

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОМОТОРОВ ГЕНОВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ IL-10 И TGF- β В КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ В-ЛИМФОЦИТОВ

Уварова А.Н., Устюгова А.С., Жеремян Э.А., Стасевич Е.М.,
Корнеев К.В., Купраш Д.В.

ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва,
Россия

Резюме. В-лимфоциты участвуют в развитии многих заболеваний, в том числе аутоиммунных, онкологических и инфекционных. В отличие от регуляторных Т-лимфоцитов, роль В-лимфоцитов в противовоспалительной регуляции иммунного ответа стала активно изучаться относительно недавно. Цитокины IL-10 и TGF- β являются одними из ключевых секретируемых факторов иммуносупрессии, поэтому изучение особенностей их транскрипционной регуляции в В-клетках представляется актуальной задачей.

Данная работа посвящена функциональной характеристике промоторных областей генов *IL10* и *TGFB1* в иммортализованных В-клеточных линиях, соответствующих разным стадиям развития В-лимфоцитов — Reh и Raji. Для этого мы идентифицировали области потенциальных промоторов генов *IL10* и *TGFB1*, ориентируясь на эпигенетические признаки функциональных регуляторных областей, определяемых биоинформатическими методами анализа данных ChIP-Seq хроматиновых меток в CD19⁺ лимфоцитах. Мы изучили активность выбранных промоторов с помощью репортерного анализа в В-клетках. Дополнительно, мы функционально охарактеризовали однонуклеотидный полиморфизм rs1800469, который расположен в промоторе *TGFB1* и ассоциирован с развитием колоректального рака, хронической обструктивной болезнью легких и риском радиационного фиброза. Активность промоторов *IL10* и *TGFB1* возрастала в модели про-В-клеток Reh и модели более зрелых В-лимфоцитов Raji после стимуляции форболовым эфиром, причем активность обоих промоторов была ниже в клетках линии Raji. Присутствие минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма rs1800469(A) приводило к повышению активности промотора гена *TGFB1* в стимулированной клеточной линии Reh. Более высокая активность промоторов *IL10* и *TGFB1* в клетках острого лимфобластного лейкоза Reh может быть связана с характерным для этой патологии увеличением имму-

Адрес для переписки:

Уварова Аксинья Николаевна
ФГБУН «Институт молекулярной биологии
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.
Тел.: 8 (499) 135-14-05.
E-mail: uvarowww@gmail.com

Address for correspondence:

Aksinya N. Uvarova
Engelhardt Institute of Molecular Biology,
Russian Academy of Sciences
32 Vavilova St
Moscow
119991 Russian Federation
Phones: +7 (499) 135-14-05.
E-mail: uvarowww@gmail.com

Образец цитирования:

А.Н. Уварова, А.С. Устюгова, Э.А. Жеремян,
Е.М. Стасевич, К.В. Корнеев, Д.В. Купраш
«Функциональная характеристика промоторов генов
противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β
в клеточных моделях В-лимфоцитов» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 701–706.
doi: 10.15789/1563-0625-FCO-16940

© Уварова А.Н. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.N. Uvarova, A.S. Ustiugova, E.A. Zheremyan,
E.M. Stasevich, K.V. Korneev, D.V. Kuprash “Functional
characteristics of the gene promoters of anti-inflammatory
cytokines TGF- β and IL-10 in B lymphocyte cell models”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2024, Vol. 26, no. 4, pp. 701–706.
doi: 10.15789/1563-0625-FCO-16940

© Uvarova A.N. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-FCO-16940

носупрессии. Также возможно, что активация про-В-клеток Reh вызывает их дифференцировку в моноцитоподобные клетки, которые под аутокринным воздействием TGF- β и IL-10 могут поляризоваться в M2-макрофаги, продуцирующие противовоспалительные цитокины. M2-макрофаги могут функционировать в качестве опухоль-ассоциированных макрофагов, которые являются важным компонентом опухолевого микроокружения и способствуют развитию колоректального рака. Кроме того, повышенный уровень TGF- β в тканях повышает риски возникновения фиброза и снижает уровень воспаления при хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: регуляция транскрипции, иммуносупрессия, В-лимфоциты, IL-10, TGF- β , SNP

FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE GENE PROMOTERS OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES TGF- β AND IL-10 IN B LYMPHOCYTE CELL MODELS

Uvarova A.N., Ustiugova A.S., Zheremyan E.A., Stasevich E.M., Korneev K.V., Kuprash D.V.

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. B cells play a crucial role in the pathogenesis of various diseases, such as autoimmune disorders, cancers, and infections. Unlike regulatory T cells, the anti-inflammatory capabilities of B cells have only recently garnered attention. Cytokines IL-10 and TGF- β are among the key secreted immunosuppressive factors, therefore studying the characteristics of their transcriptional regulation in B cells appears to be a relevant task. This study focuses on characterizing the promoter regions of *IL10* and *TGFB1* genes in immortalized B cell lines representing different developmental stages — Reh and Raji. To achieve this, we identified potential promoter regions guided by the epigenetic features of functional regulatory regions determined by bioinformatics methods of ChIP-Seq data analysis of chromatin marks in CD19⁺ lymphocytes. We examined the activity of selected promoters using reporter analysis in B cells. Additionally, we studied the impact of a single nucleotide polymorphism rs1800469 in the *TGFB1* promoter, which is associated with the development of colorectal cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and the risk of radiation fibrosis. Our results showed increased promoter activity of *IL10* and *TGFB1* in the Reh pro-B cells compared to the Raji mature B cells upon stimulation. Interestingly, the presence of the minor allele of rs1800469 led to enhanced *TGFB1* promoter activity in the Reh cells. Higher activity of *IL10* and *TGFB1* promoters in acute lymphoblastic leukemia Reh cells may be associated with the increased immunosuppression, which is characteristic of this pathology. It is also possible that activation of pro-B cells Reh induces their differentiation into monocyte-like cells, which can be polarized into alternatively activated (M2) macrophages by autocrine TGF- β and IL-10. M2 macrophages can function as tumor-associated macrophages and contribute to the development of colorectal cancer. Moreover, increased levels of TGF- β in tissues increase the risks of fibrosis and decrease inflammation levels in chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: transcription regulation, immunosuppression, B cells, IL-10, TGF- β , SNP

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда: грант № 22-14-00398 (изучение промотора IL-10), грант № 21-74-00106 (изучение промотора TGF- β).

Введение

В-лимфоциты играют важную роль в регуляции иммунного ответа как в норме, так и при патологических состояниях [3]. Традиционно основной функцией В-клеток считается продукция антител в ответ на чужеродные антигены, однако

также известны иммуносупрессорные свойства В-клеток [13]. Регуляторные В-лимфоциты осуществляют свою иммуносупрессивную функцию за счет продукции провоспалительных цитокинов IL-10, TGF- β , IL-35, гранзима В, а также экспрессии CD39, CD73 и PD-L1, которые ингибируют пролиферацию и продукцию цитокинов эффекторными Т-клетками [14, 15]. В представленной работе мы сфокусировались на функциональной характеристике промоторных областей генов *TGFB1* и *IL10* в В-клеточных линиях Reh и

Raji, в которых была показана экспрессия исследуемых генов, согласно базам данных FANTOM5 human promoterome (<https://fantom.gsc.riken.jp/zenbu/>) и Cancer Cell Line Encyclopedia (<https://sites.broadinstitute.org/ccle/>). По своим характеристикам происходящая из острого лимфобластного лейкоза линия Reh соответствует стадии про-В-клеток, а изолированные из пациента с лимфомой Беркитта клетки Raji представляют собой модель наивных В-лимфоцитов [7].

Материалы и методы

Области промотора *IL10* и *TGFB1* определяли с использованием данных ENCODE, Roadmap визуализированным в геномном браузере UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>), на основании эпигенетических признаков регуляторных областей: пиков ацетилирования лизина 27 гистона H3 (H3K27Ac), моно- и триметилирования лизина 4 гистона H3 (H3K4me1, H3K4me3), а также данных о чувствительности к ДНКазе I и наличию сайтов посадки транскрипционных факторов (ТФ). Оценка активности выбранных промоторов генов *IL10* и *TGFB1*, содержащего альтернативные варианты rs1800469, проводилась с использованием двойного люциферазного теста. Для этого потенциальные промоторные последовательности гена *IL10* (chr1:206772847-206773555; GRCh37/hg19) и *TGFB1* (chr19:41858947-41861101; GRCh37/hg19) были амплифицированы при помощи ПЦР с геномной ДНК с использованием специфических праймеров, содержащих сайты рестрикции. Затем промоторные области были клонированы перед репортерным геном люциферазы Firefly в вектор pGL3-basic (Promega, США). Введение в последовательность промотора минорного А-аллеля rs1800469 осуществилось с использованием ПЦР-направленного мутагенеза с перекрывающимися праймерами. Плазмиды выделяли с помощью набора Plasmid Midiprep (ЗАО «Евроген», Россия) и верифицировали секвенированием по Сэнгеру (ЦКП «Геном», Россия) [12].

Клетки линий Raji и Reh культивировали в среде RPMI 1640 (НПП «ПанЭко», Россия) с добавлением 10% FBS (Corning, США), 2 мМ L-глутамина, 1 мМ пирувата натрия, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (все НПП «ПанЭко», Россия), заменимых аминокислот и 10 мМ HEPES (все Gibco, США). Стимуляцию клеток осуществляли путем добавления в культуральную среду форбол-12-миристан-13-ацетата (1 мкг/мл, РМА; Sigma-Aldrich, США) за 24 ч до трансфекции плазмидами, в качестве контроля активации добавляли фосфатно-солевой буфер (PBS). Трансфекцию клеток проводили с использованием системы для электропора-

ции Neon Transfection System (Thermo Scientific, США). На одну точку брали 2,5 млн клеток, добавляли к ним 5 мкг тестируемых плазмид в сочетании с 0,5 мкг контрольного вектора pRL-CMV (Promega, США), экспрессирующим люциферазу Renilla под сильным CMV-промотором. Клетки подвергали электропорации с параметрами: один импульс напряжением 1300 В и длительностью 30 мс. Через 24 ч после трансфекции клетки лизировали с использованием набора Dual-Luciferase Reporter Assay System (Promega, США) и на люминометре 20/20n (Turner BioSystems, США) измеряли сигнал от люцифераз Firefly и Renilla, согласно протоколу производителя.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (версия 9.0.0. для Windows, GraphPad Software, США; www.graphpad.com). Для определения степени достоверности использовали непарный t-критерий Стьюдента. Данные были получены не менее чем в трех независимых экспериментах и представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистически значимое различие идентифицировали при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы изучили активность промоторов противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF-β (рис. 1А, Б) в immortalized В-клеточных линиях Reh и Raji без и при стандартной активации лимфоцитов с использованием РМА. Для этого, репортерные конструкции с клонированными промоторами *IL10* или *TGFB1* мы трансфицировали клетки Reh и Raji и измеряли активность репортерной люциферазы с помощью двойного репортерного теста. В отсутствие активации выбранные нами промоторные последовательности обладали достаточно низкой эффективностью во всех представленных клеточных линиях (рис. 1В, Г). Активность промоторов *IL10* и *TGFB1* значительно возрастала в обеих РМА-стимулированных В-лимфоцитарных клеточных линиях, при этом активность промотора была ниже в клетках линии Raji (рис. 1В, Г). Дополнительно, мы провели функциональный анализ однонуклеотидного полиморфизма rs1800469(G/A), расположенного в промоторе гена *TGFB1* (рис. 1Б). Минорный аллель rs1800469(A) встречается в Европейской популяции с частотой 0,32, ассоциирован с повышенным риском развития колоректального рака [11] и лучевого фиброза [6], но является протективным в случае хронической обструктивной болезни легких [2]. Для функциональной аннотации полиморфизма rs1800469 мы протестировали активность промотора гена *TGFB1* в зависимости

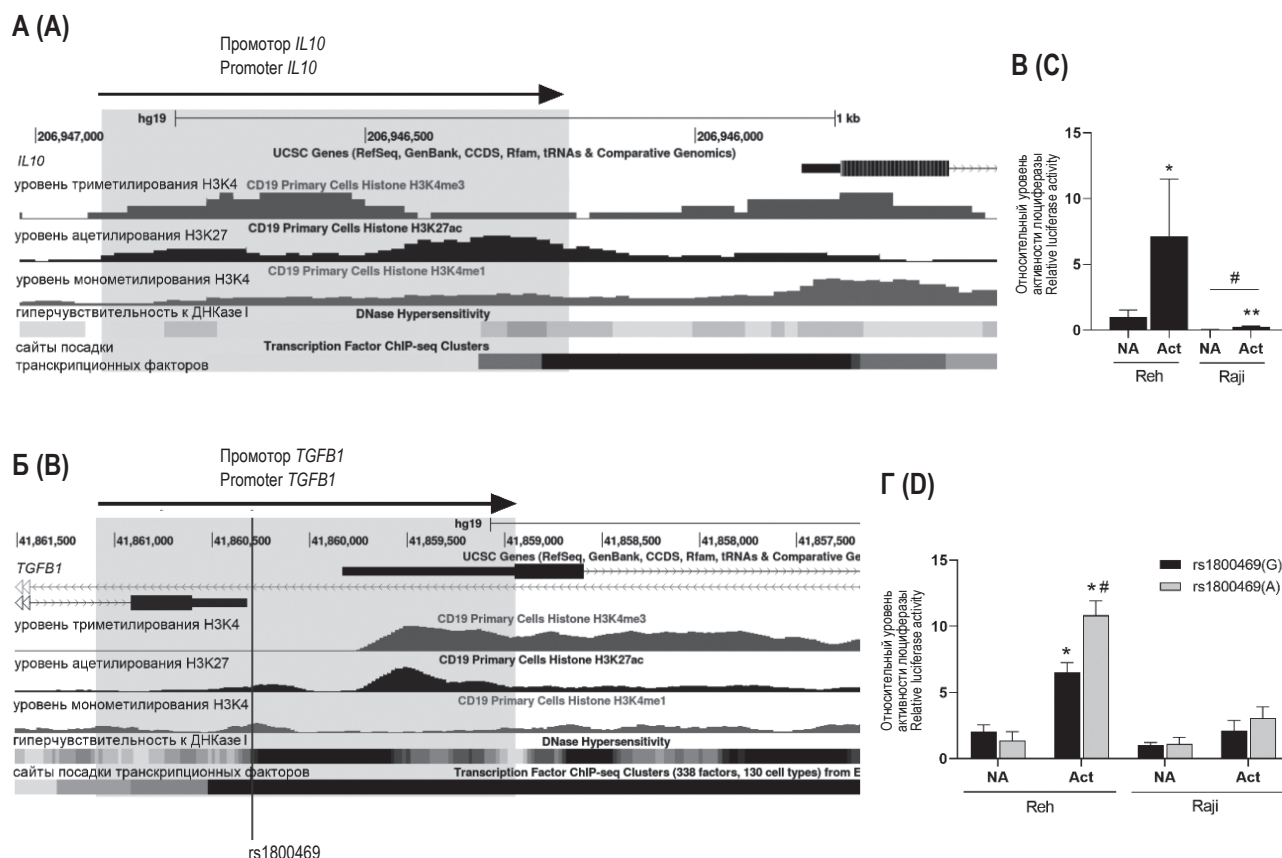


Рисунок 1. Расположение промоторов генов *IL10* (А) и *TGFB1* (Б) относительно эпигенетических меток активного хроматина в первичных В-лимфоцитах согласно данным ENCODE и Roadmap (GRCh37/hg19)

Примечание. Серым обозначены границы промоторов, вертикальной линией – расположение полиморфизма rs1800469.

H3K4me1 – пики монометилирования 4 лизина 3 гистона, H3K4me3 – пики триметилирования 4 лизина 3 гистона, H3K27Ac – пики ацетилирования 27 лизина 3 гистона. Прямоугольниками отмечены кластеры гиперчувствительности к ДНКазе I и сайты связывания транскрипционных факторов.

В – относительная активность промотора гена *IL10* в составе люциферазных репортерных конструкций, трансфицированных в PMA-стимулированные В-клеточные линии Reh и Raji. Относительный сигнал светлячковой люциферазы нормирован на сигнал люциферазы Renilla, а также на сигнал из клеток Reh без активации.

Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SD, $n \geq 3$, ** $p < 0,005$ – достоверная разница между активностью промотора в стимулированных и неактивированных клетках Raji, * $p < 0,05$ – достоверная разница между активностью промотора в стимулированных и неактивированных клетках Reh, # $p < 0,05$ – достоверная разница активности промотора между клеточными линиями (непарный критерий t-Стьюдента). Г – относительная активность промоторов *TGFB1*, содержащих альтернативные варианты rs1800469 в составе люциферазных репортерных конструкций, трансфицированных в Reh и Raji. Относительный сигнал светлячковой люциферазы нормирован на сигнал люциферазы Renilla. Данные представлены в виде средних значений $\pm$ SD, $n \geq 3$. # $p < 0,05$ – достоверная разница между вариантами промотора, содержащего альтернативные аллели rs1800469; * $p < 0,05$ – достоверная разница между активностью промотора в активированных клетках Reh и в остальных точках (непарный критерий t-Стьюдента).

Figure 1. Schematic representation of the *IL10* (A) and *TGFB1* (B) promoters relative to epigenetic marks of active chromatin in primary B-cells based on the ENCODE and Roadmap data (GRCh37/hg19)

Note. Gray marks the putative promoters, the vertical line shows the location of the rs1800469. Histograms indicate the location of histone modifications (H3K4 mono/tri-methylation, H3K27 acetylation). Rectangles mark regulatory elements positions according to ENCODE, DNase I hypersensitivity clusters (DNase I) and transcription factor ChIP-seq (TF clusters). C, relative luciferase activity in Reh and Raji cells transfected with constructs containing *IL10* promoter. All data were normalized to Renilla luciferase internal reference and further normalized to the luciferase activity of Reh cells without activation. Data are presented as mean values $\pm$ SD, $n \geq 3$, ** $p < 0.005$ – significant difference between promoter activity in Raji cells with and without activation, * $p < 0.05$ – significant difference between promoter activity in Reh cells with and without activation, # $p < 0,05$ – significant difference between promoter activity in Reh and Raji cells as calculated by unpaired Student's t-test. D, relative activity of the *TGFB1* promoters with alternative rs1800469 alleles in luciferase reporter constructs transfected into the Reh and Raji cells. All data were normalized to Renilla luciferase internal reference. Data are presented as mean values $\pm$ SD, $n \geq 3$. # $p < 0.05$ – significant difference between variants of the promoter containing alternative alleles of rs1800469; * $p < 0.05$ – significant difference between promoter activity in activated and non-activated cells, as calculated by unpaired Student's t-test.

от представленного аллеля SNP в люциферазном тесте. Люциферазный тест проводился через 24 ч после активации клеток с использованием РМА. Согласно полученным результатам, минорный аллель полиморфизма rs1800469(A) увеличивает активность промотора гена *TGFB1* в клеточной линии Reh (рис. 1Г). Часто аллель-специфическая разница активностей регуляторных элементов генов, содержащих альтернативные варианты SNP, связана с изменением силы связывания функционального транскрипционного фактора. Биоинформатическое приложение ANANASTRA (<https://ananastra.autosome.ru/>), содержащее обширные данные об аллель-специфическом связывании ТФ с полиморфизмами в разных типах клеток, предсказывает более сильное связывание ТФ CTCF при наличии минорного аллеля rs1800469(A) в клетках поджелудочной железы, что косвенно может указывать на участие этого фактора в аллель-специфической активности промотора *TGFB1*.

Общий более высокий уровень активности промоторов *IL10* и *TGFB1* в клетках Reh может объясняться их происхождением из острого лимфобластного лейкоза, для которого характерно увеличение числа регуляторных В-лимфоцитов в крови, способствующих иммуносупрессии за счет секреции противовоспалительных факторов [1]. Другим объяснением наблюдаемого фенотипа может служить возможная дифференцировка Reh в моноцитоподобные клетки при активации [10]. Это согласуется с известным фактом дифференцировки про-В-клеток в моноциты, которые под аутокринным воздействием *TGF-β* и *IL-10* могут поляризоваться в альтернативно-активированные макрофаги (M2), про-

дуцирующих еще большее количество противовоспалительных цитокинов [9]. M2-макрофаги могут функционировать в качестве опухоль-ассоциированных макрофагов, которые являются важным компонентом опухолевого микроокружения и способствуют развитию колоректального рака [8]. Кроме того, повышенный уровень *TGF-β* в тканях повышает риски возникновения фиброза [5] и снижает уровень воспаления при хронической обструктивной болезни легких [4].

Заключение

В настоящей работе показано, что активность промоторов *IL10* и *TGFB1* была значительно выше в стимулированных клетках линии Reh, что может объясняться их происхождением из острого лимфобластного лейкоза, для которого характерно увеличение числа регуляторных В-лимфоцитов в крови, способствующих иммуносупрессии за счет секреции противовоспалительных факторов. С другой стороны, такой фенотип может быть вызван их дифференцировкой в моноцитоподобные клетки. Это согласуется с известным фактом дифференцировки про-В-клеток в моноциты, которые под аутокринным воздействием *TGF-β* и *IL-10* могут поляризоваться в альтернативно-активированные макрофаги, активно продуцирующие противовоспалительные цитокины. Присутствие минорного аллеля однонуклеотидного полиморфизма rs1800469(A), который ассоциирован с повышенным риском развития колоректального рака и лучевого фиброза и снижением воспаления при хронической обструктивной болезни легких, увеличивает активность промотора гена *TGFB1* в клеточной линии Reh.

Список литературы / References

1. Brum da Silva Nunes V., Kehl Dias C., Nathali Scholl J., Nedel Sant'Ana A., de Fraga Dias A., Granero Farias M., Alegretti A.P., Sosnoski M., Esteves Daudt L., Bohns Michalowski M., Oliveira Battastini A.M. Lymphocytes from B-acute lymphoblastic leukemia patients present differential regulation of the adenosinergic axis depending on risk stratification. *Discov. Oncol.*, 2022, Vol. 13, no. 1, 143. doi: 10.1007/s12672-022-00602-1.
2. Celedon J.C., Lange C., Raby B.A., Litonjua A.A., Palmer L.J., DeMeo D.L., Reilly J.J., Kwiatkowski D.J., Chapman H.A., Laird N., Sylvia J.S. The transforming growth factor-β1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum. Mol. Genet.*, 2004, Vol. 13, no. 15, pp. 1649-1656.
3. Chekol Abebe E., Asmamaw Dejenie T., Mengie Ayele T., Dagnew Baye N., Agegnehu Teshome A., Tilahun Muche Z. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review. *J. Inflamm. Res.*, 2021, Vol. 14, pp. 75-84.
4. Di Stefano A., Sangiorgi C., Gnemmi I., Casolari P., Brun P., Ricciardolo F.L., Contoli M., Papi A., Maniscalco P., Ruggeri P., Girbino G. TGF-β signaling pathways in different compartments of the lower airways of patients with stable COPD. *Chest*, 2018, Vol. 153, no. 4, pp. 851-862.
5. Frangogiannis, N.G., Transforming growth factor-β in tissue fibrosis. *J. Exp. Med.*, 2020, Vol. 217, no. 3, e20190103. doi: 10.1084/jem.20190103.
6. Grossberg A.J., Lei X., Xu T., Shaitelman S.F., Hoffman K.E., Bloom E.S., Stauder M.C., Tereffe W., Schlembach P.J., Woodward W.A., Buchholz T.A. Association of transforming growth factor β polymorphism C-509T with radiation-induced fibrosis among patients with early-stage breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.*, 2018, Vol. 4, no. 12, pp. 1751-1757.

7. Hartmann T.N., Leick M., Ewers S., Diefenbacher A., Schraufstatter I., Honczarenko M., Burger M. Human B cells express the orphan chemokine receptor CCR4-1 in a maturation-stage-dependent and CCR4-1 modulated manner. *Immunology*, 2008, Vol. 125 no. 2, pp. 252-262.
8. Hou S., Zhao Y., Chen J., Lin Y., Qi X. Tumor-associated macrophages in colorectal cancer metastasis: molecular insights and translational perspectives. *J. Transl. Med.*, 2024, Vol. 22, no. 1, 62. doi: org/ 10.1186/s12967-024-04856-x.
9. Li M., Jiang P., Wei S., Wang J., Li, C., The role of macrophages-mediated communications among cell compositions of tumor microenvironment in cancer progression. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1113312. doi: 10.3389/fimmu.2023.1113312.
10. Patel B., Mohammad R.M., Blaustein J., Al-Katib A. Induced expression of a monocytoid B lymphocyte antigen phenotype on the REH cell line. *Am. J. Hematol.*, 1990, Vol. 33, no. 3, pp. 153-159.
11. Stanilova S., Stanilov N., Julianov A., Manolova I., Miteva L. Transforming growth factor- β 1 gene promoter-509C/T polymorphism in association with expression affects colorectal cancer development and depends on gender. *PloS One*, 2018, Vol. 13, no. 8, e0201775. doi: 10.1371/journal.pone.0201775.
12. Uvarova A.N., Stasevich E.M., Ustiugova A.S., Mitkin N.A., Zheremyan E.A., Sheetikov S.A., Zornikova K.V., Bogolyubova A.V., Rubtsov M.A., Kulakovskiy I.V., Kuprash, D.V. rs71327024 Associated with COVID-19 hospitalization reduces CXCR6 promoter activity in Human CD4⁺ T cells via disruption of c-myc binding. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 18, 13790. doi: 10.3390/ijms241813790.
13. Zheremyan E.A., Ustiugova A.S., Karamushka N.M., Uvarova A.N., Stasevich E.M., Bogolyubova A.V., Kuprash D.V., Korneev K.V. Breg-mediated immunoregulation in the skin. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, Vol. 25, no. 1, 583. doi: 10.3390/ijms25010583.
14. Zheremyan E.A., Ustiugova A.S., Uvarova A.N., Karamushka N.M., Stasevich E.M., Gogoleva V.S., Bogolyubova A.V., Mitkin N.A., Kuprash D.V., Korneev, K.V. Differentially activated B cells develop regulatory phenotype and show varying immunosuppressive features: a comparative study. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1178445. doi: 10.3389/fimmu.2023.1178445.
15. Zheremyan E.A., Ustiugova A.S., Radko A.I., Stasevich E.M., Uvarova A.N., Mitkin N.A., Kuprash D.V., Korneev K.V. Novel potential mechanisms of regulatory B cell-mediated immunosuppression. *Biochemistry (Moscow)*, 2023, Vol. 88, no. 1, pp. 13-21.

Авторы:

Уварова А.Н. — к.б.н., младший научный сотрудник центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Устиугова А.С. — старший лаборант центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Жеремян Э.А. — старший лаборант лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Стасевич Е.М. — младший научный сотрудник центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Корнеев К.В. — к.б.н., старший научный сотрудник центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Купраш Д.В. — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, руководитель центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Uvarova A.N., PhD (Biology), Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Ustiugova A.S., Senior Laboratory Assistant, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Zheremyan E.A., Senior Laboratory Assistant, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Stasevich E.M., Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Korneev K.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Kuprash D.V., PhD, MD (Biology), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate and Head of the Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 04.04.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 17.04.2024

Received 04.04.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 17.04.2024