

ЭКСПРЕССИЯ ЧЕК-ПОИНТ-МОЛЕКУЛ ПОПУЛЯЦИЯМИ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Останин А.А., Баторова Д.С., Сизикова С.А., Крукович А.Б.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. При множественной миеломе (ММ) повышено содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих «чек-поинт»-молекулы PD-1, TIM-3, LAG-3 и др. Важную роль в патогенезе ММ также играют регуляторные Т-клетки (Treg), способные подавлять противоопухолевый иммунный ответ. Подобно эффекторным Т-лимфоцитам, часть Treg экспрессирует чек-поинт-рецепторы PD-1, TIM-3 и др., однако биологический смысл такой экспрессии, а также последствия блокады этих рецепторов не ясны. Также остается не изученным значение регуляторных Т-клеток I типа (Tr1), продуцирующих иммуносупрессорный цитокин интерлейкин-10, при ММ. Целью настоящей работы было изучение содержания PD-1- и TIM-3-экспрессирующих Treg и Tr1 у больных ММ.

В исследование были включены 36 больных ММ и 24 сопоставимых здоровых донора. Содержание популяций CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg и IL-10-продуцирующих CD4⁺IL-10⁺Tr1, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, оценивали в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) методом проточной цитометрии.

Относительное содержание циркулирующих CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg и IL-10-продуцирующих CD4⁺IL-10⁺Tr1 было значимо выше у больных ММ по сравнению со здоровыми донорами. Было отмечено более высокое по сравнению с Treg относительное содержание IL-10-продуцирующих Т-лимфоцитов. Относительное содержание Treg и Tr1 в образцах КМ значимо не отличалось от показателей ПК. Доля Treg, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, у больных ММ значимо не отличалась от значений здоровых доноров. Содержание PD-1- и TIM-3-позитивных CD4⁺IL-10⁺Т-клеток было значимо выше в образцах ПК больных ММ по сравнению с донорами.

IL-10-продуцирующие CD4⁺Т-клетки составляют значительную долю Т-лимфоцитов в ПК и КМ больных ММ и могут играть важную роль в патогенезе ММ. Их содержание превосходит количество CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg. Относительно небольшое количество Treg экспрессирует чек-поинт-рецепторы PD-1 и TIM-3, не отличаясь от показателей доноров. Доля PD-1-/TIM-3-позитивных клеток составляет ~20 % CD4⁺IL-10⁺Т-клеток и значимо превышает значения здоровых лиц.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, Tr1, IL-10, PD-1, TIM-3, множественная миелома

Адрес для переписки:

Останин Александр Анатольевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 228-21-01.
E-mail: ostanin62@mail.ru

Address for correspondence:

Aleksander A. Ostanin
Research Institute of Fundamental
and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone +7 (383) 228-21-01.
E-mail: ostanin62@mail.ru

Образец цитирования:

А.А. Останин, Д.С. Баторова, С.А. Сизикова,
А.Б. Крукович «Экспрессия чек-поинт-молекул
популяциями регуляторных Т-клеток при
множественной миеломе» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 5. С. 913-918.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-16849

© Останин А.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Ostanin, D.S. Batorova, S.A. Sizikova, A.B. Krukovich
“Expression of checkpoint molecules by regulatory T cells
in multiple myeloma”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 5,
pp. 913-918.
doi: 10.15789/1563-0625-EOC-16849

© Ostanin A.A. et al., 2024

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

DOI: 10.15789/1563-0625-EOC-16849

EXPRESSION OF CHECKPOINT MOLECULES BY REGULATORY T CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

Ostanin A.A., Batorova D.S., Sizikova S.A., Krukovich A.B.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. In multiple myeloma (MM), the content of T lymphocytes expressing “checkpoint” molecules PD-1, TIM-3, LAG-3, etc. is increased. Regulatory T cells (Treg) can suppress antitumor immune response and play a sufficient role in MM pathogenesis. Like effector T lymphocytes, some Tregs express checkpoint receptors PD-1, TIM-3, etc., however, the biological meaning of such expression, as well as the consequences of blockade of these receptors, are not clear. The significance of type I regulatory T cells (Tr1), which produce the immunosuppressive cytokine interleukin-10, in MM also remains unexplored. The purpose of this work was to study the content of PD-1- and TIM-3-expressing Tregs and Tr1 in patients with MM. The study included 36 patients with MM and 24 matched healthy donors. The content of CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Tregs and IL-10-producing CD4⁺IL-10⁺Tr1 populations expressing PD-1 and TIM-3 was assessed in peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) by flow cytometry. The relative content of circulating CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Tregs and IL-10-producing CD4⁺IL-10⁺Tr1 was significantly higher in MM patients compared to healthy donors. A higher relative content of IL-10-producing T lymphocytes was noted compared to Treg. The relative content of Tregs and Tr1 in BM samples did not differ significantly from PB values. The proportion of Tregs expressing PD-1 and TIM-3 in patients with MM did not differ significantly from the values in healthy donors. The content of PD-1- and TIM-3-positive CD4⁺IL-10⁺T cells was significantly higher in PB samples from MM patients compared to donors.

IL-10-producing CD4⁺T cells constitute a significant proportion of T lymphocytes in the PB and BM of patients with MM and may play an important role in the pathogenesis of MM. Their content exceeds that of CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg. A relatively small number of Tregs express the checkpoint receptors PD-1 and TIM-3, no different from donors. The proportion of PD-1-/TIM-3-positive cells is ~20% of CD4⁺IL-10⁺T cells and significantly exceeds the values of healthy individuals.

Keywords: regulatory T cells, Tr1, IL-10, PD-1, TIM-3, multiple myeloma

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00399.

Введение

При множественной миеломе (ММ), как и при других неопластических процессах, повышена доля как активированных, так и дисфункциональных Т-лимфоцитов, экспрессирующих «чек-поинт»-молекулы PD-1, TIM-3, LAG-3 и др. [4]. Блокада анти-PD-1 таргетными препаратами в клинической практике и анти-TIM-3 в экспериментальных работах приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. На анти-PD-1 терапию хорошо отвечают многие солидные опухоли, классическая лимфома Ходжкина и отдельные неходжкинские лимфомы. При этом применение подобной таргетной иммунотерапии может приводить к развитию вторичной резистентности, аутоиммунных осложнений и гиперпрогрессии опухоли [6]. Клинические испытания анти-PD-1 моноклональных антител при ММ были прерваны в связи с тяжелыми побочными реакциями и снижением показателей выживаемости [14].

Тем не менее продолжает рассматриваться возможность применения ингибиторов чек-поинт-молекул после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Важную роль во взаимодействиях клеток опухоли и иммунной системы играют регуляторные Т-клетки (Treg), способные подавлять иммунный ответ. Увеличение содержания Treg при ММ ассоциировано с прогрессией заболевания [4].

Известно, что подобно эффекторным Т-лимфоцитам часть Treg экспрессирует чек-поинт-рецепторы PD-1, TIM-3 и др., однако биологический смысл такой экспрессии, а также последствия блокады этих рецепторов не ясны. В работах *in vitro* и мышинных моделях показано, что Treg, экспрессирующие рецепторы PD-1 или TIM-3, являются активированными клетками [13]. Контакт с соответствующими лигандами, в отличие от эффекторных Т-клеток, потенцирует функциональную активность Treg, а анти-PD-1/TIM-3 блокада, наоборот, приводит к ограничению супрессорного потенциала.

Кроме того, экспрессия PD-1 может быть связана с регуляторными Т-клетками 1-го типа

(Tr1), продуцирующими иммуносупрессорный цитокин IL-10 [12]. Клиническое значение Tr1 при ММ остается во многом не изученным.

При клиническом применении анти-PD-1 моноклональных антител было продемонстрировано, что данная терапия может приводить не к описанному выше снижению активности Treg, а к их активации, подобно тому, как это происходит с дисфункциональными эффекторными PD-1⁺T-клетками, на которые направлено действие античек-поинт ингибиторов. Клинически увеличение количества и активация PD-1⁺Treg ассоциированы с гиперпрогрессией опухоли [10]. Можно ли рассматривать активацию Treg в качестве одного из механизмов, опосредовавших отрицательные результаты анти-чек-поинт-терапии при ММ, не известно.

Целью настоящей работы было изучение содержания PD-1- и TIM-3-экспрессирующих Treg и Tr1 у больных ММ.

Материалы и методы

В исследование после подписания информированного согласия были включены 36 больных

ММ, находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии Клиники иммунопатологии НИИФКИ, и 24 сопоставимых здоровых донора.

Медиана возраста пациентов составила 55 лет (39–68 лет). Распределение по полу: 20 женщин, 16 мужчин. У 25 больных диагностирован IgG-вариант ММ, у четырех – IgA, у пяти – миелома Бенс-Джонса, у двух – нет данных. Стадия заболевания по Durie-Salmon: II – у 11 больных, III – у 25 больных. У 23 на момент обследования был зарегистрирован полный или частичный ответ, у 13 – отсутствие ответа на терапию (стабилизация или прогрессия болезни).

Содержание популяций CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg и IL-10-продуцирующих CD4⁺IL-10⁺Tr1, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, оценивали в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) пациентов после курса индукционной терапии. Образцы ПК и КМ больных ММ получали при проведении стандартных диагностических процедур. Лизис эритроцитов проводили раствором Lysing Buffer (BD Biosciences, США). Методом проточной цитометрии оценивали от-

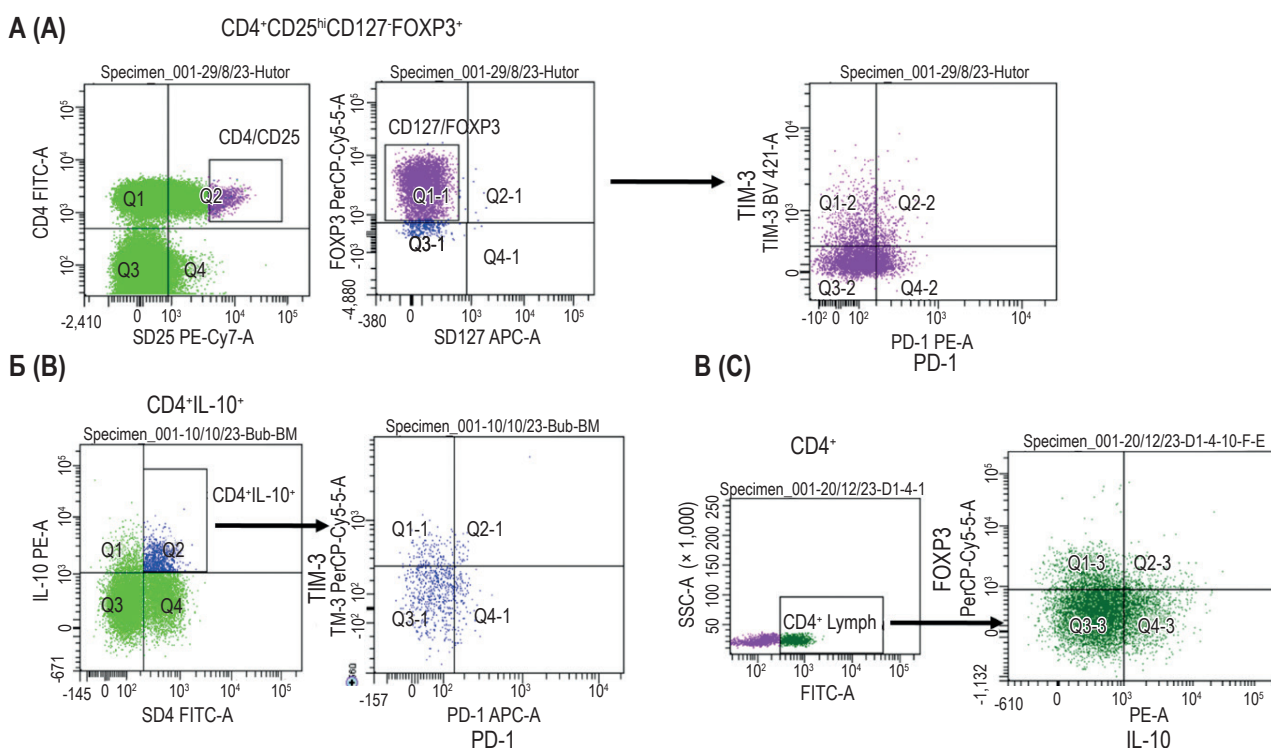


Рисунок 1. Стратегия гейтирования популяций регуляторных Т-клеток

Примечание. Представлена цитометрическая характеристика (А) CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg и (Б) IL-10-продуцирующих CD4⁺IL-10⁺Tr1 1-го типа (Tr1), экспрессирующих ингибиторные сигнальные молекулы PD-1 и TIM-3, больного множественной миеломой. В – различные популяции CD4⁺T-клеток экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3 и продуцируют IL-10.

Figure 1. Gating strategy for regulatory T cell populations

Note. Cytometric characterization of (A) CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Tregs and (B) IL-10-producing CD4⁺IL-10⁺ type 1 Tregs (Tr1) expressing inhibitory signaling molecules PD-1 and TIM-3 is presented. C. Different populations of CD4⁺T cells express the transcription factor FoxP3 and produce IL-10. Data of a patient with multiple myeloma are presented.

носительное содержание популяций Treg, экспрессирующих PD-1 или TIM-3, используя анти-CD4 (FITC), анти-CD25 (PE/Cy 7, APC-Cy7), анти-CD127 (Alexa Fluor 647), анти-FoxP3 (PerCP/Cy 5.5), анти-IL-10 (PE), анти-PD-1 (PE, APC), анти-TIM-3 (PE, PerCP/Cy 5.5, BV421) моноклональные антитела (BD Biosciences или BioLegend, США). Для исследования внутриклеточной продукции IL-10 мононуклеарные клетки (МНК) активировали в течение 5 ч. фоболмирилатом ацетатом (Sigma, Германия; конечная концентрация 10 нг/мл суспензии клеток), иономицином (Sigma; конечная концентрация 10 мкг/мл суспензии клеток); после первого часа активации в суспензию клеток добавляли ингибитор транспорта белков BD GolgiStop™ (BD Biosciences, США). Фиксацию и пермеабиллизацию МНК для оценки внутриклеточной экспрессии FoxP3 и внутриклеточной продукции IL-10 проводили после инкубации клеток с моноклональными антителами против поверхностных антигенов; использовали набор растворов для фиксации/пермеабиллизации True-Nuclear Transcription Factor Buffer Set (BioLegend, США). Исследование проводили на проточном цитометре FACS Canto II (BD Biosciences, США). Анализ проводили после накопления не менее 50 000 событий в регионе CD4⁺T-клеток. Стратегия гейтирования представлена на рисунке 1.

Статистическую обработку данных проводили в GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.). Для оценки значимости различий использовали U-критерий Манна–Уитни. Данные в тексте представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ (двустороннем).

Результаты и обсуждение

Относительное содержание циркулирующих CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg и IL-10-продуцирующих CD4⁺IL-10⁺Tr1 было значимо выше у больных ММ ($n = 33$) по сравнению со здоровыми донорами ($n = 24$): 3,06% (2,13–5,35%) против 1,96% (0,92–3,16%); $P_U = 0,0054$, и 22,1% (9,3–31,93%) против 10,7% (7,33–19,38%); $P_U = 0,046$ соответственно, данные приведены в виде доли от CD4⁺T-клеток. Нужно отметить более высокое по сравнению с Treg относительное содержание IL-10-продуцирующих Т-лимфоцитов, при этом значительная доля FoxP3⁺Treg была IL-10-негативной (рис. 1В). Относительное содержание Treg и Tr1 в образцах КМ ($n = 13$) значимо не отличалось от показателей ПК (приведены выше): 4,37% (2,07–6,02%); $P_U = 0,040$, и 20,5% (13,6–27,4%); $P_U = 0,95$ соответственно.

Доля Treg, экспрессирующих рецепторы PD-1 и TIM-3, у больных ММ значимо не отличалась от значений здоровых доноров (рис. 2). Содержание PD-1- и TIM-3-позитивных CD4⁺IL-10⁺T-клеток было значимо выше в образцах ПК больных ММ по сравнению с донорами (рис. 3).

Описанное увеличение количества Treg при ММ в микроокружении опухоли и в ПК согласуется с ранее опубликованными данными и является одним из механизмов ускользания малигнизированных клеток из-под иммунного надзора и одной из причин малоэффективного иммунного ответа [9]. Feyler и соавт. показано, что опухолевые плазматические клетки больных ММ, а также ее клеточных линий обладают способностью индуцировать образование Treg [7]. Вeyer и соавт. при исследовании показателей ПК 76 пациентов с ММ и моноклональными гаммапатиями неясного генеза показали более высокое содержание CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺Treg при этих нозологиях, для ММ также было выявлено увеличение их количества в зависимости от стадии болезни [3]. На массиве из 207 больных ММ была выявлена ассоциация более высокого содержания Treg с развитием рецидива заболевания, а также тяжелыми осложнениями (гиперкальциемия, более низкое количество нормальных В-клеток) [11]. Более высокое количество Treg также было ассоциировано с быстрым прогрессированием болезни при ММ [8, 11].

Несмотря на про-опухолевую роль IL-10 в патогенезе ММ, данных о IL-10-продуцирующих популяциях Т-клеток при этом заболевании недостаточно. Полученные нами данные об относительном количестве IL-10-продуцирующих Т-лимфоцитов представляются важными для понимания патогенеза ММ, с учетом описываемого нами более высокого их содержания по сравнению с CD4⁺CD25^{hi}CD127⁻FoxP3⁺Treg. Ранее Wang и соавт. не выявили различий по уровню продукции IL-10 FoxP3^{hi}/CD25⁺⁺Treg между больными ММ и здоровыми донорами, однако также отметили более высокую секрецию этого цитокина CD4⁺CD45RA⁺FoxP3^{lo}/CD25⁺T-клетками [15].

Увеличение PD-1- и/или TIM-3-экспрессирующих Treg описано в моделях опухолей и при различных онкологических заболеваниях, в большинстве исследований отмечается селективное увеличение в опухолевом микроокружении и выраженный супрессорный потенциал PD-1⁺/TIM-3⁺Treg [1]. По данным Roessner и соавт., экспрессия PD-1 также может быть ассоциирована с популяцией CD25⁺FoxP3⁺Tr1 при хроническом лимфолейкозе [12]. В работах, основанных на анализе результатов клинических испытаний анти-PD-1 моноклональных антител, продемонстрировано увеличение количества и функцио-

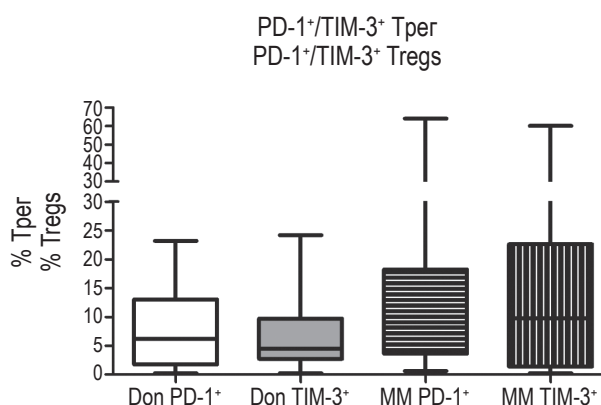


Рисунок 2. Относительное содержание CD4⁺CD25^{hi}CD127⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, здоровых доноров и больных множественной миеломой

Примечание. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона, минимального и максимального значений. Доля PD-1⁺ и TIM-3⁺Т-клеток представлена в виде процента от Treg.

Figure 2. Relative counts of CD4⁺CD25^{hi}CD127⁺FoxP3⁺ regulatory T cells expressing PD-1 and TIM-3 in healthy donors and patients with multiple myeloma

Note. Data are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values. The proportion of PD-1⁺ and TIM-3⁺T cells is presented as a percentage of Tregs.

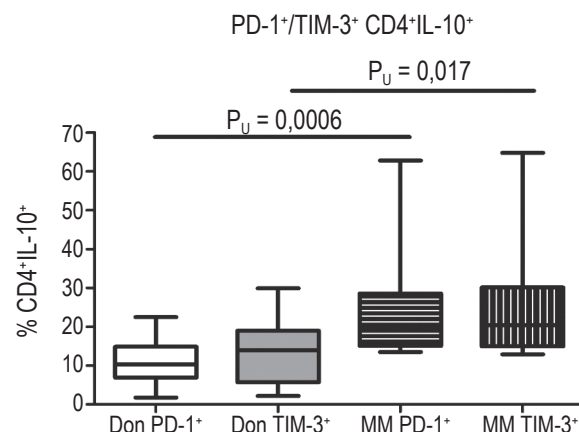


Рисунок 3. Относительное содержание CD4⁺IL-10⁺Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, здоровых доноров и больных множественной миеломой

Примечание. Данные представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона, минимального и максимального значений. Доля PD-1⁺ и TIM-3⁺Т-клеток представлена в виде процента от CD4⁺IL-10⁺. Значимость различий между группами оценена по U-критерию Манна-Уитни.

Figure 3. Relative counts of CD4⁺IL-10⁺T cells expressing PD-1 and TIM-3 in healthy donors and patients with multiple myeloma

Note. Data are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values. The proportion of PD-1⁺ and TIM-3⁺T cells is presented as a percentage of CD4⁺IL-10⁺. P values are assessed with the Mann-Whitney U test.

нальной активности PD-1⁺Treg, причем Kamada и соавт. прямо связали синдром гиперпрогрессии опухоли при раке желудка с активацией этих клеток [10].

При MM данные о PD-1⁺/TIM-3⁺Treg очень ограничены и представлены работами последних лет. Вае и соавт. также описали более высокое содержание Treg, экспрессирующих PD-1 и LAG-3, у больных MM, обработка анти-PD-1 моноклональными антителами *in vitro* приводила к усилению экспансии Treg [2]. В недавней работе Dahlhoff и соавт. экспрессия чек-пойнт-рецепторов опухоль-ассоциированными Treg отражала высокую супрессорную активность [5]. Данные об экспрессии PD-1 и/или TIM-3 Tr1, а также влиянии анти-PD-1 блокирующих моно-

клональных антител на Treg и Tr1 при MM в настоящее время отсутствуют.

Заключение

Таким образом, IL-10-продуцирующие CD4⁺Т-клетки составляют значительную долю Т-лимфоцитов в ПК и КМ больных MM. Их содержание превосходит количество CD4⁺CD25^{hi}CD127⁺FoxP3⁺Treg. Относительно небольшое количество Treg (~10%) экспрессирует чек-пойнт-рецепторы PD-1 и TIM-3, не отличаясь от показателей доноров. Доля PD-1-/TIM-3-позитивных клеток составляет ~20% CD4⁺IL-10⁺Т-клеток и значимо превышает значения здоровых лиц.

Список литературы / References

1. Alissafi T., Hatzioannou A., Legaki A.I., Varveri A., Verginis P. Balancing cancer immunotherapy and immune-related adverse events: The emerging role of regulatory T cells. *J. Autoimmun.* 2019, Vol. 104, 102310. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102310.
2. Bae J., Accardi F., Hideshima T., Tai Y.T., Prabhala R., Shambley A., Wen K., Rowell S., Richardson P.G., Munshi N.C., Anderson K.C. Targeting LAG3/GAL-3 to overcome immunosuppression and enhance anti-tumor immune responses in multiple myeloma. *Leukemia*, 2022, Vol. 36, no 1, pp. 138-154.
3. Beyer M., Kochanek M., Giese T., Endl E., Weihrauch M.R., Knolle P.A., Classen S., Schultze J.L. *In vivo* peripheral expansion of naive CD4⁺CD25^{high} FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2006, Vol. 107, no 10, pp. 3940-3949.

4. Chen H., Wang X., Wang Y., Chang X. What happens to regulatory T cells in multiple myeloma. *Cell Death Discov.*, 2023, Vol. 9, no. 1, 468. doi: 10.1038/s41420-023-01765-8.
5. Dahlhoff J., Manz H., Steinfatt T., Delgado-Tascón J., Seebacher E., Schneider T., Wilnit A., Mokhtari Z., Tabares P., Böckle D., Rasche L., Martin Kortüm K., Lutz M.B., Einsele H., Brandl A., Beilhack A. Transient regulatory T-cell targeting triggers immune control of multiple myeloma and prevents disease progression. *Leukemia*, 2022, Vol. 36, no. 3, pp. 790-800.
6. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer*, 2019, Vol. 7, no. 1, 306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8.
7. Feyler S., Scott G.B., Parrish C., Jarmin S., Evans P., Short M., McKinley K., Selby P.J., Cook G. Tumour cell generation of inducible regulatory T-cells in multiple myeloma is contact-dependent and antigen-presenting cell-independent. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 5, e35981. doi: 10.1371/journal.pone.0035981.
8. Giannopoulos K., Kaminska W., Hus I., Dmoszynska A. The frequency of T regulatory cells modulates the survival of multiple myeloma patients: detailed characterisation of immune status in multiple myeloma. *Br. J. Cancer*, 2012, Vol. 106, no. 3, pp. 546-552.
9. Hadjiaggelidou C., Katodritou E. Regulatory T-Cells and Multiple Myeloma: Implications in Tumor Immune Biology and Treatment. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 19, 4588. doi: 10.3390/jcm10194588.
10. Kamada T., Togashi Y., Tay C., Ha D., Sasaki A., Nakamura Y., Sato E., Fukuoka S., Tada Y., Tanaka A., Morikawa H., Kawazoe A., Kinoshita T., Shitara K., Sakaguchi S., Nishikawa H. PD-1⁺ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019, Vol. 116, no. 20, pp. 9999-10008.
11. Muthu Raja K.R., Rihova L., Zahradova L., Klincova M., Penka M., Hajek R. Increased T regulatory cells are associated with adverse clinical features and predict progression in multiple myeloma. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 10, e47077. doi: 10.1371/journal.pone.0047077.
12. Roessner P.M., Llaó Cid L., Lupar E., Roider T., Bordas M., Schifflers C., Arseni L., Gaupel A.C., Kilpert F., Krötschel M., Arnold S.J., Sellner L., Colomer D., Stilgenbauer S., Dietrich S., Lichter P., Izcue A., Seiffert M. EOMES and IL-10 regulate antitumor activity of T regulatory type 1 CD4⁺ T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2021, Vol. 35, no. 8, pp. 2311-2324.
13. Sakuishi K., Ngiew S.F., Sullivan J.M., Teng M.W., Kuchroo V.K., Smyth M.J., Anderson A.C. TIM3⁺FOXP3⁺ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T-cell dysfunction in cancer. *Oncoimmunology*, 2013, Vol. 2, no. 4, e23849. doi: 10.4161/onci.23849.
14. Usmani S.Z., Schjesvold F., Oriol A., Karlin L., Cavo M., Rifkin R.M., Yimer H.A., LeBlanc R., Takezako N., McCroskey R.D., Lim A.B.M., Suzuki K., Kosugi H., Grigoriadis G., Avivi I., Facon T., Jagannath S., Lonial S., Ghorri R.U., Farooqui M.Z.H., Marinello P., San-Miguel J. KEYNOTE-185 Investigators. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.*, 2019, Vol. 6, no. 9, pp. e448-e458.
15. Wang J.N., Cao X.X., Zhao A.L., Cai H., Wang X., Li J. Increased activated regulatory T cell subsets and aging Treg-like cells in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case control study. *Cancer Cell Int.*, 2018, Vol. 18, 187. doi: 10.1186/s12935-018-0687-8.

Авторы:

Останин А.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Баторова Д.С. — к.м.н., врач-гематолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Сизикова С.А. — к.м.н., врач-гематолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Крукович А.Б. — клинический ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Ostanin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Batorova D.S., PhD (Medicine), Hematologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Sizikova S.A., PhD (Medicine), Hematologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Krukovich A.B., Medical Resident, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 15.04.2024

Received 01.04.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 15.04.2024