

Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs), destacando-se o aumento da frequência de células NK imaturas e redução da citotoxicidade da fração mais madura CD27–CD11b+. Não se sabe se as células iniciadoras das NMPs são intrinsecamente resistentes à imunidade tumoral ou se elas são capazes de modificar as células NK do microambiente leucêmico, tornando-as disfuncionais. **Objetivo:** Para esclarecer estes mecanismos, o presente trabalho se propôs a modelar a exposição leucêmica de células imunes normais e verificar suas modificações utilizando um modelo de transplante quimérico de NMP Jak2V617F (Jak2VF). **Métodos:** Utilizamos um modelo de transplante murino com condicionamento não mieloablativo (irradiação subletal única de 400cGy) de modo a conservar em média 50% das células do receptor. Foram injetadas 5 x 10⁶ células de medula óssea total de animais Jak2VF (CD45.2) ou controles Jak2WT (CD45.2), por via retrorobital, em animais selvagens de mesma linhagem (C57BL/6, CD45.1, N=6 por grupo). A enxertia foi avaliada por citometria de fluxo de acordo com a proporção de células CD45.2/CD45.1+CD45.2. Após a confirmação da enxertia, as células NK expostas à leucemia ou à medula óssea normal foram avaliadas quanto à frequência, subtipos funcionais e receptores. **Resultados:** A frequência de células NK expostas às células Jak2VF se mostrou menor do que as células NK expostas às células Jak2WT (Jak2WT 44,05%, -24,29 ± 2,856 vs Jak2VF 19,76%, -30,75 ± 17,83, p < 0,0001). Quanto aos subtipos funcionais, as frações imaturas secretórias (Jak2WT 44,32%, -13,62 ± 5,703 vs Jak2VF 30,70, -26,52 ± 0,7157, p = 0,0407) e secretórias (Jak2WT 36,12%, -10,52 ± 3,029 vs Jak2VF 25,60%, -17,37 ± 3,664, p = 0,0070) apresentaram menor frequência e as células NK tolerantes (Jak2WT 12,43%, 11,91 ± 2,689 vs Jak2VF 24,34%, 5,828 ± 18,00, p = 0,0016) e citotóxicas (Jak2WT 7,15%, 12,14 ± 1,670 vs Jak2VF 19,30%, 8,365 ± 15,92, p < 0,0001) apresentaram maior frequência quando expostas à leucemia do que quando expostas à medula óssea normal. Além disso, foi observada diminuição da expressão do receptor de ativação CD226 (Jak2WT 51,20%, -23,00 ± 4,493 vs Jak2VF 28,20%, -33,16 ± 12,84, p = 0,0006) e aumento do receptor de inibição TIGIT (Jak2WT 14,83%, 31,27 ± 5,400 vs Jak2VF 46,10%, 19,06 ± 43,48, p = 0,0003) nesta mesma comparação. **Conclusões:** Nossos achados demonstraram que células NK expostas às células Jak2V617F apresentaram diminuição da frequência, redução de células imaturas e aumento de células citotóxicas que estão mais ativadas quando células NK são cultivadas com soro leucêmico. Ademais, houve alterações no perfil de expressão dos receptores e ligantes, no sentido de desfavorecer a ativação e promover inibição da função NK. Sendo assim, concluímos que a exposição à doença alterou o fenótipo e a maturação funcional das células NK corroborando com a hipótese de que o meio leucêmico é capaz de levar à disfunção NK e que estratégias voltadas ao controle da relação entre ligantes e receptores funcionais NK podem ser exploradas para restaurar a imunovigilância em Neoplasias Mieloproliferativas associadas à mutação JAK2V617F.

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA)-G: AS AN INVISIBILITY CLOAK FOR TUMOR CELLS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

TLP Ribeiro ^{a,b}, GM Nogueira ^{a,b},
M Souza-Barros ^{b,c}, DS Pereira ^{a,b}, VGRD Santos ^b,
JAC Neto ^b, FS Alve-Hanna ^{b,c}, AG Costa ^{a,b,c,d}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA),
Manaus, Brazil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus,
Brazil

^c Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
Manaus, Brazil

^d Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade
Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, Brazil

Introduction: Hematological malignancies are a disease group that affects blood cells derived from myeloid or lymphoid lineage, resulting in impaired hematopoiesis. These neoplasms include mainly leukemias, lymphomas and multiple myeloma (MM). In these tumors, cancer cells adopt several mechanisms to evade the immune system and, thus, avoid their elimination. Among these mechanisms, HLA-G molecules have been the target of emerging studies on hematological malignancies, due to their tolerogenic and immunomodulatory function. **Objective:** Thus, the aim of this study is to perform a bibliographic review to report available data on HLA-G expression in hematological malignancies to demonstrate the possible correlations between HLA-G levels with the clinical outcomes in patients diagnosed with leukemia, lymphoma, or multiple myeloma. **Material and methods:** To perform this work, 14 English-written articles published between the years 2000 to 2023 were selected using the descriptors “HLA-G Antigens”, “Leukemia”, “Lymphoma” and “Multiple Myeloma”. We excluded articles outside the determined period or that addressed other hematological malignancy. **Results and discussion:** High soluble HLA-G (sHLA-G) concentration and membrane HLA-G expression were observed in patients with leukemia and lymphoma rather than healthy subjects. In MM cells, exhibiting higher HLA-G levels, there was more resistance to natural killer (NK) cell, cytotoxicity and robust mobilization of IL-10—producing dendritic cells (DC-10) and regulatory T cells (Treg). Since HLA-G promotes the inhibition of NK cells, T cells and other immune cells, besides modulating the cell plasticity towards a tumor-promoting phenotype these mechanisms may result from the observed relationship between poor clinical prognosis, therapy resistance, reduced survival and increased levels of HLA-G. **Conclusion:** It is concluded that HLA-G acts as an invisibility cloak, adopted by cancer cells for promoting immune escape. Therefore, HLA-G presents itself as a possible tumor biomarker of clinical prognosis. **Funding:** FAPEAM, CAPES and CNPq.