 10.46235/1028-7221-17532-EON

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ NKG2 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Скачков И. П. [1],
Актанова А. А. [1, 3],
Денисова В. В. [2],
Ушакова Г. Ю. [2],
Сизикова С. А. [2],
Пашкина Е. А. [1, 3]

[1] Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Новосибирск
[2] Клиника иммунопатологии научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17532-EON

EXPRESSION OF NKG2 RECEPTORS ON CYTOTOXIC LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Skachkov I. P. [a],
Aktanova A. A. [a, c],
Denisova V. V. [b],
Ushakova G. Yu. [b],
Sizikova S. A.[b],
Pashkina E. A. [a, c]

[a] Federal State Budgetary Scientific Institution, “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology” (RIFCI), Novosibirsk, Russia
[b] Clinic of Immunopathology (CI) of RIFCI, Novosibirsk, Russia
[c] Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Резюме

В данном исследовании проведена оценка экспрессии рецепторов семейства NKG2 (NKG2A, NKG2C, NKG2D) на цитотоксических Т-лимфоцитах и NK-клетках периферической крови у пациентов с множественной миеломой (ММ) в сравнении с условно здоровыми донорами. Актуальность работы обусловлена важностью роли оси HLA-E/NKG2 в механизмах иммунного ускользания опухолевых клеток при ММ, а также потенциальной возможностью терапевтического воздействия на соответствующие рецепторные взаимодействия. В данном исследовании мы поставили целью оценить относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, экспрессирующих рецепторы семейства NKG2, при ММ. В исследование были включены 10 пациентов с ММ (II–III стадии по Durie–Salmon, в ремиссии) и 9 условно здоровых доноров. Методом проточной цитометрии определяли относительное содержание субпопуляций NK-клеток (CD16−CD56+, CD16+CD56+, CD16+CD56−) и CD3+CD4− цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих NKG2A, NKG2C и NKG2D. Установлено, что у пациентов с ММ по сравнению с донорами достоверно выше доля NKG2A+ клеток среди зрелых CD16+CD56+ NK-клеток (медиана 23,8% против 7,5%) и среди CD16+CD56− NK-клеток (10,7% против 2,1%). В то же время доля CD3+CD4− цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих активирующий рецептор NKG2C, при ММ была снижена (1,9% против 4,6% у доноров). Относительное содержание клеток, экспрессирующих NKG2D, не различалось между группами ни среди NK-клеток, ни среди Т-лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют об изменении соотношения ингибирующих и активирующих сигналов: повышенной представленности NKG2A в NK-клеточном звене и снижении представленности NKG2C в Т-клеточном звене при ММ. Выявленные особенности могут отражать ограничение функциональной активности эффекторных лимфоцитов и способствовать ускользанию опухолевых клеток от иммунного надзора. Вместе с тем интерпретация результатов требует учёта небольшого объёма выборки и клинической неоднородности ММ. Таким образом, ось HLA-E/NKG2 представляет интерес для дальнейшего изучения иммунопатогенеза гемобластозов и разработки иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление функции эффекторных лимфоцитов.

Ключевые слова: Множественная миелома, NK-клетки, NKG2, чек-поинт молекулы, опухолевое микроокружение, проточная цитометрия.

Abstract

This study assessed the expression of NKG2 family receptors (NKG2A, NKG2C, NKG2D) on cytotoxic T lymphocytes and NK cells from peripheral blood of patients with multiple myeloma (MM) compared to healthy donors. The relevance of this work is due to the important role of the HLA-E/NKG2 axis in the mechanisms of tumor immune evasion in MM, as well as the potential for therapeutic blockade of these receptors. The study included 10 patients with MM (stage II–III according to Durie–Salmon, in remission) and 9 conditionally healthy donors. Flow cytometry was used to determine the relative abundance of NK cell subpopulations (CD16−CD56+, CD16+CD56+, CD16+CD56−) and CD3+CD4− cytotoxic T lymphocytes expressing NKG2A, NKG2C, and NKG2D. It was found that, compared to donors, MM patients had a significantly higher proportion of NKG2A+ cells among mature CD16+CD56+ NK cells (median 23.8% vs. 7.5%) and among CD16+CD56− NK cells (10.7% vs. 2.1%). At the same time, the proportion of CD3+CD4− cytotoxic T lymphocytes expressing the activating receptor NKG2C was reduced in MM (1.9% vs. 4.6% in donors). The relative abundance of cells expressing NKG2D did not differ between groups for either NK cells or T lymphocytes. These data indicate a shift in balance toward predominance of the inhibitory receptor NKG2A in the NK cell compartment and a reduction of the activating receptor NKG2C in the T-cell compartment in multiple myeloma. This may reflect suppression of adaptive cellular immunity and contribute to tumor immune evasion. Thus, the HLA-E/NKG2 axis represents a promising target for further study of the immunopathogenesis of hematologic malignancies and for the development of immunotherapeutic approaches aimed at restoring the function of effector lymphocytes.

Keywords: Multiple myeloma, NK-cells, NKG2, check-point molecules, tumor microenvironment, flow cytometry.

 10.46235/1028-7221-17532-EON

1 Введение

За последние 20 лет наблюдается увеличение темпа роста заболеваемости опухолями крови, которые опережают общую онкологическую заболеваемость в 4,5 раза. Так, одним из наиболее распространённых онкогематологических заболеваний является множественная миелома (ММ), в основе которой лежит злокачественная пролиферация плазматических клеток, инфильтрирующих костный мозг и продуцирующих патологические моноклональные иммуноглобулины (парапротеины). На долю заболевания приходится 10–15% всех злокачественных заболеваний крови у взрослых, что делает ММ вторым по распространённости гемобластозом [15]. Несмотря на существенный прогресс в лечении, у большинства пациентов неизбежно развивается рецидив болезни. Одним из факторов, приводящих к рецидиву заболевания является способность трансформированных клеток в ряде случаев избегать противоопухолевый надзор со стороны иммунной системы. Существенную роль в этом процессе играет опухолевое микроокружение, которое не только поддерживает жизнеспособность раковых клеток, но также выступает индуктором иммуносупрессии, обеспечивая «ускользание» опухоли. Опухолевое микроокружение формируется из элементов, создающих гипоксическую нишу, частью которой являются ассоциированные с опухолью фибробласты, остеобласты, эндотелиоциты, создающие клеточный компартмент. Другим типом клеток, взаимодействие с которыми играет очень важную роль для прогрессирования ММ являются иммунные клетки, включающие цитотоксические Т- и NK. В норме все эти клетки являются важным звеном противоопухолевого иммунитета, участвующим в элиминации злокачественного клона. Однако, функция иммунных клеток, оказавшихся в опухолевой нише, может подавляться под действием супрессорного микроокружения, что обеспечивает дальнейшее прогрессирование заболевания [1].

Одним из механизмов иммунного ускользания опухолевых клеток является гиперэкспрессия молекул, подавляющих функцию эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета. Так, при ММ патогенетически значимую роль в этом процессе, по всей видимости, играет молекула HLA-E, поскольку было обнаружено увеличение её экспрессии злокачественными плазматическими клетками. Кроме того, у пациентов с высоким уровнем HLA-E было продемонстрировано, как увеличение количества CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, экспрессирующих высокие уровни PD-1 и TIGIT [10], так и ассоциация с клинически агрессивным течением заболевания [14].

HLA-E представляет собой неклассическую молекулу MHC I-го класса с ограниченным полиморфизмом, структурно практически идентичную классическим молекулам семейства MHC Ia. Однако, в отличии от классических молекул MHC, основная функция HLA-E заключается в ингибировании NK-зависимого лизиса. Это происходит при взаимодействии со специфичным для HLA-E рецептором CD94/NKG2A посредством

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

представления ограниченного числа пептидов, полученных в норме из лидерных последовательностей MHC I [4]. Взаимодействие HLA-E с NKG2A на NK-клетках приводит к передаче тормозного сигнала через ITIM, а также нарушает образование актина в иммунологическом синапсе, что негативно влияет на их функцию. Вместе с другими ингибирующими рецепторами, такими как KIR, CD94/NKG2A предотвращает реакцию на клетки с нормальной экспрессией молекул HLA-I. Помимо NKG2A молекула HLA-E способна взаимодействовать и с другими членами семейства лектиноподобных рецепторов NKG2, экспрессирующимися NK- и некоторыми Т-клетками. Так, несмотря на преимущественно супрессорную роль, молекула HLA-E способна связываться с активирующим рецептором NKG2C, к которому, тем не менее, имеет сродство в шесть раз ниже, чем к ингибирующему рецептору NKG2A [8]. Интересно, что согласно данным исследований, NKG2C+ NK-клетки демонстрируют свойства адаптивного иммунитета, распознавая различные пептиды цитомегаловирусов, презентируемые молекулой HLA-E, и избирательно пролиферируют при взаимодействии со специфическими пептидами в комплексе с HLA-E. [7]. Другим важным активирующим NK-клетки рецептором является NKG2D, который также может экспрессироваться на цитотоксических Т-лимфоцитах. Лиганды для NKG2D представлены белками аларминами, такими как MICA/B — структурными гомологами HLA I, повышенными в инфицированных, стрессовых и опухолевых клетках [3]. Хотя от 20 до 50% циркулирующих в переферической крови NK-клеток экспрессируют NKG2A/CD94, примечательно, что NKG2A в основном экспрессируется незрелыми CD16-CD56+ NK-клетками, тогда как NKG2C экспрессируется только на поздних стадиях созревания NK-клеток [5]. Несмотря на то, что информация о роли NKG2A при ММ ограничена, эксперименты in vitro показали, что повышенный уровень HLA-E на клетках миеломы может снижать цитотоксическую функцию CD16+CD56^{dim} NKG2A^{low} NK-клеток, при этом, сама доля зрелых NKG2A^{low} NK-клеток возрастала, как в костном мозге, так и в периферической крови у пациентов с ММ [2]. Таким образом, если активация Т-клеток в большей степени зависит от таких молекул как PD-1, LAG-3, то иммунный ответ, опосредуемый NK клетками, зависит от баланса активирующих и ингибирующих NKG рецепторов, которые экспрессия которых во многом зависит от фенотипа.

NK-клетки составляют от 5% до 15% от всех лимфоцитов периферической крови. В зависимости экспрессии CD16 и CD56 выделяют несколько субпопуляций: (1) CD16−CD56+, (2) CD16+CD56+, (3) CD16+CD56-. У здоровых людей популяции (1) и (3) немногочисленны в переферической крови (до 10%) и представляют из себя менее зрелые фенотипы характерные для лимфоузлов. Более зрелые клетки (2) CD16+CD56+ составляют не менее 90% всех циркулирующих NK-клеток крови, являясь, таким образом, основной субпопуляцией. [11]. Цитотоксическая активность зрелых NK-клеток значительно выше, чем у

незрелых фенотипов, и они содержат гораздо больше перфорина, гранзимов и цитолитических гранул. Вместе с тем именно юные фенотипы являются наиболее эффективными продуцентами цитокинов — прежде всего интерферона-γ, который они синтезируют в 20–30 раз активнее, чем зрелые NK-клетки. Так, было описано, что именно немногочисленная популяция CD16−CD56+ NK-клеток проявляла наибольшую активность при ММ по сравнению с CD16-CD56+ клетками [13].

Таким образом, дальнейшее исследование эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета с учётом их фенотипа и экспрессии рецепторов представляет важную задачу при множественной миеломе. В частности, учитывая, что доклинические исследования блокады NKG2A монолизумабом при других злокачественных новообразованиях продемонстрировали терапевтический потенциал, можно предположить значимость оси HLA-E/NKG2A и при множественной миеломе. [12]. В данном исследовании мы поставили целью оценить относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток, экспрессирующих рецепторы семейства NKG2, при множественной миеломе.

2 Материалы и методы

Пациенты

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИФКИ. Пациенты включались в группы после подписания формы информированного добровольного согласия. В исследовании приняли участие 10 пациентов с ММ в возрасте 61,10±6,64 в полной или частичной ремиссии, проходящих лечение в гематологическом отделении с блоком трансплантации костного мозга клиники иммунопатологии «НИИФКИ». Гендерный состав пациентов включал в себя 5 мужчин и 5 женщину. У всех пациентов, которых брали в исследование стадия заболевания соответствовала II или III клинической стадии по системе Durie–Salmon. В ходе лечения пациенты получали стандартные бортезомиб-содержащие протоколы лечения: VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон). Контрольную группу составили условно здоровые доноры (n=9); средний возраст 52,0±7,29 года) после подписания добровольного информирования согласия. Критерии включения участников в контрольную группу: здоровые доноры мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет, не имеющие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, онкологических патологий, а также хронических или рецидивирующих вирусных инфекций.

Цитометрия

В работе использовали МКПК (мононуклеарные клетки периферической крови) пациентов с ММ и условно-здоровых доноров. МКПК были получены стандартным методом в градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл). Затем клетки были окрашены моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромом. Относительное содержание клеточных популяций анализировали методом проточной

цитометрии с использованием панели моноклональных антител: анти-CD3 (BV650), анти-CD4 (PE/Cy7), анти-16 (BV605), анти-56 (BV711), анти-NKG2A (PerCP/Cy5,5), анти-NKG2C (PE), анти-NKG2D (BV421), анти-HLA-E (PerCP/Cy5,5). Фенотипы NK-клеток определяли при помощи маркёров CD3, CD16, CD56. Фенотип клеток анализировали на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай). Анализ проводился с помощью GraphPad Prism 9.3.1, с использованием Манна-Уитни, значение $p<0,05$ считалось минимальным критерием для статистической значимости.

3 Результаты

Нами было получено, что при оценке относительного количества NKG2A+ клеток среди NK клеток доля CD16+CD56+NKG2A+ была большей у пациентов с ММ по сравнению с донорами **(Рис.1 Б)** (медианное значение, равное 23,8% (19,44-29,98) у пациентов vs 7,5% (4,36-13,02) у доноров), также как и доля CD16+CD56-NKG2A+ **(Рис.1 В)** (медианное значение, равное 10,7% (3,6-22,45) у пациентов vs 2,1% (1,13-4,97) у доноров). Между тем, при сравнении доли CD3+CD4-NKG2A+ клеток, были получены различия на уровне тенденции (p=0,5) между группами пациентов с ММ и доноров **(Рис.1 А)**. Результаты демонстрируют увеличение доли CD3+CD4-NKG2A+ при ММ (медианное значение, равное 7,5% (2,39-18,59) у пациентов vs 2,9% (0,52-6,77) у доноров). При оценке относительного числа CD16-CD56+NKG2A статистически значимых различий получено не было **(Рис.1 Г)**.

При оценке относительного количества клеток среди популяций NKG2C NK не было выявлено статистически значимых различий между пациентами с ММ и донорами **(Рис.2 Б, В, Г)**. В то же время, при сравнении доли NKG2C+ цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD4-), были получены различия на между группами пациентов с ММ и доноров **(Рис.2 А)**. Результаты демонстрируют снижение доли CD3+CD4-NKG2C+ при ММ (медианное значение, равное 1,9% (1,12- 3,12) у пациентов vs 4,6% (2,14-15,36) у доноров).

После проведения статистического анализа доли среди NKG2D+ популяций Т-(CD3+CD4-) и NK-клеток **(Рис.3 А, Б, В, Г)** между группами пациентов с ММ и доноров не было выявлено достоверно значимых отличий.

4 Обсуждение

В ходе данного исследования был проведён сравнительный анализ популяций цитотоксических клеток, экспрессирующих различные рецепторы NKG2 у доноров и пациентов с ММ. Согласно литературным данным NKG2A может играть значительную роль при опухолевых патологиях, так его повышенная экспрессия уже была описана ранее, как предиктор неблагоприятного прогноза при ряде опухолей, включая рак печени и головы. При В-клеточных лимфомах и остром миелоидном лейкозе NKG2A также имеет более высокую экспрессию на периферических NK-клетках по сравнению со здоровыми донорами, а экспрессия NKG2A коррелирует с прогрессированием заболевания [6]. Ранее было показано, что NKG2A экспрессируется преимущественно незрелыми CD16-CD56+ NK-клетками, однако при ММ увеличения их относительного содержания выявлено не было,

что позволяет предположить их малосущественный вклад в патогенез заболевания [5]. С другой стороны, увеличение процентного содержания CD16+CD56-NKG2A+ клеток может свидетельствовать о вовлечении NK-клеток в патогенез заболевания начиная с этого этапа дифференцировки. Ранее сообщалось, что при ряде патологических состояний, таких как инфекционные заболевания, возрастает популяция NKG2C+CD8+ Т-лимфоцитов. Примечательно, что возможность активации таких клеток через NKG2C была описана независимо от стимуляции TCR [9]. Следовательно, уменьшение доли NKG2C+ цитотоксических Т-клеток при множественной миеломе можно рассматривать как супрессию адоптивного клеточного иммунитета. Таким образом, у пациентов с ММ наблюдается сдвиг баланса с увеличением доли NKG2A+ в NK-клеточном звене и снижение доли NKG2C+ в Т-клеточном звене. Дальнейшее изучение оси HLA-E/NKG2 может не только прояснить механизмы ускользания опухоли от иммунного надзора, но и указать на потенциальные мишени для иммунотерапии, направленной на восстановление функций эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета.

5 Выводы

Таким образом, у пациентов с множественной миеломой наблюдается изменение доли цитотоксических Т- и NK-клеток, экспрессирующих NKG2 рецепторы по сравнению с донорами. Увеличение доли NKG2A+ CD16+CD56+ и CD16+56- NK-клеток вместе с уменьшением доли NKG2C+ цитотоксических Т-лимфоцитов может говорить об участии данных молекул в патогенезе множественной миеломы. Перспективной задачей остаётся изучение влияния оси HLA-E/NKG2 на иммунопатогенез гемобластозов, включая роль данного сигнального пути в ускользании опухолевых клеток от иммунного надзора и модуляции активности NK-клеток.

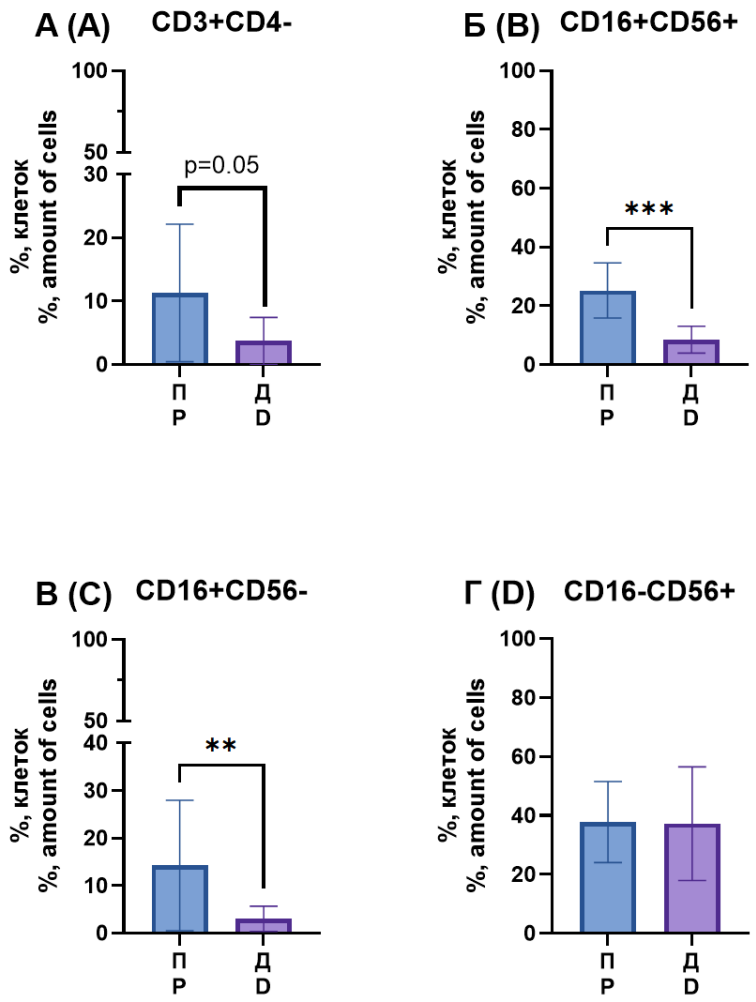
Благодарности

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

 10.46235/1028-7221-17532-EON

РИСУНКИ

Рисунок 1. Относительное количество врождённых лимфоидных клеток (ILC): ILC 1 (А), ILC 2 (Б), ILC 3 (В) среди мононуклеарных клеток переферической крови (МКПК) пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по сравнению с донорами. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили).
* – статистически значимые различия (p <0,05);
** – статистически значимые различия (p <0,005).
Figure 1. Relative number of innate lymphoid cells (ILCs): ILC1 (A), ILC2 (B), ILC3 (C) among peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with non-Hodgkin lymphomas (NHL) compared to donors. Mann–Whitney test, data are presented as median with interquartile range (25th–75th percentiles).
* – statistically significant differences (p <0,05)
** – statistically significant differences (p <0,005).

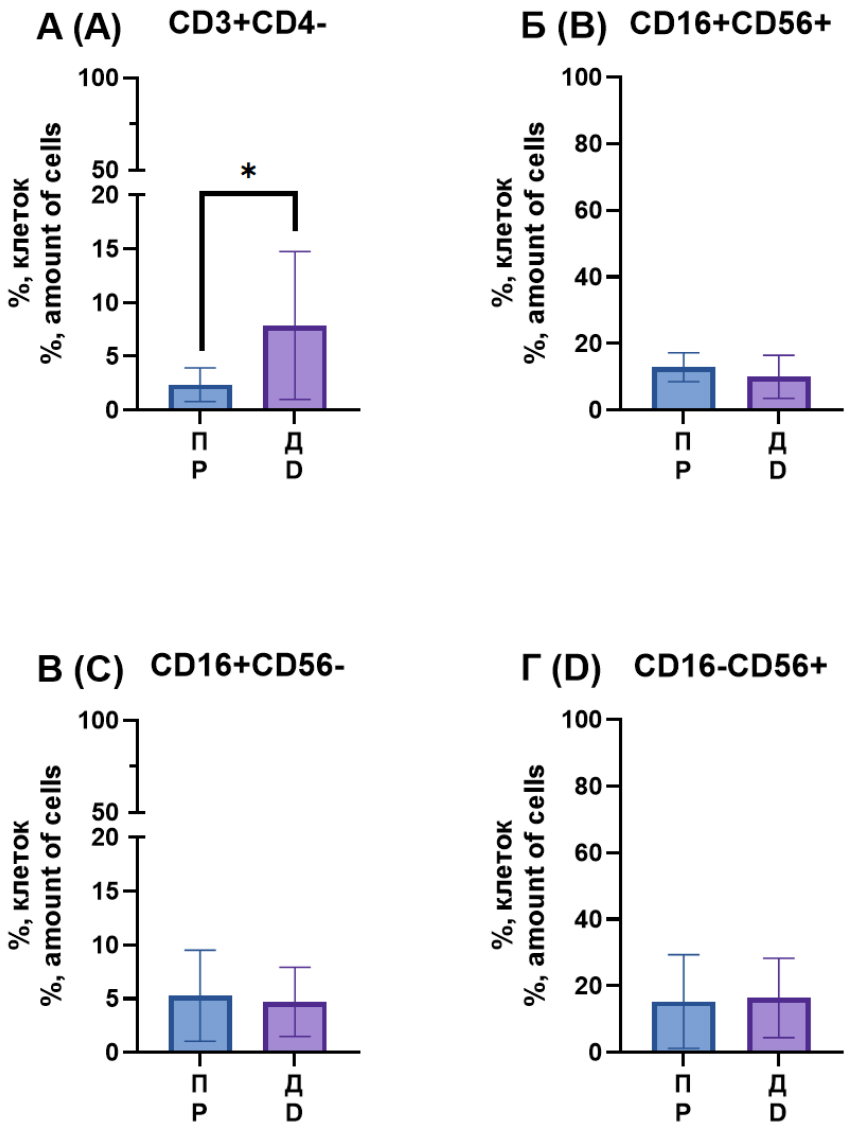


 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17532-EON

Рисунок 2. Относительное количество типов врождённых лимфоидных клеток (ILC): ILC 1 (А), ILC 2 (Б), ILC 3 (В) среди всех врождённых лимфоидных клеток пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по сравнению с донорами. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили).

Figure 2. Relative number of innate lymphoid cell (ILC) types: ILC1 (A), ILC2 (B), ILC3 (C) among all innate lymphoid cells of patients with non-Hodgkin lymphomas (NHL) compared to donors. Mann–Whitney test, data are presented as median with interquartile range (25th–75th percentiles).

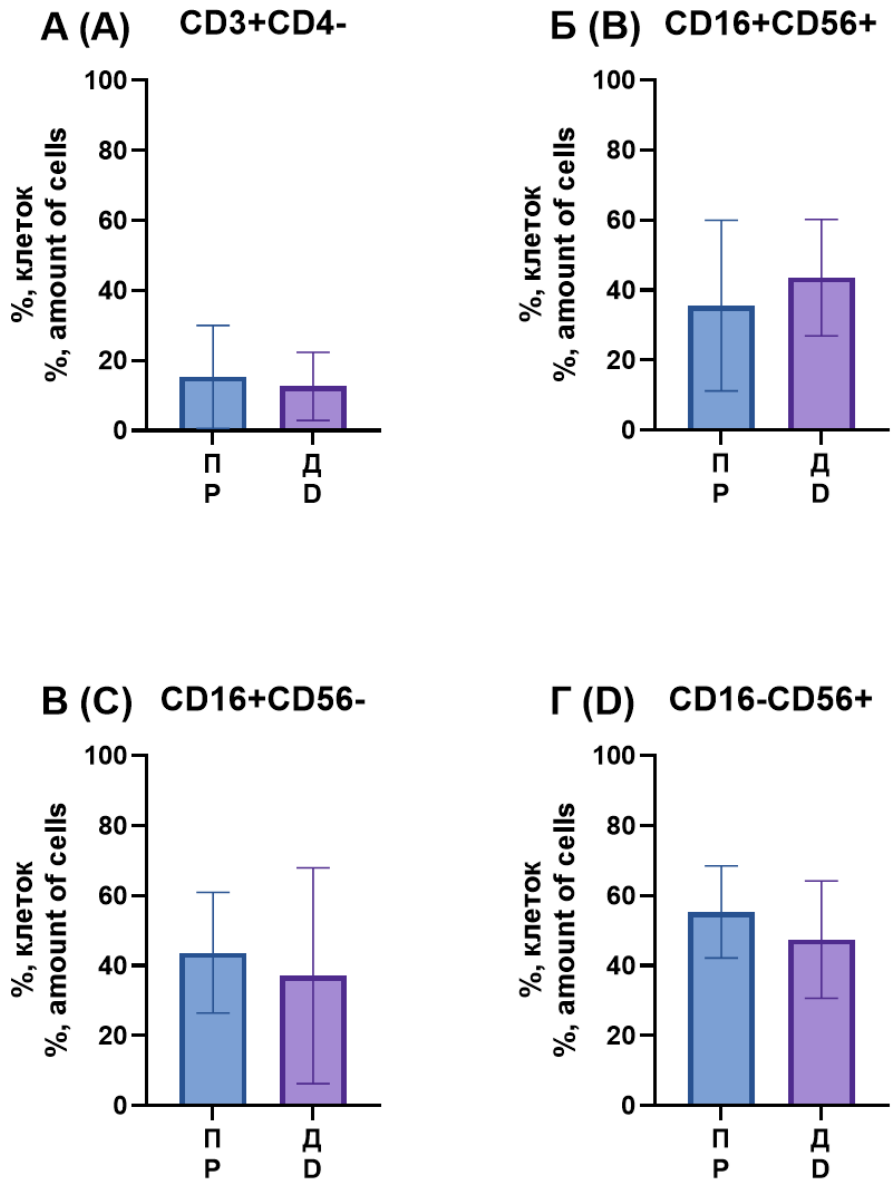


 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17532-EON

Рисунок 3. Относительное количество NK-клеток: CD16+CD56+ (A), CD16+CD56- (Б), CD16-CD56+ (В) среди мононуклеарных клеток переферической крови (МКПК) пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) по сравнению с донорами. Критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25–75-й перцентили).
** – статистически значимые различия (p <0,005).

Figure 3. Relative number of NK cells: CD16+CD56+ (A), CD16+CD56− (B), CD16−CD56+ (C) among peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with non-Hodgkin lymphomas (NHL) compared to donors. Mann–Whitney test, data are presented as median with interquartile range (25th–75th percentiles).
** – statistically significant differences (p <0.005).



 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.46235/1028-7221-17532-EON

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Скачков Иван Павлович, аспирант НИИФКИ., лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ
Адрес: 630099 Россия, Новосибирск, Ядринцевская 14
Телефон: +79235261667
e-mail: ivanskachkov02gmail.com
Skachkov Ivan Pavlovich, postgraduate student at RIFCI, assistant researcher of the Laboratory of Clinical Immunopathology RIFCI
Address: 630099 Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st.,14
telephone: +79235261667
e-mail: ivanskachkov02gmail.com

Блок 2. Информация об авторах
Актанова Алина Александровна[a], младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ, ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета НГМУ
Aktanova Alina Alexandrovna, junior researcher of the Laboratory of Clinical Immunopathology, Assistant of the Department of Immunology (NSMU). E-mail: aktanova_al@mail.ru

Денисова Вера Васильевна, к.м.н., зав.отделением гематологии с блоком трансплантологии костного мозга, врач-гематолог клиники иммунопатологии «НИИФКИ»
Denisova Vera Vasilievna, PhD, Head of the Hematology Department with the Bone Marrow Transplantation, Hematologist at the Clinic of Immunopathology of RIFCI. E-mail: verden@bk.ru

Ушакова Галина Юрьевна, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии с блоком трансплантологии костного мозга клиники иммунопатологии «НИИФКИ»
Ushakova Galina Yurievna, PhD, hematologist at the Hematology Department with Bone Marrow Transplantation Unit at the Clinic of Immunopathology of RIFCI. E-mail: bmt-novosibirsk@mail.ru

Сизикова Светлана Анатольевна, к.м.н., врач-гематолог отделения гематологии с блоком трансплантологии костного мозга клиники иммунопатологии «НИИФКИ»
Sizikova Svetlana Anatolievna, PhD, hematologist at the Hematology Department with Bone Marrow Transplantation Unit at the Clinic of Immunopathology of RIFCI. E-mail: svetlana_sizikova@mail.ru

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Пашкина Екатерина Александровна, к.б.н., с.н.с., зав.лаб. внебюджетной лаборатории регуляции иммунного ответа, доцент
Pashkina Ekaterina Aleksandrovna, PhD, Senior Researcher, Head of the Immune Response Regulation Lab, Associate Professor. E-mail: pashkina.e.a@yandex.ru. ORCID 0000-0002-4912-5512

Блок 3. Метаданные статьи
ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ NKG2 НА ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ
EXPRESSION OF NKG2 RECEPTORS ON CYTOTOXIC LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ЭКСПРЕССИЯ NKG2 ПРИ ММ
NKG2 EXPRESSION IN MULTIPLE MYELOMA

Ключевые слова: Множественная миелома, NK-клетки, NKG2, чек-поинт молекулы, опухолевое микроокружение, проточная цитометрия.
Keywords: Multiple myeloma, NK-cells, NKG2, check-point molecules, tumor microenvironment, flow cytometry.

Школа Клинической Иммунологии «Сочи-2026».
Количество страниц текста – 5,
Количество таблиц – 0,
Количество рисунков – 3.
30.04.2026

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.	Anderson N.M., Simon M.C. The tumor microenvironment. Curr. Biol. 2020, Vol. 30, no. 16, pp. 921-925.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810447/ [doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.]
2.	Barberi C., De Pasquale C., Allegra A., Sidoti Migliore G., Oliveri D., Loiacono F., Innao V., Musolino C., Pende D., Cantoni C., Carrega P., Mingari M.C., Campana S., Ferlazzo G. Myeloma cells induce the accumulation of activated CD94low NK cells by cell-to-cell contacts involving CD56 molecules. Blood Adv. 2020, Vol. 4, no. 10, pp. 2297-2307.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32453840/ [doi: 10.1182/bloodadvances.2019000953.]
3.	Bauer S., Groh V, Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T. Pillars Article: Activation of NK Cells and T Cells by NKG2D, a Receptor for Stress-Inducible MICA. Science. 1999, Vol. 285, pp. 727-729. J Immunol. Vol. 200, no. 7, pp. 2231-2233.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10426993/ [doi: 10.1126/science.285.5428.727]
4.	Braud V.M., Allan D.S., O'Callaghan C.A., Söderström K., D'Andrea A., Ogg G.S., Lazetic S., Young N.T., Bell J.I., Phillips J.H., Lanier L.L., McMichael A.J. HLA-E binds to natural killer cell	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486650/ [doi: 10.1038/35869.]

	receptors CD94/NKG2A, B and C. Nature. 1998, Vol. 391, pp. 795-799.		
5.	Della Chiesa M., Pesce S., Muccio L., Carlomagno S., Sivori S., Moretta A., Marcenaro E. Features of Memory-Like and PD-1(+) Human NK Cell Subsets. Front Immunol. 2016, Vol. 7, art. 351.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683578/ [doi: 10.3389/fimmu.2016.00351.]
6.	Fisher J.G., Doyle A.D.P., Graham L.V., Khakoo S.I., Blunt M.D. Disruption of the NKG2A:HLA-E Immune Checkpoint Axis to Enhance NK Cell Activation against Cancer. Vaccines. 2022, Vol. 10, no. 12, 1993.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36560403/ [doi: 10.3390/vaccines10121993.]
7.	Hammer Q., Rückert T., Borst E.M., Dunst J., Haubner A., Durek P., Heinrich F., Gasparoni G., Babic M., Tomic A., Pietra G., Nienen M., Blau I.W., Hofmann J., Na I.K., Prinz I., Koenecke C., Hemmati P., Babel N., Arnold R., Walter J., Thurley K., Mashreghi M.F., Messerle M., Romagnani C. Peptide-specific recognition of human cytomegalovirus strains controls adaptive natural killer cells. Nat Immunol. 2018, Vol.19, no. 5, pp. 453-463.	-	https://www.nature.com/articles/s41590-018-0082-6 [doi: 10.1038/s41590-018-0082-6.]
8.	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, pp. 6696–6701.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2373352/ [doi: 10.1073/pnas.0802736105.]

9.	Koh J.Y., Kim D.U., Moon B.H., Shin E.C. Human CD8+ T-Cell Populations That Express Natural Killer Receptors. Immune Netw. 2023, Vol. 23, no. 1, e8.	-	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9995994/ [doi: 10.4110/in.2023.23.e8.]
10.	Lagana A., Ruan D.F., Melnekoff D., Leshchenko V., Perumal D., Rahman A., Kim-Schultze S., Song Y., Keats J.J., Yesil J., Auclair D., Madduri D., Richter J., Chari A., Cho J.H., MD, Barlogie B., Jagannath S., Dudley J., Horowitz A., Parekh S. Increased HLA-E Expression Correlates with Early Relapse in Multiple Myeloma. Blood. 2018, Vol. 132, p. 59.	-	https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/59/263197/Increased-HLA-E-Expression-Correlates-with-Early [doi: 10.1182/blood-2018-99-116828.]
11.	Poli A., Michel T., Thérésine M., Andrès E., Hentges F., Zimmer J. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset. Immunology. 2009, Vol. 26, no. 4, pp. 458-65.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19278419/ [doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03027.x.]
12.	Tinker A.V., Hirte H.W., Provencher D., Butler M., Ritter H., Tu D., Azim H.A. Jr, Paralejas P., Grenier N., Hahn S.A., Ramsahai J., Seymour L. Dose-Ranging and Cohort-Expansion Study of Monalizumab (IPH2201) in Patients with Advanced Gynecologic Malignancies: A Trial of the Canadian Cancer Trials Group (CCTG): IND221. Clin Cancer Res. 2019, Vol. 25, no. 20, pp. 6052-6060.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308062/ [doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0298.]

13.	Vulpis E., Stabile H., Soriani A., Fionda C., Petrucci M.T., Mariggio' E., Ricciardi M.R., Cippitelli M., Gismondi A., Santoni A., Zingoni A. Key Role of the CD56lowCD16low Natural Killer Cell Subset in the Recognition and Killing of Multiple Myeloma Cells. Cancers. 2018, Vol. 10, no. 12, 473.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30501078/ [doi: 10.3390/cancers10120473.]
14.	Yang Y., Liu Z., Wang H., Zhang G. HLA-E Binding Peptide as a Potential Therapeutic Candidate for High-Risk Multiple Myeloma. Fron.t Oncol. 2021, Vol. 11, 670673	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178656/ [doi: 10.3389/fonc.2021.670673.]
15.	Zhuge L., Lin X., Fan Z., Jia M., Lin C., Zhu M., Teng H., Chen G. Global, regional and national epidemiological trends of multiple myeloma from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. Front Public Health. 2025, Vol. 13, 1527198.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39931304/ [doi: 10.3389/fpubh.2025.1527198.]