

ПОВЫШЕННЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ОТВЕТ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ CD57⁺NKG2C⁺NK-КЛЕТОК, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ NKG2A

Алексеева Н.А., Вавилова Ю.Д., Коваленко Е.И.

ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. При инфекции цитомегаловируса (HCMV) в периферической крови увеличивается содержание так называемых адаптивных NK-клеток с фенотипом CD57⁺NKG2C⁺, способных при повторной встрече с антигеном проявлять специализированную функциональную активность, направленную на контроль инфекции. Кроме того, адаптивные NK-клетки характеризуются противоопухолевым цитотоксическим действием и высокой продолжительностью жизни. В связи с этим, HCMV-специфичные адаптивные NK-клетки представляют интерес в качестве терапевтического агента. Специфичность адаптивных NK-клеток к HCMV определяется в первую очередь распознаванием вирусных пептидов, представленных неклассической молекулой гистосовместимости первого класса HLA-E, активирующим рецептором NKG2C. Однако, будучи высоко дифференцированными, адаптивные CD57⁺NKG2C⁺ клетки, как правило, хуже пролиферируют в ответ на растворимые стимулы по сравнению с менее дифференцированными NK-клетками, вследствие чего затруднено их накопление *in vitro*. Помимо активирующего рецептора NKG2C, адаптивные NK-клетки экспрессируют рецепторы семейства KIR, но большей частью не экспрессируют ингибирующий рецептор NKG2A, также способный распознавать молекулу HLA-E, презентующую пептид HCMV. Несмотря на то, что в целом в субпопуляции NK-клеток с фенотипом CD57⁺NKG2C⁺ HCMV-серопозитивных доноров уровень экспрессии NKG2A сильно снижен, у ряда индивидов в этой фракции наблюдалась значительная доля NKG2A-позитивных клеток. На примере индивида с высокой долей NKG2A⁺ в популяции NK-клеток CD57⁺NKG2C⁺ и высоким титром антител к HCMV мы показали, что при стимуляции IL-2 в сочетании с фидерными клетками K562-mb1121 NK-клетки субпопуляции CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ проявляют повышенную пролиферативную активность в сравнении с CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁻, а также обладают более высоким уровнем экспрессии адаптерной молекулы FcεRIγ, принимающей участие в сигнальной трансдукции активирующих рецепторов NKp30, NKp46 и CD16. Таким образом, NKG2A-позитивные CD57⁺NKG2C⁺ клетки могут быть потенциальными предшественниками адаптивных NK-клеток и обеспечивать их накопление при инфекции HCMV. При этом оба рецептора, и ингибирующий NKG2A, и активирующий NKG2C, участвуют в регуляции

Адрес для переписки:

Коваленко Елена Ивановна
ФГБУН «Институт биоорганической химии
имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук
117997, Россия, Москва, ГСП-7,
ул. Миклухо-Маклая, 16/10.
E-mail: lenkovaen@mail.ru

Address for correspondence:

Elena I. Kovalenko
Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry,
Russian Academy of Sciences
16/10 Miklukho-Maklay St
Moscow
117997 Russian Federation
E-mail: lenkovaen@mail.ru

Образец цитирования:

Н.А. Алексеева, Ю.Д. Вавилова, Е.И. Коваленко
«Повышенный пролиферативный ответ
высокодифференцированных CD57⁺NKG2C⁺NK-
клеток, экспрессирующих NKG2A» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 891-896.
doi: 10.15789/1563-0625-IPR-16778

© Алексеева Н.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.A. Alekseeva, Yu.D. Vavilova, E.I. Kovalenko
“Increased proliferative response of highly differentiated
CD57⁺NKG2C⁺NK cells expressing NKG2A”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 5, pp. 891-896.
doi: 10.15789/1563-0625-IPR-16778

© Alekseeva N.A. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IPR-16778

НК-клеточного ответа на инфекцию HCMV. Полученные в этой работе данные позволяют углубить знания в области дифференцировки HCMV⁺ специфичных НК-клеток, а также расширить ряд подходов к накоплению высокоцитотоксичных адаптивноподобных НК-клеточных эффекторов *in vitro*.

Ключевые слова: НК-клетки, рецептор NKG2A, CD57⁺NKG2C⁺НК-клетки, пролиферативный ответ, адаптивные НК-клетки, ЦМВ

INCREASED PROLIFERATIVE RESPONSE OF HIGHLY DIFFERENTIATED CD57⁺NKG2C⁺NK CELLS EXPRESSING NKG2A

Alekseeva N.A., Vavilova Yu.D., Kovalenko E.I.

Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. During infection with cytomegalovirus (HCMV), the content of so-called adaptive NK cells with the CD57⁺NKG2C⁺ phenotype increases in the peripheral blood, capable of exhibiting specialized functional activity aimed at controlling the infection upon repeated encounter with the antigen. In addition, adaptive NK cells are characterized by antitumor cytotoxic effects and long lifespan. In this regard, HCMV⁺ specific adaptive NK cells are of interest as a therapeutic agent. The specificity of adaptive NK cells to HCMV is determined primarily by the recognition of viral peptides presented by the non-classical class I histocompatibility molecule HLA-E, by means of the activating receptor NKG2C. However, being highly differentiated, adaptive CD57⁺NKG2C⁺ cells tend to proliferate less well in response to soluble stimuli compared to less differentiated NK cells, making their accumulation *in vitro* difficult. In addition to the activating receptor NKG2C, adaptive NK cells express receptors of the KIR family, but mostly do not express the inhibitory receptor NKG2A, which is also capable of recognizing the HLA-E molecule presenting the HCMV peptide. Despite the fact that, in general, in CD57⁺NKG2C⁺NK cells from HCMV⁺ seropositive donors, NKG2A expression is greatly reduced, in a number of individuals a significant proportion of NKG2A-positive cells was observed in this fraction. Using the example of an individual with a high proportion of NKG2A⁺ in the population of CD57⁺NKG2C⁺NK cells and a high titer of antibodies to HCMV, we showed that when stimulated with IL-2 in combination with K562-mbII21 feeder cells, NK cells of the CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ subpopulation exhibit increased proliferative activity in comparison with CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁻, and also have a higher level of expression of the adapter molecule FcεRIγ, taking part in signal transduction of activating receptors NKp30, NKp46 and CD16. Thus, NKG2A-positive CD57⁺NKG2C⁺ cells may be potential precursors of adaptive NK cells and mediate their accumulation during HCMV infection. The data obtained in this work allows us to deepen knowledge in the field of differentiation of HCMV⁺ specific NK cells, as well as expand the range of approaches to the accumulation of highly cytotoxic adaptive-like NK cell effectors *in vitro*.

Keywords: NK cells, NKG2A receptor, CD57⁺NKG2C⁺NK cells, proliferative response, adaptive NK cells, HCMV

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00503).

Введение

Традиционно НК-клетки считаются клетками врожденного иммунитета, для которых характерны неспецифические антиген-независимые иммунные реакции. Активация НК-клеток регулируется балансом сигналов, исходящих от активирующих и ингибирующих рецепторов, в присутствии определенных цитокинов. Ингибирующие рецепторы НК-клеток семейства KIR и

рецептор NKG2A, распознают «свои» молекулы главного комплекса совместимости HLA класса I (HLA-I), обеспечивая сохранность собственных нормальных клеток [8]. Лигандом NKG2A является молекула HLA-E, способная презентировать лидерную пептидную последовательность молекул HLA-A, -B и -C. Измененные клетки, которые избегают Т-клеточного иммунного надзора за счет снижения уровня экспрессии HLA-I, также перестают экспрессировать HLA-E и становятся уязвимыми перед лицензированными НК-клетками NKG2A⁺. Однако некоторые раковые клетки, в частности клетки множественной миеломы спо-

способны продуцировать пептиды, имитирующие лидерную последовательность молекул HLA-I, и предотвращать цитотоксическую реакцию НК-клеток [5]. Ряд вирусных геномов также содержит закодированные в них последовательности пептидов, обладающих сродством к антиген-презентирующей борозде HLA-E. Одним из таких вирусов является цитомегаловирус (HCMV), белки которого кодируют ряд пептидов, которые могут презентироваться в составе HLA-E и способствовать подавлению цитотоксической реакции посредством $NKG2A$ [9]. В то же время НК-клетки играют важную роль в противовирусной иммунной защите, в том числе от HCMV. Более половины населения мира инфицировано HCMV (до 100% в отдельных странах) [1]. У большинства людей HCMV персистирует в течение всей жизни, однако эта инфекция обладает потенциалом реактивации, особенно у людей с ослабленным иммунитетом (при СПИДе, после иммуносупрессивной и противоопухолевой терапии, в результате реакции реципиента на трансплантат. Контакт с вирусом стимулирует формирование особой субпопуляции НК-клеток, которая реагирует на HCMV. Это НК-клетки с фенотипом $NKG2C^+$, обладающие свойствами иммунологической памяти [2]. Адаптивные НК-клетки памяти обладают высокой степенью дифференцировки и экспрессируют углеводный антиген $CD57$, рецепторы KIR, но большей частью негативны по $NKG2A$ [3]. Они отличаются увеличенной продолжительностью жизни и потенцией продуцировать IFN γ , а также повышенным уровнем антитело-зависимой цитотоксичности, благодаря чему могут стать перспективной основой для создания противораковых эффекторов. Однако из-за высокой степени дифференцировки адаптивные НК-клетки обладают низким уровнем экспрессии рецепторов к растворимым стимулам, что затрудняет их накопление *in vitro*. Ранее нами было показано, что НК-клетки субпопуляции $CD57^+NKG2C^+CD56^{dim}$, сохраняя функциональные свойства адаптивных клеток, обладают повышенным пролиферативным потенциалом и, по-видимому, являются предшественниками адаптивных клеток $CD57^+NKG2C^+NKG2A^-$. Одной из таких активно пролиферирующих популяций-предшественников может быть и субпопуляция $CD57^+NKG2C^+NKG2A^+$. Экспрессия $NKG2A$ характерна для менее дифференцированных клеток, которые способны отвечать активной пролиферацией на растворимые стимулы благодаря высокой плотности экспрессии цитокиновых рецепторов и более высокой аффинности связывания этими рецепторами своих лигандов-цитокинов. В данной работе мы показали связь между экспрессией $NKG2A$ на поверхности

высокодифференцированных НК-клеток с фенотипом адаптивных $CD57^+NKG2C^+$ и серологическим HCMV-положительным статусом индивидов. На примере индивида с высокой долей $NKG2A^+$ в популяции $CD57^+NKG2C^+$ и высоким титром антител к HCMV мы показали, что при стимуляции IL-2 в сочетании с фидерными клетками K562-mbIL21 НК-клетки субпопуляции $CD57^+NKG2C^+NKG2A^+$ проявляют повышенную пролиферативную активность в сравнении с $CD57^+NKG2C^+NKG2A^-$, а также обладают более высоким уровнем экспрессии адаптерной молекулы Fc ϵ RI γ .

Материалы и методы

НК-клетки для последующих экспериментов получали методом негативной магнитной сепарации из периферических мононуклеаров (PBMC) крови здоровых добровольцев, давших информированное согласие на участие в исследовании. PBMC выделяли посредством центрифугирования клеток крови в градиенте плотности. Серологический HCMV-статус доноров определяли посредством иммуноферментного анализа с использованием набора для детекции IgG антител к HCMV (АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Фенотип полученных НК-клеток *ex vivo* исследовали методом проточной цитометрии, окраску проводили моноклональными антителами $CD57$ -VioBlue, $NKG2C$ -FITC, $NKG2A$ -PE (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия), $CD56$ -PE-Cy7 (Sony Biotechnology, США). Анализ клеток проводили на проточном цитометре MACSQuant 10 (Miltenyi Biotec), оснащенном тремя лазерами: 405 нм, 488 нм и 635 нм. Дальнейшую обработку данных проводили в программе FlowJo X (TreeStar Williamson Way, Ashland, OR, USA). Часть полученных клеток окрашивали моноклональными антителами $CD56$ -BV421 (eBioscience, США), $NKG2C$ -FITC, $NKG2A$ -PEVio770 (Miltenyi Biotec) и $CD57$ -PE (Sony Biotechnology) и сортировали с помощью клеточного сортировщика (FACS Vantage DiVa, BD, США) на субпопуляции $CD57^+NKG2C^+NKG2A^-$ и $CD57^+NKG2C^+NKG2A^+$ в лунки 96-луночного планшета по 100 клеток. Далее клетки культивировали в течение 17 дней в среде, состоящей из 20% x-vivo (Lonza, Швейцария) и 80% DMEM (Панэко, Россия) с добавлением 10% FBS (HyClone), 2 mM пирувата натрия, 2 mM глутамина и 1% антибиотика-антимикотика (Sigma-Aldrich) при стимуляции IL-2 (100 ед./мл) и предварительно облученными (100 Гр) фидерными клетками K562-mbIL21 (37 °C, 5% CO $_2$). Пролиферативную активность оценивали, рассчитывая коэффициент экспансии по следующей формуле: $K(t) = N(t)/N(0)$, где K — коэффициент

экспансии в момент времени t , $N(t)$ — число клеток в культуре в момент времени t , $N(0)$ — число клеток в культуре в начальный момент времени. Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism 7 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Т-тест Стьюдента применялся при анализе нормально распределенных данных, в противном случае применялся U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднее $\pm$ стандартное распределение (SD) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$; **** $p < 0,001$).

Результаты и обсуждение

Рецепторы NKG2C и NKG2A способны распознавать молекулу HLA-E на поверхности зараженных клеток, экспрессия которой индуци-

руется HCMV. Таким образом, NKG2A и NKG2C играют важную роль в регуляции инфекции HCMV. Мы оценили взаимосвязь между серологическим статусом индивидов (наличие HCMV-специфичных IgG) и уровнем экспрессии этих рецепторов в общей популяции NK-клеток, а также оценили долю клеток NKG2A⁺ в субпопуляции CD57⁺NKG2C⁺, соответствующей по фенотипу адаптивным NK-клеткам. В исследовании приняли участие 36 индивидов, 12 из которых были серонегативны, а 24 — серопозитивны по IgG к HCMV (HCMV⁻ и HCMV⁺ соответственно) (рис. 1А). Распределение титров IgG-антител к HCMV в плазме крови серопозитивных доноров представлено на рисунке 1В. В популяции NK-клеток HCMV⁺ индивидов на-

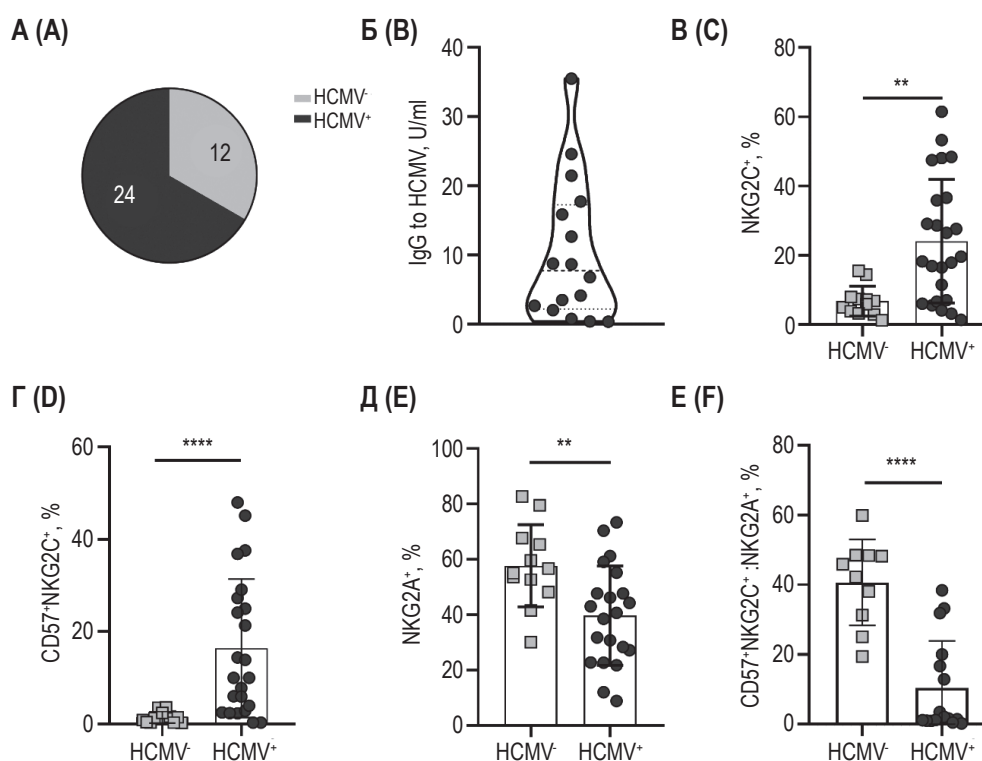


Рисунок 1. Анализ HCMV инфицированности доноров, принявших участие в исследовании и анализ фенотипа NK-клеток этих доноров

Примечание. А – распределение доноров, принявших участие в исследовании, по HCMV статусу; В – титр антител к HCMV в плазме HCMV серопозитивных индивидов, принявших участие в исследовании; С – доля клеток NKG2C⁺ в популяции NK-клеток HCMV серопозитивных (HCMV⁺) и серонегативных (HCMV⁻) индивидов; D – доля клеток CD57⁺NKG2C⁺ в популяции NK-клеток HCMV⁺ и HCMV⁻ индивидов; E – доля клеток NKG2A⁺ в популяции NK-клеток HCMV⁺ и HCMV⁻ индивидов; F – доля клеток NKG2A⁺CD57⁺NKG2C⁺ в популяции NK-клеток HCMV⁺ и HCMV⁻ индивидов. Данные представлены в виде среднее $\pm$ SD, статистический анализ нормально распределенных данных проводился посредством t-теста Стьюдента, ненормально распределенных данных – U-тест Манна–Уитни, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,001$.

Figure 1. Analysis of HCMV infection among the donors who took part in the study and analysis of these donors' NK cell phenotype of these donors

Note. A, distribution of donors who took part in the study according to their HCMV status; B, titers of HCMV specific antibodies in the plasma of HCMV seropositive individuals who took part in the study; C, proportion of NKG2C⁺ cells in the NK cell population of HCMV seropositive (HCMV⁺) and seronegative (HCMV⁻) individuals; D, proportion of CD57⁺NKG2C⁺ cells in the population of NK cells of HCMV⁺ and HCMV⁻ individuals; E, proportion of NKG2A⁺ cells in the population of NK cells of HCMV⁺ and HCMV⁻ individuals; F, proportion of NKG2A⁺ cells in CD57⁺NKG2C⁺ subset of NK cells of HCMV⁺ and HCMV⁻ individuals. Data are presented as mean $\pm$ SD, statistical analysis of normally distributed data was carried out using Student's t-test, non-normally distributed data – Mann–Whitney U test, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$.

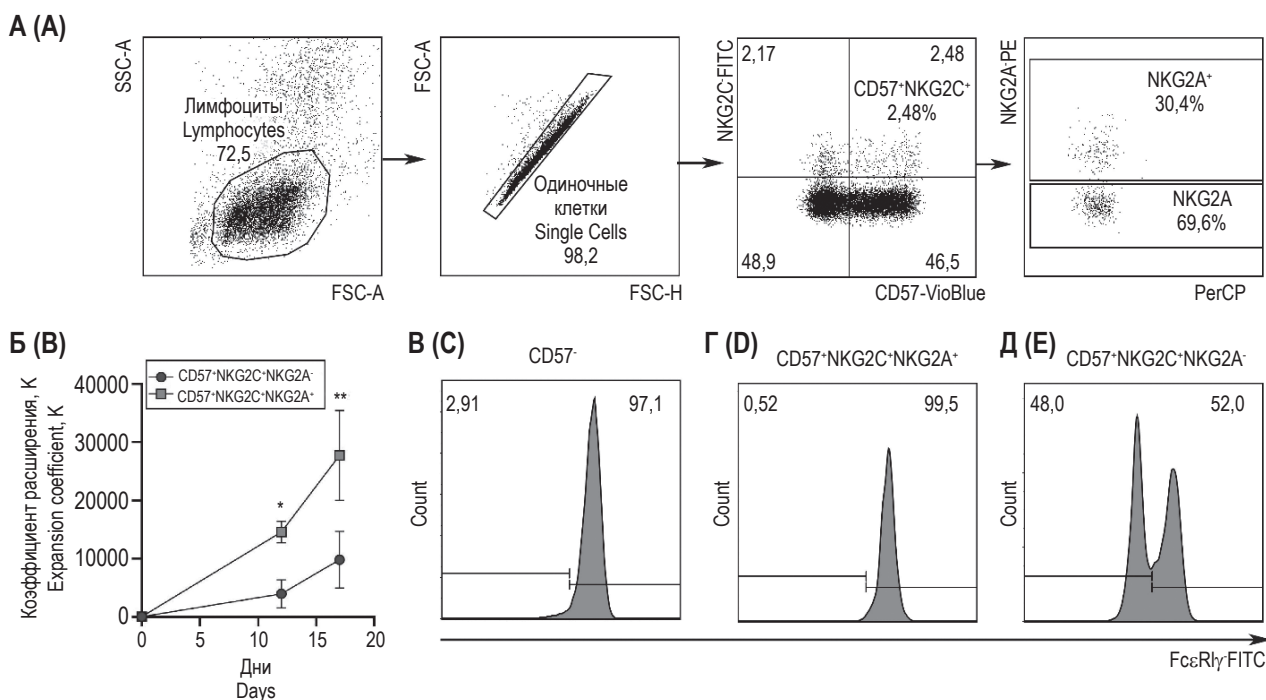


Рисунок 2. Сортировка и экспансия субпопуляций NK-клеток

Примечание. А – схема гейтирования при сортировке NK-клеток на субпопуляции $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ и $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$; В – коэффициент экспансии культур $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ и $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ NK-клеток, данные представлены в виде среднее $\pm$ SD, статистический анализ проведен посредством непараметрического теста Манна–Уитни, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; С, D, E – уровень экспрессии цепи FcεRIγ в клетках субпопуляций NK-клеток $CD57^-$ (C), $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ (D) и $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ (E) ex vivo.

Figure 2. Sorting and expansion of NK cell subsets

Note. A, gating scheme for sorting NK cells into $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ and $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ subsets; B, expansion coefficient of $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ and $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ NK cell cultures, data are presented as mean $\pm$ SD, statistical analysis was carried out using the non-parametric Mann–Whitney test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; C, D, E, expression level of the FcεRIγ chain in $CD57^-$ (C), $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ (D) and $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ (E) NK cell subsets ex vivo.

блюдалось более высокое содержание $NGK2C^+$ и $CD57^+NGK2C^+NK$ -клеток, что свидетельствует о циркуляции в крови этих людей HCMV-специфичных эффекторов (рис. 1C, D). Кроме того, для HCMV-серопозитивных индивидов была характерна более низкая доля $NGK2A^+$ клеток как в общей популяции NK-клеток, так и в субпопуляции $CD57^+NGK2C^+$ (рис. 1E, F). Таким образом, при инфекции HCMV в периферической крови происходило накопление $NGK2A$ -негативных NK-клеток, однако у некоторых HCMV+ индивидов (6 из 24) доля $NGK2A^+$ клеток в субпопуляции $CD57^+NGK2C^+$ была сравнима с таковой у HCMV- индивидов (рис. 1F).

Поскольку для $NGK2A$ -экспрессирующих NK-клеток характерна более интенсивная пролиферация в ответ на стимуляцию, по сравнению с более зрелыми NK-клетками, нами было проведено сравнение экспансии субпопуляций $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ и $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$. NK-клетки для данного эксперимента были выделены из крови индивида, обладающего высокой долей

клеток $NGK2A^+$ в популяции $CD57^+NGK2C^+$ (30,4%, рис. 1F), а также высоким титром антител к HCMV (17,75 U/ml, рис. 1B). Клеточные культуры были выращены из 100 NK-клеток с фенотипом $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ или $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$, предварительно отсортированных в лунки 96-луночного планшета, при стимуляции IL-2 и фидерными клетками K562-mbIL21 (рис. 2A). В культурах NK-клеток $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ наблюдался более высокий уровень экспансии в сравнении с культурами $NGK2A$ -негативных $CD57^+NGK2C^+$ клеток (рис. 2B). Таким образом, даже во фракции высокодифференцированных NK-клеток экспрессия $NGK2A$ маркировала NK-клетки с более высоким пролиферативным потенциалом. Также было оценено внутриклеточное содержание адаптерной цепи FcεRIγ в NK-клетках $CD57^+NGK2C^+NGK2A^-$ и $CD57^+NGK2C^+NGK2A^+$ ex vivo. Эта молекула необходима для проведения сигнала ряда активирующих рецепторов NK-клеток, в частности, рецепторов натуральной цитотоксичности NKp30 и NKp46. Различий между NK-клеточными

субпопуляциями CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ и CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ по уровню экспрессии FcεRIγ выявлено не было (рис. 2С, D). В то же время часть клеток субпопуляции CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ имела низкий уровень экспрессии FcεRIγ (рис. 2Е). Высокий уровень FcεRIγ характерен для зрелых клеток [4], но в популяции адаптивных НК-клеток уровень экспрессии этой адаптерной цепи снижен [6]. Недавно было показано, что при пролиферации НК-клеток повышается активность комплекса mTOR (mammalian target of rapamycin), который, в свою очередь, способствует повышению уровня экспрессии FcεRIγ [7]. Следовательно, высокий

уровень экспрессии молекулы FcεRIγ в субпопуляции CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ указывает на интенсивную метаболическую активность этих клеток, ассоциированную с их высоким пролиферативным потенциалом. Активно пролиферирующие CD57⁺NKG2C⁺NKG2A⁺ НК-клетки представляют особый интерес в контексте изучения путей дифференцировки НК-клеток в адаптивное состояние. Благодаря своей повышенной пролиферативной активности эти клетки могут стать основой для получения высокодифференцированных эффекторов для иммунотерапии с использованием НК-клеток.

Список литературы / References

1. Cox M., Kartikasari A.E.R., Gorry P.R., Flanagan K.L., Plebanski M. Potential Impact of Human Cytomegalovirus Infection on Immunity to Ovarian Tumours and Cancer Progression. *Biomedicines*, 2021, Vol. 9, no. 4, 351. doi: 10.3390/biomedicines9040351.
2. Gumá M., Budt M., Sáez A., Brckalo T., Hengel H., Angulo A., López-Botet M. Expansion of CD94/NKG2C⁺ NK cells in response to human cytomegalovirus-infected fibroblasts. *Blood*, 2006, Vol. 107, no. 9, pp. 3624-3631.
3. Kovalenko E.I., Streltsova M.A., Kanevskiy L.M., Erokhina S.A., Telford W.G. Identification of Human Memory-Like NK Cells. *Curr. Protoc. Cytom.*, 2017, Vol. 79, pp. 9.50.1-9.50.11.
4. Lopez-Vergès S., Milush J.M., Pandey S., York V.A., Arakawa-Hoyt J., Pircher H., Norris P.J., Nixon D.F., Lanier L.L. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16⁺ NK-cell subset. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 19, pp. 3865-3874.
5. Sarkar S., van Gelder M., Noort W., Xu Y., Rouschop K.M., Groen R., Schouten H.C., Tilanus M.G., Germeraad W.T., Martens A.C., Bos G.M., Wieten L. Optimal selection of natural killer cells to kill myeloma: the role of HLA-E and NKG2A. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2015, Vol. 64, no. 8, pp. 951-963.
6. Schlums H., Cichocki F., Tesi B., Theorell J., Beziat V., Holmes T.D., Han H., Chiang S.C., Foley B., Mattsson K., Larsson S., Schaffer M., Malmberg K.J., Ljunggren H.G., Miller J.S., Bryceson Y.T. Cytomegalovirus infection drives adaptive epigenetic diversification of NK cells with altered signaling and effector function. *Immunity*, 2015, Vol. 42, no. 3, pp. 443-456.
7. Shemesh A., Su Y., Calabrese D.R., Chen D., Arakawa-Hoyt J., Roybal K.T., Heath J.R., Greenland J.R., Lanier L.L. Diminished cell proliferation promotes natural killer cell adaptive-like phenotype by limiting FcεRIγ expression. *J. Exp. Med.*, 2022, Vol. 219, no. 11, e20220551. doi: 10.1084/jem.20220551.
8. Sivori S., Vacca P., Del Zotto G., Munari E., Mingari M.C., Moretta L. Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cell. Mol. Immunol.*, 2019, Vol. 16, no. 5, pp. 430-441.
9. Wang E.C., McSharry B., Retiere C., Tomascek P., Williams S., Borysiewicz L.K., Braud V.M., Wilkinson G.W. UL40-mediated NK evasion during productive infection with human cytomegalovirus. *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2002, Vol. 99, no. 11, pp. 7570-7575.

Авторы:

Алексеева Н.А. — аспирант, младший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Вавилова Ю.Д. — к.б.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Коваленко Е.И. — к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Alekseeva N.A., Postgraduate Student, Junior Research Associate, Department of Immunology, Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Vavilova Yu.D., PhD (Biology), Research Associate, Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Kovalenko E.I., PhD (Biology), Senior Research Associate, Shemyakin—Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 01.04.2024

Отправлена на доработку 02.04.2024

Принята к печати 24.04.2024

Received 01.04.2024

Revision received 02.04.2024

Accepted 24.04.2024