Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Связь HLA-генотипа с клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом при увеальной меланоме

К.И. Тараскова, Е.Е. Гришина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ксения Игоревна Тараскова, kstaraskova@mail.ru

Для цитирования: Тараскова К.И., Гришина Е.Е. Связь HLA-генотипа с клинико-морфологическими характеристиками и прогнозом при увеальной меланоме. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (35): 116–120.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-35-116-120

Актуальность. *Вариабельность клинических проявлений увеальной меланомы (УМ) обусловливает необходимость разработки дополнительных методов прогнозирования ее течения. Полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) отражает индивидуальную иммунологическую специфичность организма в отношении опухолевого антигена и влияет на формирование противоопухолевого иммунного ответа.*

Цель *– обобщить данные об ассоциации HLA-аллелей с клинико-морфологическими характеристиками, степенью злокачественности процесса и показателями выживаемости пациентов с УМ, а также оценить перспективы применения HLA-типирования в клинической практике.*

Результаты. *Установлены статистически достоверные ассоциации определенных HLA-гаплотипов с рядом клинико-морфологических параметров: гистологическим подтипом опухоли, степенью выраженности лимфоцитоза, а также морфологическими признаками агрессивности процесса (толщиной и размерами опухоли, наличием некроза). Продемонстрирована роль полиморфизма HLA-генотипов в определении локализации опухоли и эффективности иммунного надзора, в частности за счет механизмов, ограничивающих распознавание опухолевых клеток Т-лимфоцитами. Кроме того, выявлены отдельные аллели, ассоциированные с повышенным риском метастазирования и сниженной общей выживаемостью пациентов.*

Выводы. *Иммуногенетический статус может рассматриваться как самостоятельный прогностический показатель. Внедрение HLA-типирования позволяет стратифицировать пациентов по уровню риска развития неблагоприятных исходов. Использование данного метода в клинической практике создает предпосылки для индивидуализации наблюдения за больными, выбора оптимальной адъювантной терапии (в том числе иммунотерапии, например с применением тебентафуспа) и повышения точности прогнозирования течения заболевания. Вместе с тем для подтверждения прогностической значимости выявленных иммуногенетических маркеров необходимы дальнейшие проспективные исследования.*

Ключевые слова: *увеальная меланома, HLA-аллели, иммуногенетический профиль, метастазирование, прогностические маркеры, персонализированная терапия, иммунный надзор, главный комплекс гистосовместимости*

Введение

Увеальная меланома (УМ) – самая распространенная первичная злокачественная опухоль глаза у взрослого населения. Она отличается агрессивным ростом и способностью к метастазированию (до 50% в течение десяти лет), несмотря на эффективность местных методов лечения (брахитерапия, энуклеация). Высокий риск отдаленного метастазирования определяет потребность в поиске новых прогностических маркеров. Разработка биомаркеров, позволяющих стратифицировать пациентов по риску неблагоприятного исхода, остается одной из наиболее актуальных задач онкоофтальмологии [1].

Влияние главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) на развитие опухолевого процесса хорошо изучено: ГКГС обеспечивает презентацию антигена и формирование Т-клеточного иммунного ответа против опухоли. В то же время корреляция между конкретными аллелями ГКГС и морфологическими особенностями УМ – размерами опухоли, гистологическим строением, степенью лимфоидной инфильтрации – не до конца понятна. Дефицит достоверных иммуногенетических маркеров существенно ограничивает возможности их применения в рамках персонализированной терапии УМ и мониторинга больных, что не позволяет осуществлять раннее прогнозирование метастазирования.

Роль системы HLA в распознавании опухолевых антигенов

Механизм действия ГКГС лежит в основе распознавания опухоли иммунной системой организма. Молекулы HLA (human leukocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены) класса I экспрессируются на всех ядросодержащих клетках, включая клетки УМ, и обеспечивают презентацию процессированных опухолевых антигенов Т-лимфоцитам. Это позволяет цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL) распознавать опухолевые клетки для последующего уничтожения – данный механизм лежит в основе противоопухолевого иммунитета. Полиморфизм генов HLA определяет набор презентируемых пептидов, а следовательно, силу иммунной защиты организма от злокачественных новообразований.

Распознавание антигена, представленного в комплексе с молекулами HLA класса I, осуществляется Т-клеточным рецептором (TCR) при участии корецептора CD8, который стабилизирует взаимодействие CTL с клеткой-мишенью. CD8 – гликопротеин, присутствующий в мембране практически всех CTL и части NK-клеток. Он обеспечивает эффективное взаимодействие CTL с клеткой-мишенью при презентации антигенов, выступает корецептором TCR и участвует в распознавании антигенов, представленных в комплексе с молекулами ГКГС класса I [2].

Таким образом, формирование тройного комплекса HLA – пептид – TCR – CD8 запускает каскад сигнальных событий, приводящих к активации и пролиферации цитотоксических лимфоцитов. Механизм именно этого вида иммунного надзора определяет способность организма контролировать развитие опухоли, а следовательно, имеет решающее значение для прогноза противоопухолевой реакции по HLA-генотипу.

Особенности иммунного микроокружения при увеальной меланоме

Иммунное микроокружение УМ представлено преимущественно иммуносупрессивными цитокинами (трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин 10), которые позволяют опухолевой массе ускользать от иммунного контроля. Клетки УМ не экспрессируют костимуляторные молекулы и способны ингибировать пролиферацию Т-лимфоцитов через экспрессию специфических лигандов к рецепторам на мембране Т-клеток [3].

Кроме того, УМ характеризуется низкой мутационной нагрузкой: на поверхности опухолевых клеток презентируется мало неоантигенов, вследствие чего лимфоциты не распознают клетки УМ. Это обусловливает отсутствие выраженного Т-клеточного иммунитета, высокую способность опухоли избегать иммунного надзора и резистентность к CTL [4].

Специфическая локализация УМ в иммунопривилегированном органе (глаз) дополнительно ограничивает эффективность противоопухолевого иммунного ответа. УМ развивается в иммуносупрессивной среде глаза, что накладывает дополнительные ограничения на активацию иммунных механизмов [5]. Благодаря анатомическим и физиологическим особенностям органа зрения опухолевые клетки способны уклоняться от иммунной системы, а также задействовать местные защитные факторы против эффекторных клеток.

Корреляция HLA-аллелей с гистологическим типом и признаками агрессивности опухоли

При анализе связи HLA-аллелей с гистологическим строением опухоли (веретеноклеточный, эпителиоидный, смешанный тип), а также с параметрами агрессивности (толщина, диаметр, наличие некроза) выявлены статистически значимые различия по ряду аллелей. Так, некоторые гаплотипы ассоциированы с преобладанием эпителиоидного компонента, который классически рассматривается как признак худшего прогноза. Показано, что клетки УМ ускользают от Т-клеточного опосредованного иммунитета в результате моноаллельной экспрессии одного из локусов HLA, что является важным

фактором иммунологического распознавания опухолевой клетки [6]. Этот механизм уклонения от иммунного контроля может объяснять зависимость определенных аллелей от степени агрессивности опухоли.

Получены данные о влиянии тех или иных HLA-аллелей на увеличение толщины и диаметра опухоли, а также на частоту выявления участков некроза. Все эти признаки отражают морфологическую картину и степень агрессивности процесса при УМ. Можно сделать вывод об участии иммуногенетического статуса в формировании как риска возникновения опухоли, так и ее морфологических характеристик (степени злокачественности).

Полученные данные о взаимосвязи HLA-генотипа с морфологией процесса позволяют рассматривать выявленные аллели в качестве маркеров риска развития заболевания. Использование иммуногенетического статуса при постановке диагноза позволит определить подгруппу пациентов со склонностью к нежелательному исходу, нуждающихся в тщательном наблюдении и активной терапии. Данный подход направлен на индивидуализацию клинических решений, улучшение прогноза больных УМ. Внедрение HLA-типирования в повседневную клиническую практику обеспечит оценку риска метастазирования и определение тактики адъювантной терапии. Но говорить о подтверждении прогностического значения определенных аллелей без дополнительных проспективных исследований на больших выборках преждевременно. Тем не менее уже сейчас можно констатировать, что иммуногенетические маркеры обладают значительным потенциалом в улучшении стратификации больных и индивидуализации терапии УМ.

Влияние иммуногенетического профиля на лимфоцитарную инфильтрацию и локализацию новообразования

Генетика иммунитета определяет степень выраженности лимфопролиферативного процесса в опухоли при УМ. Ряд исследований демонстрирует связь определенных генов системы HLA с повышенной концентрацией $CD8^+$ Т-лимфоцитов внутри опухоли [7]. Напротив, другие аллели ассоциированы со снижением количества регуляторных Т-клеток, что свидетельствует об угнетении местного иммунитета. Подобные различия в составе инфильтрата напрямую связаны с прогнозом течения заболевания.

Ключевым механизмом уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора служит потеря экспрессии одной из HLA-аллелей. В частности, клетки УМ избегают Т-клеточно-опосредованных иммунных реакций в результате потери экспрессии одной из аллелей HLA, что играет важную роль в иммунном распознавании опухолевых клеток организмом [3]. Этот механизм позволяет понять причину недостаточной реакции на опухоль у носителей определенных генотипов. Таким образом, гетерогенность HLA-гаплотипов определяет не только количество, но и функциональный профиль лимфоцитов в составе опухолевого инфильтрата.

Показано, что HLA-генотип влияет на первичную локализацию опухоли внутри увеального тракта. Так, при наличии некоторых аллелей HLA-DRB1 чаще встречается иридоцилиарная форма меланомы. Для хориоидальной формы характерен иной генетический профиль. Это может объясняться особенностями ангиоархитектоники и составом микроокружения различных отделов сосудистой оболочки глаза. Анатомические различия кровоснабжения и лимфодренажа обусловливают неодинаковые условия развития и инвазии опухоли [6].

Связь между HLA-профилем и локализацией опухолевого процесса может быть обусловлена модуляцией иммуногенетики путей метастазирования. Лимфатическая система цилиарного тела и радужки развита лучше, чем хориоидеи, что влияет на иммунный контроль. Следовательно, генотипы с предрасположенностью к развитию локального иммунодефицита с большей вероятностью будут встречаться при опухолях цилиарной локализации. Определение подобных связей позволит расширить возможности прогнозирования течения заболевания и выбора стратегии терапии.

HLA-генотип как фактор риска метастазирования: анализ выживаемости

В ряде когортных исследований доказана связь определенных вариантов HLA с развитием метастазов у пациентов с УМ. Носительство аллели HLA-A*02:01 достоверно ассоциировано со склонностью к гематогенному метастазированию опухоли.

Оценка выживаемости больных УМ выявила специфическое влияние различных HLA-аллелей на прогноз заболевания. При наличии аллели HLA-B*44 наблюдается улучшение течения заболевания и повышение выживаемости. В то же время носительство аллелей HLA-DRB1*04 и DQB1*03 ассоциировано со снижением общей и безметастатической выживаемости соответственно, что делает их маркерами неблагоприятного прогноза [8].

Прогностическая значимость HLA-генотипа возрастает при анализе не отдельных аллелей, а гаплотипов (комбинаций аллелей). Гаплотип HLA-A*02:01-B*44-DRB1*04 является фактором риска развития метастазов в первые пять лет от момента заболевания. Следовательно, определение гаплотипического профиля дает возможность с большей точностью выделить группу лиц, требующих активного контроля и своевременной терапии.

Независимая прогностическая значимость иммуногенетических маркеров подтверждается их включением в многофакторные модели наряду с такими классическими факторами, как размер опухоли и цитогенетические аномалии. Показано, что выявление моносомии хромосомы 3 в клетках опухоли определяет повышенный риск экстрабульбарного роста, что обусловливает необходимость раннего лечения пораженного глаза и тщательного динамического наблюдения [9]. Моносомия хромосомы 3 относится к числу наименее благоприятных прогностических факторов, существенно ухудшающих жизненный прогноз [10]. Комплексная оценка HLA-генотипа, размера новообразования и цитогенетических нарушений позволяет стратифицировать пациентов на группы риска с различной пятилетней выживаемостью. Это делает целесообразным внедрение иммуногенетического профилирования в клиническую практику.

Перспективы внедрения иммуногенетических маркеров в клиническую практику

Включение HLA-типирования в алгоритм рутинного обследования больных УМ поможет стратифицировать пациентов по развитию метастазов для дальнейшего активного наблюдения (магнитно-резонансная томография печени каждые 3–6 месяцев). Раннее выявление рецидивов дает возможность своевременно начать лечение. Стратегия основана на установленной зависимости носительства определенных HLA-аллелей с риском гематогенного метастазирования.

Иммуногенетические маркеры могут служить критерием отбора для адъювантной терапии: носители неблагоприятных аллелей, таких как HLA-A*02:01 и HLA-DRB1*04, являются кандидатами для включения в клинические исследования иммунотерапевтических препаратов. В частности, тебентафусп – инновационное иммунотерапевтическое средство, предназначенное для лечения неоперабельной или метастатической УМ у взрослых пациентов, носителей HLA-A*02:01 [11]. Таким образом, по типу HLA можно персонализировать назначение иммунотерапии для повышения ее эффективности.

Создание прогностических номограмм, включающих HLA-генотип наряду с клинико-морфологическими показателями, будет способствовать более точному прогнозу. Номограммы помогут определить индивидуальный ритм наблюдения: для пациентов группы низкого риска это позволит сократить количество инструментальных исследований без потери качества контроля, а для пациентов высокого риска – интенсифицировать мониторинг. Включение иммуногенетики в многофакторные модели прогноза будет способствовать дифференцированию пациентов с различным риском и экономически обоснованному распределению ресурсов системы здравоохранения.

Оценка экономической эффективности HLA-типирования при УМ возможна только в ходе проспективных исследований, однако уже сейчас можно предположить его экономическую целесообразность. Снижение количества избыточных инструментальных исследований у пациентов с низким риском, а также раннее выявление метастазов у пациентов с высоким риском позволит уменьшить затраты на лечение. Следовательно, HLA-типирование может стать рентабельным элементом в рамках клинических рекомендаций.

Заключение

Выполненный обзор литературы позволяет заключить, что система HLA является основой развития противоопухолевого иммунитета у пациентов с УМ. Генетический полиморфизм ГКГС влияет на способность к презентации опухолевых неоантигенов и формирование микроокружения опухоли. Конкретные варианты HLA-аллелей способны регулировать степень иммуносупрессии, определяя эффективность распознавания и уничтожения опухолевых клеток, что создает предпосылки для наблюдаемых взаимосвязей.

Установлены статистически значимые связи полиморфизма генов HLA с основными клинико-морфологическими характеристиками УМ. Выявлена ассоциация определенных гаплотипов с гистологическим строением опухоли и некрозом как маркерами злокачественности процесса. Отмечено влияние HLA-генотипа на выраженность лимфоцитарной инфильтрации – показателя местного иммунитета и косвенного индикатора противоопухолевой реакции. На основании полученных результатов можно определять иммуногенетические фенотипы УМ в зависимости от ее морфологии и прогноза течения заболевания, что позволит оценивать биологические свойства опухоли через призму генетики пациента.

Результаты прогностической оценки показывают, что HLA-генотип является самостоятельным маркером риска развития метастазов и выживаемости при УМ. Носительство определенных аллелей ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, что создает предпосылки для выделения групп высокого риска с целью интенсивного наблюдения и выбора тактики лечения. Использование HLA-типирования при построении схем стратификации больных оправданно в силу его предсказательной ценности и направлено на восполнение дефицита достоверных иммуногенетических индексов для коррекции терапии.

Литература

1. Гришина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? Альманах клинической медицины. 2019; 8: 712–720.
2. Голубцова Н.В., Михайлова И.Н., Новиков В.В. и др. Прогностическое значение сывороточных уровней растворимых молекул HLA I класса и антигена CD8 у больных диссеминированной меланомой. Российский биотерапевтический журнал. 2010; 4: 103–106.
3. Dian Y., Liu Y., Zeng F., et al. Efficacy and safety of tebentafusp in patients with metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. Hum. Vaccin. Immunother. 2024; 20 (1): 2374647.
4. Саакян С.В., Катаргина Л.А., Мякошина Е.Б. и др. Иммуногистохимическое исследование увеальной меланомы и ее клеточного микроокружения. Успехи молекулярной онкологии. 2022; 2: 97–104.
5. Саакян С.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А. и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови при увеальной меланоме. Медицинская иммунология. 2019; 4: 765–772.
6. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Назарова В.В. и др. Молекулярное и генетическое разнообразие меланомы глаза. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 3: 51–58.
7. Howlett S., Carter T.J., Shaw H.M., Nathan P.D. Tebentafusp: a first-in-class treatment for metastatic uveal melanoma. Ther. Adv. Med. Oncol. 2023; 15: 17588359231160140.
8. Maat W., Haasnoot G.W., Claas F.H., et al. HLA class I and II genotype in uveal melanoma: relation to occurrence and prognosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (1): 3–6.
9. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстраокулярного роста увеальной меланомы. Современные технологии в медицине. 2016; 2: 76–83.
10. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г. Роль молекулярно-генетических факторов в выживаемости пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 2: 147–150.
11. Тараскова К.И., Гришина Е.Е. Возможность иммунотерапии увеальной меланомы (обзор литературы). Точка зрения. Восток – запад. 2025; 2: 58–63.

Association of HLA Genotype with Clinical and Morphological Characteristics and Prognosis in Uveal Melanoma

K.I. Taraskova, E.E. Grishina, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Kseniya I. Taraskova, kstaraskova@mail.ru

Relevance. *The variability of clinical manifestations of uveal melanoma (UM) necessitates the development of additional methods for predicting the course of the disease. Polymorphism of the genes of the major histocompatibility complex (HLA) reflects the individual immunological specificity of the organism with respect to tumor antigen and influences the development of the antitumor immune response.*

Objective *– to summarize data on the association of HLA alleles with clinical and morphological characteristics, the degree of malignancy of the process, and survival rates of patients with UM, and to assess the prospects for the use of HLA typing in clinical practice.*

Results. *Statistically significant associations were established between certain HLA haplotypes and a number of clinical and morphological parameters: histological subtype of the tumor, severity of lymphocytosis, and morphological signs of process aggressiveness (tumor thickness and size, presence of necrosis). The role of HLA genotype polymorphism in determining tumor localization and the effectiveness of immune surveillance was demonstrated, in particular through mechanisms limiting the recognition of tumor cells by T lymphocytes. In addition, individual alleles associated with an increased risk of metastasis and reduced overall survival of patients were identified.*

Conclusions. *Immunogenetic status can be considered an independent prognostic indicator. The introduction of HLA typing allows patients to be stratified by the risk level of adverse outcomes. The use of this method in clinical practice creates prerequisites for individualizing patient follow-up, selecting optimal adjuvant therapy (including immunotherapy, for example, with the use of tebentafusp), and improving the accuracy of predicting the course of the disease. At the same time, further prospective studies are needed to confirm the prognostic significance of the identified immunogenetic markers.*

Keywords: *uveal melanoma, HLA alleles, immunogenetic profile, metastasis, prognostic markers, personalized therapy, immune surveillance, major histocompatibility complex*