microenvironment, the immunosuppressive effects of which are realized due to non-classical HLA class Ib molecules—HLA-E and HLA-G. These molecules interact with inhibitory receptors (NKG2A/CD94 for HLA-E; ILT2, ILT4, KIR2DL4 for HLA-G) on the surface of NK and T lymphocytes, blocking their cytotoxic activity and facilitating tumor evasion from immune surveillance. In contrast, the classical HLA-DR molecule plays an opposite role, enhancing antitumor immunity through the activation of CD4⁺ T-helpers. In this research a comparative analysis of the expression of HLA-G/E/DR molecules and count of among of main populations of immunocompetent cells (CD4⁺, CD8⁺, NK⁻, NKT-cells, B-lymphocytes, monocytes) were performed by flow cytometry method in 10 patients with MM before and after HDC with auto-HSCT and in 8 volunteers. The results showed that after therapy, the patients had a significant decrease of the total CD3⁺ T-lymphocyte, including CD8⁺ and CD4⁺HLA-G⁺ subpopulations ($p < 0.05$), reflecting the cumulative immunosuppressive effect of the melphalan-based conditioning regimen. A decrease in the number of CD4⁺HLA-G⁺ cells, which have regulatory properties and are capable of suppressing the immune response, may indicate partial destruction of the tumor niche. At the same time, a paradoxical increase in the proportion of CD8⁺ T-lymphocytes against the background of general lymphopenia is probably associated with clonal expansion of antigen-specific populations with the phenotype of "exhausted" T-cells, which requires further study.

The results obtained emphasize the dualistic role of HLA molecules in the pathogenesis of MM: HLA-E/G act as key mediators of immunosuppression, while HLA-DR potentiates the antitumor response. The discovered imbalance opens up new prospects for further study of the role of HLA molecules in the tumor process, which can be used for personalized therapy, including targeted blockade of NKG2A/LILRB1 receptors or HLA Ib molecules and the development of prognostic models based on a comprehensive analysis of HLA-G/E/DR expression.

Keywords: Multiple myeloma, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppression, flow cytometry.

1 Введение

HLA-G и HLA-E относятся к семейству Ib класса HLA, которое в отличие от молекул HLA-IA (HLA- A -B и -C) является неклассическим и характеризуется ограниченным полиморфизмом и небольшим количеством аллелей. Неклассические молекулы HLA I играют роль в контроле над эффекторными цитотоксическими клетками, путём связи с ингибиторными рецепторами на их поверхности. Так, молекула HLA-G способна связываться с четырьмя ингибиторными рецепторами, экспрессируемыми иммунными клетками: ILT2 на NK-клетках, Т- и В-лимфоцитах; ILT4 на миелоидных клетках; KIR2DL4 на NK-клетках и Т-лимфоцитах; и CD160 на NK-клетках и Т-лимфоцитах. В свою очередь молекула HLA-E способна связываться с ингибиторным рецептором NKG2A/CD94, к которому имеет сродство в шесть раз выше, чем к активирующему рецептору NKG2C/CD94 [9], влияя тем самым на активность NK- и Т-клеток, экспрессирующих эти рецепторы. В физиологических условиях молекулы HLA-G и HLA-E играют критическую роль в иммунной толерантности, опосредуя защиту полуаллогенного плода от материнских NK-клеток через взаимодействие с ингибиторными рецепторами (LILRB1, NKG2A/CD94). В трансплантологии мембраносвязанная форма HLA-G, взаимодействуя с рецептором KIR2DL4, индуцирует иммуносупрессивный фенотип дендритных клеток, снижая риск отторжения аллотрансплантата [10]. Однако при онкологических патологиях неклассические молекулы HLA Ib становятся инструментом уклонения трансформированных клеток от иммунного надзора: их экспрессия блокирует распознавание и уничтожение злокачественных клеток, способствуя прогрессии заболевания. Особую клиническую значимость представляет выявленный "HLA-G/E-ассоциированный фенотип" при раке молочной железы, характеризующийся 3.5-кратным повышением риска прогрессии (HR=3.52, 95% CI 2.17-5.71) и резистентностью к PD-1-таргетной терапии, демонстрируя наихудший клинический исход [6]. Ещё одним опухолевым заболеванием, в патогенезе которого играют роль нарушения иммунного баланса, связанные с экспрессией молекул HLA-G и HLA-E, является множественная миелома (ММ), которая характеризуется бесконтрольной пролиферацией в костном мозге клона предшественников В-лимфоцитов, которые сохраняют способность к дифференцировке до плазматических клеток и в большинстве случаев продуцируют патологический моноклональный иммуноглобулин или его фрагменты. Заболеваемость ММ насчитывает до 10–15% среди опухолей системы крови. Современные терапевтические подходы, включая применение ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид), а также проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), позволили увеличить медиану общей выживаемости пациентов с множественной миеломой до 5–10 лет. Однако, несмотря на достижение ремиссии у большинства пациентов,

45 прогрессирование заболевания остаётся неизбежным. ВХТ с последующей
46 ауто-ТГСК остается ключевым терапевтическим подходом для пациентов с
47 множественной миеломой (ММ), обеспечивая циторедукцию опухолевой
48 массы за счет деплеции злокачественного клона, а также вызывая
49 «иммунологическую перезагрузку» (immune reset) через индуцированную
50 лимфопению, которая создаёт условия для периферической экспансии зрелых
51 лимфоцитов. [1]. Однако эффективность иммунологической перезагрузки при
52 ауто-ТГСК может варьировать в зависимости от молекулярно-генетического
53 профиля заболевания, особенно при наличии таких прогностически значимых
54 аббераций как транслокация t(4;14), ассоциированная с гиперэкспрессией гена
55 MMSET (WHSC1) и FGFR3 [5], что усиливает пролиферацию и выживаемость
56 опухолевых клонов, а также коррелирует с повышенной экспрессией
57 молекулы HLA-E [13]. приводят к дисрегуляции взаимодействий между
58 неопластическими плазматическими клетками и элементами костномозговой
59 ниши, что способствует формированию иммуносупрессивного
60 микроокружения [11]. В этом процессе ключевую роль играют молекулы
61 HLA-E и HLA-G, которые поддерживают гипоксическое состояние через
62 подавление VEGF-опосредованного ангиогенеза, создают порочный круг
63 опухолевой персистенции за счет HIF-1 α -зависимой регуляции своей
64 экспрессии [7] и обеспечивают селективное преимущество злокачественных
65 клонов через ингибирование цитотоксических NK-клеток, индукцию Treg-
66 лимфоцитов путем трогоцитоза HLA-G с поверхности плазматических клеток,
67 блокаду антиген-презентирующей функции [3]. В то время как неклассические
68 молекулы HLA-G и HLA-E играют ключевую роль в иммуносупрессии через
69 ингибирование врожденного иммунитета, классическая молекула HLA-DR
70 (HLA класса II) выполняет принципиально иную функцию в патогенезе
71 множественной миеломы. В отличие от иммуносупрессивных эффектов HLA-
72 G/E, снижение экспрессии HLA-DR на антиген-презентирующих клетках
73 приводит к нарушению презентации опухолевых антигенов, дефициту
74 активации CD4⁺ Т-хелперов, формированию иммунологически "холодного"
75 микроокружения [2], когда увеличение экспрессии, наоборот, ассоциируется с
76 усилением противоопухолевого иммунного ответа. Так, у пациентов с
77 плоскоклеточным раком гортани высокая экспрессия HLA-DR на опухолевых
78 клетках коррелировала со снижением частоты рецидивов и улучшением
79 общей выживаемости, при этом микроокружение таких опухолей
80 характеризовалось значительной инфильтрацией Т-лимфоцитов [8]. Несмотря
81 на ключевую роль HLA-молекул в иммунном ответе при множественной
82 миеломе, до настоящего времени отсутствовали комплексные исследования,
83 оценивающие координированную экспрессию иммуносупрессивных (HLA-E,
84 HLA-G) и иммунорегуляторных (HLA-DR) молекул на иммунокомпетентных
85 клетках. Настоящая работа впервые предоставляет системный анализ этой
86 триады HLA-маркеров, что в дальнейшем позволит раскрыть их взаимосвязь
87 уклонения опухоли от иммунного надзора и клиническими исходами. Цель
88 настоящей работы — Определение изменений в соотношении субпопуляций

лимфоцитов, в том числе, экспрессирующих HLA-E, HLA-G и HLA-DR, а также основных популяций иммунокомпетентных клеток у пациентов с множественной миеломой после проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2 Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с множественной миеломой (ММ) ($n=10$; средний возраст $62,2 \pm 2,7$ года), которым в период с сентября 2024г. по январь 2025г. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» были выполнены ВХТ и ауто-ТГСК. Критерии включения лиц в исследование: Пациенты мужского и женского пола с диагнозом ММ в возрасте от 18 до 65 лет, заболевание, которых соответствовало II или III клинической стадии по системе Durie–Salmon, а также наличие полной или очень хорошей частичной ремиссии на момент включения в исследование. Контрольную группу составили условно здоровые доноры ($n=8$; средний возраст $44,6 \pm 4,7$ года) после подписания добровольного информирования согласия. Критерии включения участников в контрольную группу: здоровые доноры мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, не имеющие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, онкологических патологий, а также хронических или рецидивирующих вирусных инфекций. Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у пациентов проводили с использованием циклофосфида ($2-4 \text{ г/м}^2$) с последующей инфузией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг/день) в течение 4–5 дней до достижения концентрации $\text{CD34}^+\text{CD45}^+$ клеток в периферической крови (ПК) не менее $10^4/\text{мл}$. Режим кондиционирования включал введение мелфалана в дозе $140-200 \text{ мг/м}^2$, адаптированной с учетом сопутствующих заболеваний. После ауто-ТГСК все пациенты получали поддерживающую терапию бортезомибом или леналидомидом. Забор образцов крови осуществляли после подписания информированного согласия. Оценку субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-E, HLA-G и HLA-DR, а также NK-, NKT-клеток, В-лимфоцитов и моноцитов проводили в образцах периферической крови пациентов в два этапа: до начала кондиционирования (в среднем за 7 дней до ауто-ТГСК) и после процедуры в день выхода из лейкопении (лейкоциты $>1 \times 10^9/\text{л}$, в среднем на 14-й день). Относительное содержание клеточных популяций (CD4^+ , $\text{CD4}^+\text{HLA-E}^+$, $\text{CD4}^+\text{HLA-G}^+$, $\text{CD4}^+\text{HLA-DR}^+$, CD8^+ , $\text{CD8}^+\text{HLA-E}^+$, $\text{CD8}^+\text{HLA-G}^+$, $\text{CD8}^+\text{HLA-DR}^+$, В-клетки, NK/NKT-клетки, моноциты) анализировали методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител: анти-CD19 (APC), анти-CD4 (APC/Cy7), анти-CD45 (PE/Cy7), анти-CD14 (PerCP), анти-CD3 (FITC) + анти-CD16/56 (PE), анти-CD8a (PE/Cy7), анти-HLA-G (PE), анти-HLA-E (PerCP/Cy5,5), анти-HLA-DR (APC) (Biolegend, США). Клетки инкубировали с антителами в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с добавлением 0,5% фетальной бычьей сыворотки (FCS, Hyclone, США). Данные регистрировали

на проточном цитофлуориметре LongCyte™ (модель C3140, Challenbio, Китай) с последующим анализом в программе ModelFlow. Статистическую обработку выполняли в GraphPad Prism 10.4.1 (США) с применением критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й процентиля). Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

3 Результаты и обсуждение

Наши данные демонстрируют снижение пула Т-лимфоцитов, включая CD8+ и CD4+HLA-G+ субпопуляции (рис. 1А–В), у пациентов с ММ после ауто-ТГСК, что отражает кумулятивный иммуносупрессивный эффект высокодозной химиотерапии и кондиционирования мелфаланом. Особый интерес представляет деплеция CD4+HLA-G+ клеток (рис. 1В), которые формируют толерантную нишу для опухоли, являясь регуляторными клетками и в норме экспрессируя LILRB1/2 и TGF- β [14].

Их сокращение может быть не только следствием терапии, но и маркером эффективного разрушения иммуносупрессивного микроокружения, что коррелирует с данными о роли HLA-G в поддержании "иммунологического привилегирования" плазматических клеток [4]. Увеличение доли НК-клеток при одновременном снижении НКТ-популяции (рис. 2А–Б) свидетельствует о переключении иммунного ответа на врожденные механизмы цитотоксичности, характерные для фенотипа "иммунного истощения" при ММ.

При этом парадоксальное увеличение CD8+ Т-клеток (рис. 3А), несмотря на общую лимфопению, может отражать клональную экспансию антиген-специфичных популяций с фенотипом "exhausted T cells", что требует дальнейшего подтверждения. Примечательно, что полученные нами данные о преобладании CD8+ Т-лимфоцитов у пациентов с ММ (рис. 3А) согласуются с современной концепцией хронической антиген-индуцированной Т-клеточной дисфункции [15].

Также у пациентов наблюдается значительно низкое количество В-лимфоцитов по сравнению с группой доноров (рис. 3Б). Обнаруженный нами выраженный дефицит В-лимфоцитов у пациентов с ММ отражает не просто количественное снижение, а фундаментальную перестройку В-клеточного компартмента, поскольку даже спустя четыре месяца после ауто-ТГСК у пациентов наблюдалось низкое количество В-клеток памяти и нормальных плазматических клеток.

4 Заключение

Дисрегуляция иммунного микроокружения при множественной миеломе (ММ) обусловлена динамическим взаимодействием между опухолевыми клетками и компонентами иммунной системы, где молекулы HLA класса Ib (HLA-E, HLA-G) и класса II (HLA-DR) выступают ключевыми иммунорегуляторными элементами. Их дуалистическая роль — подавление эффекторных функций НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов с одной стороны, и потенцирование антиген-презентирующей способности

дендритных клеток — с другой, подчеркивает сложность иммунного ответа при ММ. Детальная характеристика паттернов экспрессии этих молекул на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток не только в периферической крови, но и в костномозговой нише может раскрыть новые аспекты иммуносупрессии и резистентности к терапии. Интеграция данных мультипараметрического проточного цитометрического анализа и транскриптомного анализа позволит не только идентифицировать прогностические биомаркёры, но и разработать персонализированные стратегии, направленные на восстановление иммунного надзора — включая, например, блокаду иммунных чекпоинтов и таргетное редактирование HLA-сигнальных путей.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке от Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023г.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Относительное количество CD3+Т-лимфоцитов (А), CD8+ Т-лимфоцитов (Б), CD4+ HLA-G+ Т-лимфоцитов (В) за 7 дней до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и на 14 день после ауто-ТГСК. Критерий Уилкоксона, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили). * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Figure 1. Relative number of CD3+ T-lymphocytes (A), CD8+ T-lymphocytes (B), CD4+ HLA-G+ T-lymphocytes (C) 7 days before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and on day 14 after auto-HSCT. Wilcoxon test, data are presented as median with interquartile range (25th–75th percentiles). * – statistically significant differences ($p < 0.05$).

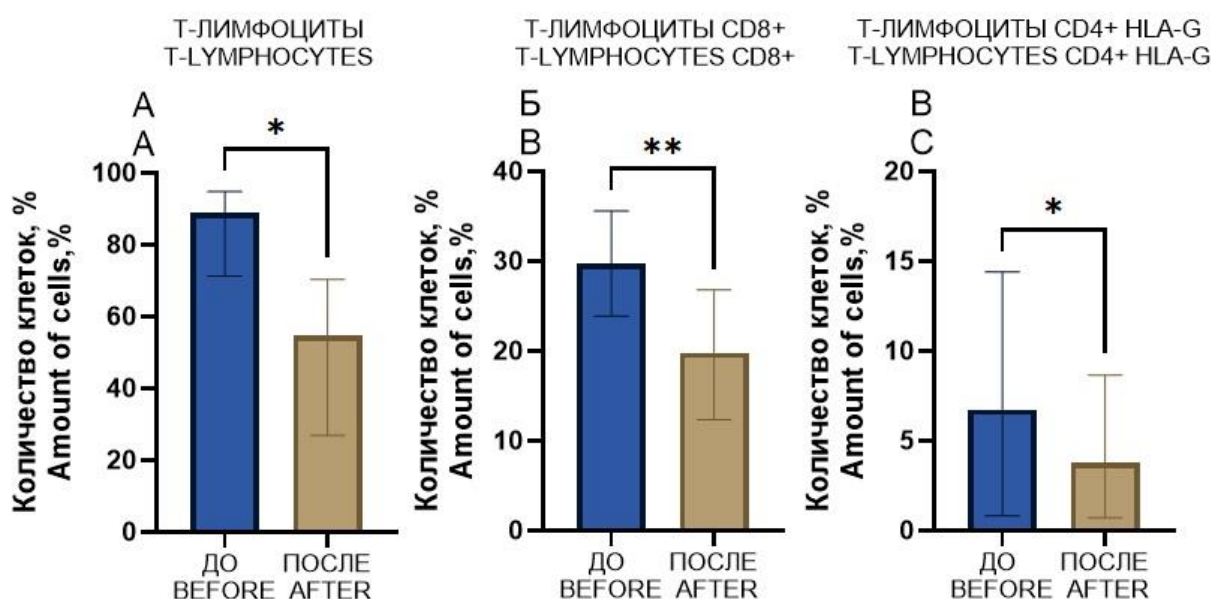


Рисунок 2. Относительное количество НК-клеток (А) и NKT-клеток(Б) у пациентов с множественной миеломой за 7 дней до ауто-ТГСК в сравнение с условно здоровыми донорами. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили), где П – пациенты; Д – доноры. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Figure 2. Relative number of NK cells (A) and NKT cells (B) in patients with multiple myeloma 7 days before auto-HSCT compared to conditionally healthy donors. Mann-Whitney test, data are presented as median with interquartile range (25th–75th percentiles), where P – patients; D – donors. * – statistically significant differences ($p < 0.05$).

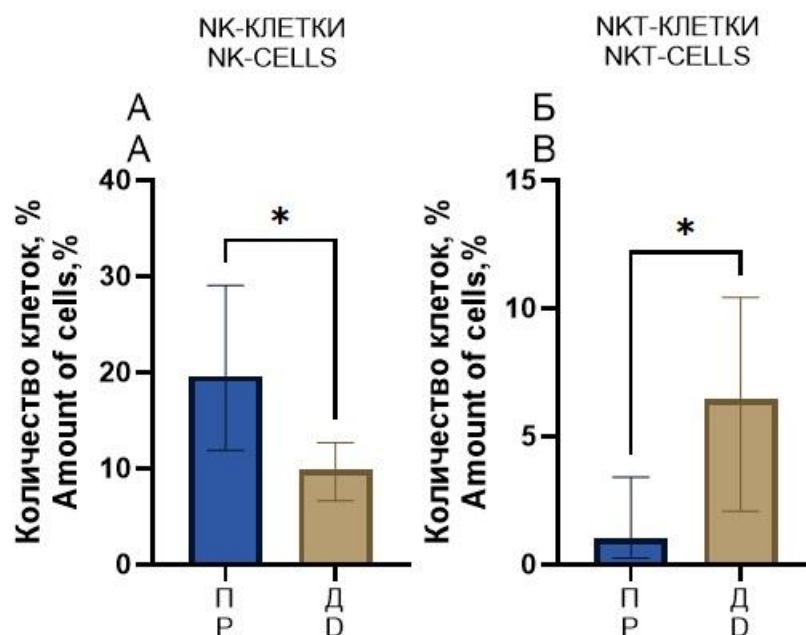
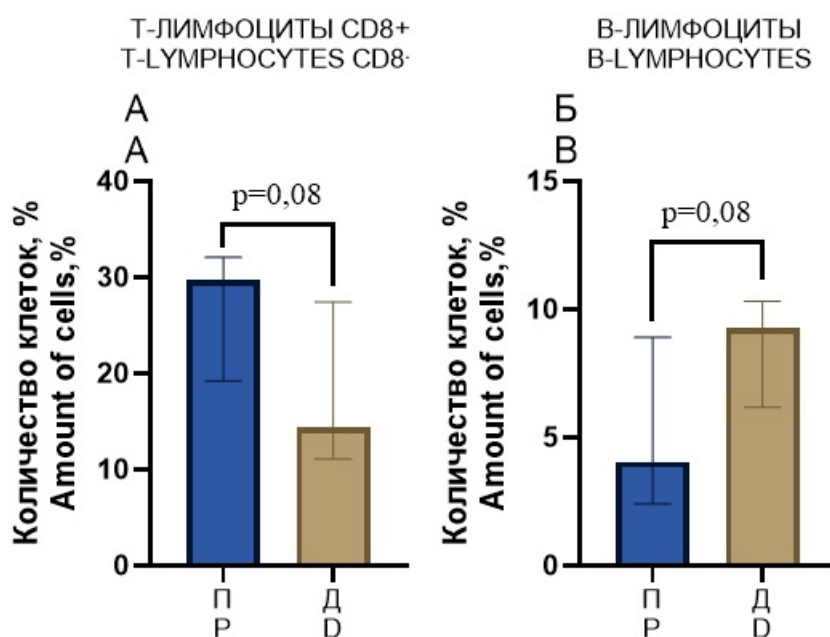


Рисунок 3. Относительное количество CD8+Т-лимфоцитов (А) и В-лимфоцитов (Б) у пациентов с множественной миеломой за 7 дней до ауто-ТГСК в сравнение с условно здоровыми донорами. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили), где П – пациенты; Д – доноры. $p=0,08$ – критерий значимости на уровне тенденции.

Figure 3. Relative number of CD8+ T-lymphocytes (A) and B-lymphocytes (B) in patients with multiple myeloma 7 days before auto-HSCT in comparison with conditionally healthy donors. Mann-Whitney test, data are presented as median with interquartile range (25–75th percentiles), where P – patients; D – donors. $p=0.08$ – significance criterion at the trend level.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Актанова Алина Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ, ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета НГМУ;

адрес: 630099 Россия, Новосибирск, Ядринцевская 14;

телефон: 83832270135;

e-mail: aktanova_al@mail.ru

Aktanova Alina Alexandrovna, junior researcher of the Laboratory of Clinical Immunopathology, Assistant of the Department of Immunology (NSMU);

address: 630099 Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st.,14;

telephone: 83832270135;

e-mail: aktanova_al@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Скачков Иван Павлович, студент НГМУ, лаборант-исследователь лаборатории регуляции иммунного ответа НИИФКИ;

Skachkov Ivan Pavlovich, student of NSMU, junior researcher of the Laboratory of regulation of the immune response;

Денисова Вера Васильевна, к.м.н., зав.отделением гематологии с блоком трансплантологии костного мозга, врач-гематолог;

Denisova Vera Vasilievna, PhD, Head of the Hematology Department with the Bone Marrow Transplantation, Hematologist;

Пашкина Екатерина Александровна, к.б.н., с.н.с., зав.лаб. регуляции иммунного ответа, доцент;

Pashkina Ekaterina Aleksandrovna, PhD, Senior Researcher, Head of the Immune Response Regulation Lab, Associate Professor.

Блок 3. Метаданные статьи

ИММУННЫЙ СТАТУС И ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ HLA-E, HLA-G И HLA-DR НА КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

IMMUNE STATUS AND EXPRESSION OF HLA-E, HLA-G AND HLA-DR MOLECULES ON CONVENTIONAL T-LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE AND AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИС И HLA-G/E/DR У ПАЦИЕНТОВ С ММ
IS, HLA-G/E/DR IN PATIENTS WITH MM

Ключевые слова: Множественная миелома, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессия, проточная цитометрия.

Keywords: Multiple myeloma, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppression, flow cytometry.

Школа Клинической Иммунологии "Сочи-2025".

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 3.

30.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	На английском языке	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1.	Баторов Е. В., Сергеевичева В. В., Аристова Т. А., Сизикова С. А., Ушакова Г. Ю., Гилевич А. В., Шевела Е. Я., Останин А. А., Черных Е. Р. Экспрессия ингибиторных сигнальных молекул PD-1 И TIM-3 Т-лимфоцитами в раннем посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой // Гематология и трансфузиология. – 2021. – №4. – С. 499-511.	Batorov E.V., Sergeevicheva V.V., Aristova T.A., Sizikova S.A., Ushakova G.Y., Gilevich A.V., Shevela E.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Expression of PD-1 and TIM-3 inhibitory checkpoint molecules by T-lymphocytes in early post-transplant period in multiple myeloma patients. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021, Vol. 66, no. 4, pp. 499–511.	http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=420894 [https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-4-499-511]
2.	Accolla R.S., Ramia E., Tedeschi A., Forlani G. CIITA-driven MHC class II expressing tumor cells as antigen presenting cell performers: toward the	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31417570/ [doi: 10.3389/fimmu.2019.01806]

	construction of an optimal anti-tumor vaccine. Front. Immunol. 2019, Vol. 10, 1806.		
3.	Brown R., Kabani K., Favaloro J., Yang S., Ho P.J., Gibson J., Fromm P., Suen H., Woodland N., Nassif N., Hart D., Joshua D. CD86+ or HLA-G+ can be transferred via trogocytosis from myeloma cells to T cells and are associated with poor prognosis. Blood. 2012, Vol. 120, no. 10, pp. 2055-2063.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705596/ [doi: 10.1182/blood-2012-03-416792]
4.	Brown Ross D., Kabani K., Yang S., Aklilu E., Joy P., Gibson J., Joshua D. E. HLA-G and CD86 Expression on Malignant Plasma Cells Convey a Poor Prognosis and Immunoregulate T Cells In Patients with Myeloma. J. Blood, 2010, Vol. 116, no. 21, 983.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19883313/ [doi:10.1182/blood.V116.21.983.983]
5.	Cardona-Benavides I.J., de Ramón C., Gutiérrez N.C. Genetic Abnormalities in Multiple Myeloma: Prognostic and Therapeutic Implications. Cells. 2021, Vol. 10, no. 2, 336.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33562668/ [doi: 10.3390/cells10020336]
6.	de Kruijf E.M., Sajet A., van Nes J.G., Natanov R., Putter H., Smit V.T., Liefers G.J., van den Elsen P.J., van de Velde C.J., Kuppen P.J. HLA-E and HLA-G expression in classical HLA class I-negative tumors is of prognostic value for clinical	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21057081/ [doi: 10.4049/jimmunol.1002629]

	outcome of early breast cancer patients. J Immunol. 2010, Vol. 185, no. 12, pp. 7452-7459.		
7.	Garziera M., Scarabel L., Toffoli G. Hypoxic Modulation of HLA-G Expression through the Metabolic Sensor HIF-1 in Human Cancer Cells., J. Immunol Res. 2017, 2017.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781970/ [doi: 10.1155/2017/4587520]
8.	Heng Y., Zhu X., Wu Q., Lin H., Ding X., Tao L., Lu L. High Expression of Tumor HLA-DR Predicts Better Prognosis and Response to Anti-PD-1 Therapy in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. Transl Oncol. 2023, Vol. 33.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37149969/ [doi: 10.1016/j.tranon.2023.101678]
9.	Kaiser B.K., Pizarro J.C., Kerns J., Strong R.K. Structural basis for NKG2A/CD94 recognition of HLA-E. Proc Natl Acad Sci U.S.A., 2008, Vol. 105, no. 18, pp. 6696-6701.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18448674/ [doi: 10.1073/pnas.0802736105]
10.	Le Maoult J., Rouas-Freiss N., Le Discorde M., Moreau P., Carosella E.D. HLA-G en transplantation d'organes [HLA-G in organ transplantation]. Pathol Biol (Paris), 2004, Vol. 52, no. 2, pp. 97-103. French.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15001239/ [doi: 10.1016/j.patbio.2003.04.006]
11.	Lv J., Sun H., Gong L., Wei X., He Y., Yu Z., Liu L., Yi S., Sui W., Xu Y., Deng S., An G., Yao Z., Qiu L., Hao M. Aberrant metabolic processes	-	https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1077768/full

	promote the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. Front Immunol. 2022, Vol. 13.		[doi: 10.3389/fimmu.2022.1077768]
12.	Mendonça de Pontes R., Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Puig N., Pessoa de Magalhães R.J., Corral-Mateos A., Salgado A.B., García-Sánchez O., Pérez-Morán J., Mateos M.V., Burgos L., Paiva B., Te Marvelde J., van der Velden V.H.J, Aguilar C., Báez A., García-Mateo A., Labrador J., Leoz P., Aguilera-Sanz C., Durie B., van Dongen J.J.M., Maiolino A., Sobral da Costa E., Orfao A. B-Cell Regeneration Profile and Minimal Residual Disease Status in Bone Marrow of Treated Multiple Myeloma Patients. Cancers (Basel). 2021, Vol. 13, no. 7, 1704.	-	https://www.researchgate.net/publication/350619241_B-Cell_Regeneration_Profile_and_Minimal_Residual_Disease_Status_in_Bone_Marrow_of_Treated_Multiple_Myeloma_Patients [doi: 10.3390/cancers13071704]
13.	Ozga M., Zhao Q., Huric L., Miller C., Rosko A., Khan A., Umyarova E., Benson D., Cottini F. Concomitant 1q+ and t(4;14) influences disease characteristics, immune system, and prognosis in double-hit multiple myeloma. Blood Cancer J. 2023, Vol.13, no. 1, 167.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37949844/ [doi: 10.1038/s41408-023-00943-2]
14.	Pankratz S., Bittner S., Herrmann A.M., Schuhmann M.K., Ruck T., Meuth S.G., Wiendl H. Human CD4+ HLA-G+ regulatory T cells are potent	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24744146/ [doi: 10.1096/fj.14-251074]

	suppressors of graft-versus-host disease in vivo. FASEB J. 2014, Vol. 28, no. 8, pp. 435-445.		
15.	Żyłka K., Kubicki T., Gil L., Dytfeld D. T-cell exhaustion in multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2024, Vol, 17, no. 7, pp. 295-312.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38919090/ [doi: 10.1080/17474086.2024.2370552]