

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.112.94: 57.016.4: 621.017.1: 615.37

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ИММУНОТЕРАПИИ

Г. А. Жулай, Е. К. Олейник

Институт биологии Карельского научного центра РАН

В обзоре рассматриваются основные вопросы биологии регуляторных Т-клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺: их фенотипическое и функциональное разнообразие, а также молекулярные и клеточные механизмы иммунной супрессии. Представлены последние данные о содержании и распределении Treg клеток в организме в норме и при патологических состояниях (аутоиммунные и онкологические заболевания). Обсуждаются современные подходы в иммунотерапии, ориентированные на иммунную модуляцию с помощью регуляторных Т-клеток.

Ключевые слова: Treg клетки, фенотип, иммуносупрессия, опухоль, аутоиммунитет.

G. A. Zhulaj, E. K. Oleinik. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ REGULATORY T-LYMPHOCYTE. PROSPECTIVE APPLICATIONS IN IMMUNOTHERAPY

The review considers basic issues of the biology of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T (Treg) cells, their phenotypic and functional diversity, as well as molecular and cellular mechanisms of Treg cell suppression. Also in the review, the recent data on the frequency and distribution of Treg cells we present in normal and pathology (autoimmunity disease and cancer) conditions. Modern approaches in immunotherapy of these diseases directed on Treg cells are discussed.

Key words: Treg cells, phenotype, immunosuppression, tumor, autoimmunity.

Введение

В последнее десятилетие особое место в иммунологических исследованиях занимает изучение регуляторных супрессорных Т-клеток (Treg). Впервые они были охарактеризованы S. Sakaguchi с соавт. [1995] как CD4⁺CD25⁺ Т-клетки при исследовании аутоиммунных за-

болеваний у мышей. Позднее, к 2001 г., супрессорные свойства CD4⁺CD25^{hi} Т-клеток были найдены и у человека. В 2003 г. описан ген, локализованный в хромосоме X, FOXP3 (forkhead box P3), который контролирует развитие и функционирование Treg клеток у мышей, затем это было показано и для Treg клеток человека [Sakaguchi et al., 2010]. Предполагается, что

регуляторные Т-клетки играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза. Они могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторную функцию широкого круга иммунокомпетентных клеток, включая CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, натуральные киллерные (NK)- и натуральные киллерные Т (NKT)-клетки, В-клетки и антиген-презентирующие клетки (APC) *in vitro* и *in vivo* [Shevach, 2009; Yang, Ansell, 2009; Sakaguchi et al., 2010].

Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в иммунной системе благодаря уникальной способности контролировать иммунный ответ, они предупреждают аутоиммунные заболевания, аллергию, реакцию отторжения трансплантата, поддерживают пищевую и трансплацентарную толерантность. Эта роль впервые была установлена у мышей, у которых недостаток или удаление Treg клеток приводили к развитию аутоиммунного гастрита, тиреоидита, диабета и воспалительной болезни кишечника (inflammatory bowel disease, IBD). Впоследствии во многих исследованиях было показано, что дефекты в CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клетках могут способствовать развитию аутоиммунитета и что эти процессы отменяются адоптивным переносом Treg клеток. Важная роль CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеточной регуляции особенно ярко отмечается при болезнях человека, вызываемых мутациями в гене *FOXP3*, и проявляется в развитии тяжелого воспаления и аутоиммунитета у пациентов с синдромом Х-сцепленной иммунодисрегуляцией, полиэндокринопатией, энтеропатией (IPEX синдром). У таких пациентов вырабатывается широкий круг аутоантител, развивается инсулинозависимый диабет, тиреоидит, гемолитическая анемия и IBD [Buckner, 2010].

Однако регуляторные Т-клетки могут играть и негативную роль в организме. Например, FOXP3⁺ Treg клетки подавляют противоопухолевый иммунитет, тем самым способствуя опухолевой прогрессии [Curiel et al., 2004; Sakaguchi et al., 2010]. Кроме того, эти клетки также участвуют в развитии хронических инфекционных заболеваний [Chen et al., 2007; Yang et al., 2007].

Фенотипические характеристики регуляторных Т-клеток

Более детальное изучение Treg клеток, их отделение от других Т-лимфоцитов и использование в клинической практике затруднено тем, что до настоящего времени не определен специфический поверхностный маркер этих клеток. Регуляторные Т-клетки экспрессируют

целый спектр функциональных молекул (табл.). Среди них в качестве Treg клеточных маркеров используют CD25 (α -цепь рецептора IL-2, IL-2R α), CTLA-4 (CD152, cytotoxic T lymphocyte antigen 4), GITR (glucocorticoid-induced TNF-receptor-related protein), CD95 (Fas), CD127^{lo} (IL-7R α) и другие, поскольку они конститутивно экспрессируются регуляторными Т-клетками. Однако следует иметь в виду, что эти молекулы, используемые как поверхностные маркеры Treg клеток, могут экспрессироваться и другими Т-клетками на определенных стадиях жизненного цикла. Например, молекулы CD25, CD69, CD127, CD45RO обнаруживаются и на Т-эффекторах. Также недавно было показано, что экспрессия таких маркеров, как CD39, CD73, CD101, GITR, CD134 (OX40), CD137 (4-1BB), CD278 (ICOS) и CD120b (TNF RII), не находится в постоянной корреляции с экспрессией ключевого транскрипционного фактора Treg клеток FOXP3 [Tran et al., 2009a].

На сегодня FOXP3 – это наиболее специфический внутриклеточный маркер для Treg клеток. Ген *FOXP3* отвечает за развитие Treg клеток и их супрессорную функцию. Его высокая экспрессия обнаружена и в периферических CD4⁺CD25⁺ Treg клетках, и в CD4⁺CD25⁺CD8⁺ тимоцитах мышей [Sakaguchi et al., 2010]. Однако недавно стали появляться сообщения о том, что FOXP3 могут экспрессировать и эффекторные Т-клетки после активации [Miyara et al., 2009b; Buckner, 2010]. Кроме того, показано, что экспрессия FOXP3 CD4⁺CD25⁺ Т-хелперными клетками не всегда сопровождается приобретением супрессорной функции и стабильного регуляторного фенотипа [Sakaguchi et al., 2010]. Поэтому вопрос об уникальном маркере для Treg клеток остается актуальным и в связи с этим поиск маркерных молекул, характерных только для Treg, активно продолжается.

Одной из попыток выделения очищенной популяции регуляторных Т-клеток, без активированных эффекторных Т-клеток, было предложение М. Kleinewietfeld с соавт. [2009] использовать антитела против молекулы CD49d, которая является α цепью интегрина VLA-4 и экспрессируется на поверхности широкого спектра иммунокомпетентных клеток. Они показали, что CD49d отсутствует на иммуносупрессорных FOXP3⁺ Treg клетках. Очищение по CD49d удаляло загрязняющие интерферон- γ (IFN- γ) и интерлейкин (IL)-17 секретирующие клетки от CD4⁺CD25^{hi} Treg клеток, и полученная популяция, CD4⁺CD25^{hi}CD49d⁻, проявляла супрессорные свойства *in vitro* и *in vivo*.

Функциональная характеристика основных молекул регуляторных Т-клеток

Группа	Молекула	Роль молекулы в функционировании Treg клеток	Определена у		Источник
			мы-ши	чело-века	
Транскрип- ционные факторы	FOXP3	Контроль развития и функционирования Treg клеток	+	+	Sakaguchi et al., 2010
	Helios	Не определена; экспрессируется nTreg клетками	+	+	Thornton et al., 2010
Молекулы миграции	Норх	Поддержание iTreg супрессии	+	н. о.	Hawiger et al., 2010
	αEβ7 интегрин (CD103)	Локализация Treg клеток в эпителиальных тканях	+	+	Campbell, Koch, 2011
Молекулы активации	CCR2, CCR4, CCR6, CD62L	Миграция Treg клеток	+	+	Campbell, Koch, 2011
	LFA-1 (CD11a/CD18)	Привлечение Treg клеток в окружение незрелых DC	+	+	Onishi et al., 2008
	CD304 (Nrp-1)	Четко не определена; возможно, участие в супрессии	+	-	Shevach, 2009
	CD45RO	Маркер активированных Treg клеток	+	+	Sakaguchi et al., 2010
Молекулы, участвующие в супрессии	CD45RA	Маркер покоящихся Treg клеток	-	+	Sakaguchi et al., 2010
	CD25	α-цепь рецептора IL-2, потребление IL-2	+	+	Sakaguchi et al., 2010
	HLA-DR	Маркер конечной стадии дифференциации Treg клеток	-	+	Sakaguchi et al., 2010
	CD127	Недостаток экспрессии определяет Treg клетки	+	+	Sakaguchi et al., 2010
	CD69	Возможно, супрессия	+	+	Tran et al., 2009a
	CTLA-4	Воздействие на APC	+	+	Shevach, 2009
	ICOS	Участие в Tr1 супрессии	+	+	Sakaguchi et al., 2010
	LAP	Экспрессия комплекса LAP-mTGF-β	+	+	Tran et al., 2009a
	IL-10, IL-35	Ингибиторные цитокины	+	+	Vignali et al., 2008
	гранзимы, перфорин	Лизис эффекторных Т-клеток	Gr. B	Gr. A	Sakaguchi et al., 2010
Другие молекулы, характер- ные для Treg клеток	CD39-CD73	Гидролиз воспалительного внеклеточного АТФ	+	+	Mandapathil et al., 2010
	галектины 1, 9, 10	Участие в супрессии	+	+	Shevach, 2009
	FGL2	Снижение функционирования Т-эффекторов, DC	+	+	Shevach, 2009
	LAG3(CD223)	Индукция ингибиторного сигнала	+	+	Shevach, 2009
	GITR	Участие в регуляции Treg супрессорной активности	+	+	Shevach, 2009
	OX40 (CD134)	Участие в развитии и поддержании Treg клеток	+	+	Tran et al., 2009a
	4-1BB (CD137)	Индуктирует пролиферацию Treg клеток	+	+	Tran et al., 2009a
	CD95	Повышенная экспрессия определяет Tregs	+	+	Sakaguchi et al., 2010
	FR4	Не определена	+	н. о.	Ohkura et al., 2011
	GARP	Четко не определена; рецептор mTGF-β у Treg клеток	н. о.	+	Stockis et al., 2009
CD27	Повышенная экспрессия определяет Treg клетки	+	+	Sakaguchi et al., 2010	

Примечание. Выделенные молекулы относятся к маркерам регуляторных Т-клеток. Tregs – регуляторные Т-клетки; н. о. – не определено; Gr. – гранзим, DC – дендритные клетки, Tr1 – регуляторные Т-клетки типа 1.

Однако D. Q. Tran с соавт. [2009a] обнаружили экспрессию CD49d и на Treg клетках, что делает использование этой молекулы для идентификации регуляторных Т-клеток спорным. Эта же группа ученых предложила свой вариант выделения чистой популяции Treg клеток. Они выяснили, что с помощью комбинации молекул LAP (латентно-ассоциированный пептид), CD121a, CD121b (рецепторы IL-1 типа I и II соответственно) можно отделить активированные FOXP3⁺ регуляторные Т-клетки от FOXP3⁻ и FOXP3⁺ нерегуляторных Т-клеток из периферической крови человека.

Еще одной молекулой, предлагаемой в качестве специфического маркера активированных регуляторных Т-клеток у человека, является GARP (glycoprotein-A repetitions predominant, или LRRC32), которая впервые была идентифицирована с помощью ДНК-микрочипного анализа группой D. Unutmaz [Wang et al., 2008].

Было показано, что белок GARP конститутивно отсутствует в покоящихся Treg клетках, но быстро накапливается на поверхности Treg клеток через 12–24 ч после активации. Экспрессия GARP была в 100 раз больше у активированных Treg клеток по сравнению с нерегуляторными Т-клетками (как активированными, так и покоящимися). Эктопическая экспрессия GARP в CD45RO⁺CD25⁻ наивных Т-клетках человека приводила к приобретению характерных для Treg клеток свойств: снижение продукции цитокинов (IFN-γ и IL-2), ослабление пролиферативной способности, появление супрессорной активности, а также частичного Treg фенотипа, определенного по увеличению экспрессии FOXP3, CD25, CD62L [Wang et al., 2008; Probst-Kepper et al., 2009]. Есть данные о том, что экспрессия GARP зависит от FOXP3. Недавно было показано, что GARP является рецептором латентного TGF-β (трансформирующий

фактор роста β) на поверхности активированных Treg клеток человека [Stockis et al., 2009; Tran et al., 2009b]. Очевидно, что молекула GARP играет немаловажную роль в функционировании Treg клеток, и ее исследование даст новое понимание биологии этих клеток.

Используя комбинацию молекул CD25, CD45RA, FOXP3, группа Sakaguchi [Miyara et al., 2009b] попыталась выделить популяции CD4⁺FOXP3⁺ Treg клеток, находящихся на разных стадиях развития и дифференцировки. Они показали, что популяция CD25⁺CD4⁺FOXP3⁺ Т-клеток у человека состоит из трех фенотипически и функционально отличающихся субпопуляций: полежащие CD25⁺CD45RA⁺FOXP3^{lo} Treg клетки (resting, rTreg), активированные CD25^{hi}CD45RA⁺FOXP3^{hi} Treg клетки (activated, aTreg), и цитокин-секретирующие CD25⁺CD45RA⁺FOXP3^{lo} несупрессорные Т-клетки. Клетки aTreg, находящиеся на терминальной стадии дифференцировки, быстро погибали после активации, в то время как rTreg клетки пролиферировали и переходили в aTreg клетки *in vitro* и *in vivo*. Показано, что rTreg и aTreg клетки имеют сходную функцию, но поскольку экспрессия генов у них отличается, то предполагается, что для них характерны разные супрессорные механизмы.

Помимо основной популяции CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клеток идентифицировано еще несколько субпопуляций Т-клеток с супрессорными свойствами, но различными фенотипами. Их характеризуют на основе происхождения, функционирования, экспрессии клеточно-поверхностных маркеров и FOXP3. Исходя из этого, можно выделить следующие субпопуляции регуляторных Т-клеток: регуляторные Т-клетки типа 1 (Tr1, type 1 regulatory T cells), Т-хелперные клетки типа 3 (Th3, type 3 helper T cells), CD8⁺ iTreg клетки (induced regulatory T cells), CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клетки.

Клетки Tr1 образуются на периферии вне тимуса и поэтому относятся к адаптивным или индуцибельным регуляторным Т-клеткам (iTreg). iTreg клетки индуцируются под влиянием стимуляции активирующими агентами (в частности антигеном) и образуются в ходе иммунного ответа. Дифференцировка iTreg является антигензависимой и осуществляется при определенных условиях: в присутствии цитокинов, обладающих иммуномодулирующими свойствами и чувствительных к этим цитокинам APC [Fehervari, Sakaguchi, 2005; Beissert et al., 2006]. Клетки Tr1 в основном секретируют IL-10, а также в небольших количествах TGF- β и IL-5 [Fehervari, Sakaguchi, 2005; Beissert et al., 2006]. Они способны подавлять функции Th1 и

Th2 как *in vitro*, так и *in vivo*. Tr1-клетки контролируют развитие аутоиммунных процессов, регулируют активацию наивных клеток и Т-клеток памяти, функции дендритных клеток (DC) и развитие иммунного ответа на различные патогены, аллоантигены, а также принимают участие в процессе опухолевого роста [Fehervari, Sakaguchi, 2005; Beissert et al., 2006]. Супрессорные свойства Tr1-клеток связаны в основном со способностью к секреции IL-10, поскольку их функции могут быть нарушены использованием анти-IL-10 моноклональными антителами (mAT) [Beissert et al., 2006].

Th3 также относятся к индуцибельным регуляторным Т-клеткам, но в отличие от Tr1-клеток, Th3-клетки в большом количестве секретируют TGF- β и немного IL-10. Они подавляют развитие аутоиммунных заболеваний как в экспериментальных условиях, так и *in vivo*. Th3-клетки ингибируют пролиферацию и секрецию цитокинов клетками Th1, а также активацию как Th1, так и Th2. Функции Th3-клеток связаны с секрецией TGF- β и могут быть нарушены анти-TGF- β mAT [Beissert et al., 2006].

К группе iTreg клеток помимо Tr1-клеток и Th3-клеток, экспрессирующих корецептор CD4, относят еще и CD8⁺ регуляторные Т-клетки, такие как CD8⁺CD28⁺ клетки, CD8⁺CD122⁺, CD8⁺CD25⁺FOXP3⁺ [Wang, 2008; Zheng et al., 2009].

Основной субпопуляцией CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ регуляторных Т-клеток считаются естественные или натуральные регуляторные Т-клетки (nTreg). Эти клетки формируются в процессе нормальной дифференцировки в тимусе, а не под действием антигенной стимуляции. В результате дифференцировки образуется небольшое количество nTreg клеток, обладающих относительно высоким сродством к аутоантигенам по сравнению с обычными CD4⁺ Т-клетками [Beissert et al., 2006; Sakaguchi et al., 2010]. Хотя незрелые FOXP3⁺ тимоциты найдены у человека, пока немного известно об условиях развития регуляторных Т-клеток в тимусе. На мышинных моделях установлено, что тимические стромальные клетки, включая кортикальные и медуллярные тимические эпителиальные клетки и DC, способствуют дифференциации и селекции Treg клеток. Также в тимическом микроокружении необходимо присутствие IL-2 и IL-7 для развития Treg клеток у мышей [Sakaguchi et al., 2010].

Среди CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клеток могут встречаться возникшие на периферии адаптивные Treg клетки. Показано, что FOXP3⁺ Treg клетки могут индуцироваться *in vitro* из наивных CD4⁺ Т-клеток стимуляцией TGF- β или ре-

тиновой кислотой у мышей и стимуляцией Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) в присутствии TGF- β у человека. Такие FOXP3⁺ iTreg клетки экспрессируют маркеры, ассоциированные с регуляторным фенотипом (такие как CD25, CTLA4 и CD127^{lo}), имеют способность к супрессии, но не проявляют характерного для CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ nTreg профиля генной транскрипции [Sakaguchi et al., 2010].

Таким образом, обе эти субпопуляции – и индуцированные на периферии iTreg, и тимус-производные nTreg – экспрессируют FOXP3 и подавляют иммунный ответ. Однако естественные CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клетки отличаются устойчивостью в отношении поддержания регуляторной функции и экспрессии FOXP3 на периферии [Sakaguchi et al., 2010]. Недавно были установлены признаки, разграничивающие истинные FOXP3⁺ nTreg клетки и FOXP3⁺ iTreg клетки. Во-первых, было найдено, что промоторный регион *FOXP3* гена nTreg клеток полностью деметилирован, в отличие от iTreg клеток, для которых был характерен метилированный промоторный регион *FOXP3* гена, что, как предполагает Р. С. Janson с соавт. [2008], является причиной нестабильной экспрессии FOXP3 в Т-клетках [Baron et al., 2007; Janson et al., 2008]. Во-вторых, группой Е. М. Shevach [Thornton et al., 2010] описан транскрипционный фактор Helios, член семейства Ikaros, который четко разделяет популяцию FOXP3⁺ Treg клеток на две группы: FOXP3⁺Helios⁺ nTreg и FOXP3⁺Helios⁺ iTreg клетки. Было показано, что абсолютно все CD4⁺CD8⁺Foxp3⁺ тимоциты экспрессировали этот транскрипционный фактор. Ни мышиные, ни человеческие наивные Т-клетки, индуцированные к экспрессии Foxp3 *in vitro* TCR стимуляцией в присутствии TGF- β , не экспрессировали Helios. Поэтому транскрипционный фактор Helios был предложен в качестве маркера тимус-производных nTreg клеток. В-третьих, для CD25⁺Foxp3⁺ iTreg клеток, индуцированных DC *in vivo*, отмечается высокий уровень экспрессии транскрипционного кофактора Норх (или Нор – homeodomain only protein) [Hawiger et al., 2010]. Было установлено, что Норх экспрессируется в 3 раза меньше в nTreg клетках, чем в iTreg клетках, и что Норх-дефицитные iTreg клетки, индуцированные DC, теряли способность к супрессии, в то время как для функционирования nTreg клеток Норх не требовался.

Таким образом, пул регуляторных Т-клеток весьма гетерогенен, и определение специфического поверхностного маркера является одной из ключевых задач, решение которой позволит более детально изучить

свойства Treg клеток, новые механизмы супрессии, а также возможности использования их в иммунотерапии.

Механизмы иммунной супрессии с участием регуляторных Т-клеток

Иммунная супрессия, опосредованная регуляторными Т-клетками, направлена на разные типы иммунокомпетентных клеток. Мишенями для Treg супрессии могут стать CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, DC, макрофаги, тучные клетки, NK- и NKT-клетки [Gri et al., 2008]. Широкий спектр супрессорных механизмов, используемых Treg клетками, Е. М. Shevach [2009] делит на две основные группы по действию на клеточные мишени: способы супрессии, направленные на Т-клетки (супрессорные цитокины, потребление IL-2, цитолиз), и способы супрессии, направленные на APC (понижение костимуляции или снижение антигенной презентации). Также существует другая классификация механизмов супрессии, когда они подразделяются по способу действия. Это клеточно-контактная супрессия (при участии в межклеточном взаимодействии CTLA-4/B7, LAG3, TGF- β , цАМФ или гранзимов), супрессия, опосредованная локальной секрецией ингибиторных цитокинов (TGF- β , IL-10, IL-35), и конкурентное связывание факторов роста [Sojka et al., 2008].

Одним из механизмов опосредованной Treg клетками иммунной супрессии является конкуренция за фактор роста – IL-2, который необходим для нормального функционирования Т-лимфоцитов. К тому же IL-2 требуется для поддержания субпопуляции nTreg клеток на периферии и индукции iTreg клеток [Long et al., 2010]. Поскольку Treg клетки конститутивно экспрессируют CD25, а также еще два высокоаффинных компонента IL-2R – CD122 и CD132, это позволяет им преобладать в потреблении цитокина над наивными Т-клетками, которые экспрессируют CD25 только после TCR стимуляции. Treg клетки, потребляя IL-2 и конкурируя с Foxp3⁺ Т-клетками, ингибируют тем самым их пролиферацию, что приводит к апоптозу, индуцированному недостатком цитокина и *in vitro*, и *in vivo*. Показано, что апоптоз клеток-мишеней был Bcl-2-зависимым, но независим от перфорина [Sojka et al., 2008; Shevach, 2009]. Таким образом, IL-2 оказался необходимым регуляторным Т-клеткам не только для поддержания их гомеостаза *in vivo*, но и для выполнения их супрессорной функции *in vitro*. Однако в исследованиях с добавлением антител CD25 в систему «Treg клетки человека – Т-эфффекторы мыши» было показано, что бло-

кирование связывания IL-2 анти-CD25 не влияет на функционирование Treg клеток человека [Sojka et al., 2008; Shevach, 2009]. Соответственно, конкуренция за IL-2 не может быть основным механизмом Treg-опосредованной супрессии.

Важное место в Treg супрессии занимают ингибиторные цитокины TGF- β и IL-10. Разные исследования показывали TGF- β - и/или IL-10-зависимые пути Treg-опосредованной супрессии. Но использование *in vitro* нейтрализующих антител или T-клеток, которые не способны секретировать или отвечать на IL-10 и TGF- β , позволяет предполагать, что эти цитокины могут быть не столь существенны для функционирования Treg клеток. В то же время исследования и *in vitro*, и *in vivo* указывают на ключевую роль для Treg мембраносвязанного TGF- β (mTGF- β). Показано, что mTGF- β , продуцируемый Treg клетками, напрямую подавляет эффекторный T-клеточный иммунный ответ [Vignali et al., 2008]. Определена различная значимость IL-10, продуцируемого Treg клетками при разных патологиях. Удаление IL-10 не приводило к развитию спонтанного системного аутоиммунитета, но являлось причиной осложнения патологии в толстой кишке у старых мышей и в легких у мышей с индуцированной гиперчувствительностью дыхательных путей. Предполагается, что функция IL-10, секретруемого Treg клетками, может быть ограничена контролем воспалительных иммунных ответов, индуцируемых патогенами или повреждениями извне [Vignali et al., 2008].

L. W. Collison с соавт. [2007] показали, что недавно описанный ингибиторный цитокин IL-35 способствует Treg клеточной супрессии. Они установили, что мышинные CD4⁺CD25⁺ Treg клетки конститутивно экспрессируют *Ebi3* и *Il12a* гены, которые совместно кодируют цитокин IL-35. Отмечено, что *Ebi3*^{-/-} и *Il12a*^{-/-} Treg клетки значительно снижали регуляторную активность *in vitro* и не были способны контролировать пролиферацию эффекторных T-клеток и терапию IBD *in vivo*. В 2008 г. E. Bardel с соавт. [2008], изучая экспрессию *Ebi3* в некоторых популяциях лимфоцитов человека, показали, что Treg клетки, как покоящиеся, так и активированные, не экспрессируют *Ebi3* и не продуцируют определяемое количество IL-35. Однако недавно V. Chaturvedi с соавт. [2011] установили, что Treg клетки человека экспрессируют IL-35 и нуждаются в нем для проявления максимальной супрессорной активности. Также эти авторы отмечают, что исследуемая ими Treg-опосредованная супрессия была контактно-независимой, обусловлена супрессорным ци-

токином IL-35 и не нуждалась в IL-10 или TGF- β . Более того, такая супрессия приводила к конверсии подавляемых T-эффекторов в iTreg35 клетки – IL-35 индуцированная популяция Treg клеток. Таким образом, вопрос об участии IL-35 в Treg-опосредованной супрессии у человека остается не совсем ясным и требует дальнейшего изучения.

Описано участие некоторых галектинов в Treg-опосредованной иммуносупрессии. Показано, что галектин-1 высоко экспрессируется в CD4⁺CD25⁺ Treg клетках, особенно после их активации. Блокада связывания галектина-1 значительно снижает ингибиторные эффекты Treg клеток и у мышей, и у человека. Галектин-1 – член семейства лектинов. Он широко распространен в лимфоидных и нелимфоидных тканях и выполняет разнообразные иммунорегуляторные функции. Последствия связывания галектина-1 с его лигандами на T-клетках проявляются в остановке клеточного цикла и апоптозе, а также в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-2 и IFN- γ [Garin et al., 2007]. Сообщается, что в функционировании регуляторных T-клеток принимает участие галектин-9, который, возможно, влияет на дифференцировку Treg клеток, усиливая ее [Seki et al., 2008], а также галектин-10, ингибирование которого восстанавливает пролиферативную способность Treg клеток и частично отменяет их супрессорную функцию [Shevach, 2009].

Еще одним механизмом супрессии, опосредованной Treg клетками, может быть цитолиз клеток-мишеней. Исследования *in vitro* показали, что CD4⁺CD25⁺ T-клетки экспрессируют гранзим А (у человека) и В (у мышей) [Grossman et al., 2004; Sakaguchi et al., 2010]. Эти клетки проявляют перфорин-зависимую цитотоксичность против аутологических клеток-мишеней, включая активированные CD4⁺ и CD8⁺ T-клетки, CD14⁺ моноциты, DC [Grossman et al., 2004], а также NK-клетки [Cao et al., 2007].

Известно несколько механизмов Treg супрессии, связанных с презентацией антигена. Наиболее важным из них является снижение костимуляции на DC посредством взаимодействия их с молекулой CTLA-4. Известно, что регуляторные T-клетки конститутивно экспрессируют эту молекулу и что использование анти-CTLA-4 мАТ отменяет подавление пролиферации эффекторных T-клеток *in vitro*. Однако исследования *in vivo* с CTLA-4-дефицитными Treg клетками показывают, что супрессия только немного снижается. Предполагают, что взаимодействие CTLA-4 на Treg клетках с его ли-

гандами CD80 и CD86 на DC блокирует последующее увеличение экспрессии CD80 и CD86 или даже снижает их экспрессию, индуцированную антиген-специфичными эффекторными клетками. Таким образом, ингибирование экспрессии CD80 и CD86 Treg клетками ограничивает способность DC стимулировать наивные Т-клетки через CD28. Также возможно, что CTLA-4 на Treg клетках может взаимодействовать с CD80 и CD86, которые экспрессируются на активированных Foxp3⁺ Т-клетках и тем же способом снижать функции Т-эффекторов [Shevach, 2009].

При участии CTLA-4 возможен супрессорный эффект Treg клеток посредством усиления экспрессии DC индоламина 2, 3-диоксигеназы (IDO). Во время взаимодействия CTLA-4 с CD80 и CD86, DC могут экспрессировать фермент IDO, который индуцирует катаболизм триптофана в проапоптотические метаболиты (например, кинуреин), подавляющие активацию эффекторных Т-клеток [Shevach, 2009]. В последнее время к IDO проявляют особый интерес в связи с обнаружением новых аспектов его участия в биологии Treg клеток. Выявлена способность IDO-экспрессирующих DC управлять дифференциацией наивных CD4⁺ Т-клеток в Foxp3⁺ iTreg, а также способность IDO-экспрессирующих DC напрямую активировать созревание Treg клеток и предупреждать индуцированную воспалением конверсию Treg клеток в провоспалительные Т-хелпер-подобные клетки [Munn, 2011].

Супрессия DC может опосредоваться еще одной молекулой, экспрессируемой Treg клетками – LAG-3 (lymphocyte activation gene3, CD223). Эта молекула LAG-3 может связывать молекулы МНС класса II с очень высокой аффинностью. Связывание LAG-3 с молекулами МНС класса II, которые экспрессируются незрелыми DC, приводит к остановке созревания и снижению иммуностимулирующих свойств DC [Liang et al., 2008].

Описано вовлечение в Treg иммуносупрессию и ряда других молекул, которые экспрессируются Treg клетками. Например, нейропиплин-1 (Nrp-1) содействует длительному взаимодействию Treg клеток с незрелыми DC [Sarris et al., 2008]. Функционально-ассоциированный лимфоцитарный антиген-1 (LFA-1) способствует накоплению Treg клеток вокруг незрелых DC, конкурируя с наивными Т-лимфоцитами, а также понижая экспрессию CD80/CD86 [Onishi et al., 2008]. Фибриноген-подобный белок 2 (FGL2) снижает активное функционирование DC [Shalev et al., 2008]. Участвует в Treg иммуносупрессии и гемоксигена-

за 1 (HO-1), которая проявляет сильный противовоспалительный и иммунорегулирующий эффект [Choi et al., 2005].

Супрессорное действие Treg клеток связывают также с изменением уровня циклического АМФ (цАМФ), увеличение которого ассоциируется с ингибированием клеточной пролиферации и дифференцировки, а у лимфоцитов еще и селективным подавлением генной экспрессии цитокинов, таких как IL-2, IFN-γ. Последние исследования показали, что регуляторные Т-клетки повышают уровень цАМФ, по меньшей мере, двумя путями: прямо поставляя цАМФ в активированные клетки-мишени через целевой контакт [Sojka et al., 2008] и косвенно, продуцируя местно аденозин, посредством поверхностной экспрессии эктонуклеотидаз CD73 и CD39 [Mandapathil et al., 2010].

Помимо регуляторных Т-клеток супрессорная функция определена для нескольких типов клеток, включая γδ Т-клетки, CD4⁺CD8⁺-клетки, NKT-клетки [Wang, 2008], NK-клетки [Caumartin et al., 2007] и CD1d^{hi}CD5⁺CD19^{hi} В-клетки [Iwata et al., 2011].

Содержание и локализация регуляторных Т-клеток

Популяция CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток считается минорной и содержание Treg в периферической крови составляет около 5–10 % от CD4⁺ Т-клеток у мышей и человека [Yang, Ansell, 2009]. Регуляторные Т-лимфоциты конститутивно присутствуют в лимфоидных тканях, но они могут быть найдены и в большинстве нелимфоидных тканей, даже в отсутствие воспаления. К примеру, было показано, что CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg клетки содержатся не только во вторичных лимфатических тканях, включая селезенку, подкожные периферические лимфоузлы, мезентериальные лимфоузлы, пейеровы бляшки, но и во всех исследуемых нелимфоидных тканях, таких как кожа, легкие, печень, слизистая оболочка кишечника и брюшной полости [Sather et al., 2007].

Экспрессия довольно широкого ряда молекул адгезии и хемотаксических молекул позволяет Treg клеткам активно распределяться по тканям организма и выполнять свои функции. Например, экспрессия интегрина αE (CD103) и хемокинового рецептора CCR4, а также способность продуцировать углеводные лиганды для Р- и Е-селектинов является важным для миграции и удерживания Treg клеток внутри кожи. Помимо этого, регуляторные Т-клетки экспрессируют целый ряд хоминговых рецепторов, к которым относятся CCR1, CCR2,

CCR4, CCR5, CCR6, CCR8, CCR9, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, интегрин $\alpha 4\beta 1$ (VLA4), $\alpha E\beta 7$ и $\alpha 4\beta 7$, предположительно участвующие в привлечении Treg клеток в места воспаления. Комбинация тех или иных рецепторов миграции Treg клеток зависит от ткани, вовлеченной в воспаление, а также типа воспалительного ответа. Например, при Th1 воспалительном ответе IFN- γ индуцирует экспрессию хемокинового рецептора CXCR3 к хемокинам CXCL9, CXCL10, CXCL11, а, следовательно, и миграцию CXCR3⁺ Treg клеток в печень в модели гепатита, индуцированного конканавалином А [Campbell, Koch, 2011].

Экспрессия регуляторными Т-клетками хемокиновых рецепторов имеет большое значение в привлечении и накоплении этих клеток в места локализации опухоли. Так, исследования Т. J. Curiel с соавт. [2004] показали, что CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клетки при опухоли яичника экспрессируют CCR4 и мигрируют в направлении CCL22 в опухолевое микроокружение. Авторы считают, что опухолевые клетки и опухоль-ассоциированные макрофаги являются источником CCL22. Эти Treg клетки проявляли супрессорные свойства и были способны блокировать опухоль-специфичный иммунитет, способствуя опухолевому росту и неблагоприятному прогнозу выживаемости пациентов. Миграция CCR4⁺ Treg клеток к CCL22 в места локализации опухоли определена и при других видах рака, например, у пациентов с опухолями молочной железы [Ménétrier-Caux et al., 2009], мозга [Jacobs et al., 2010], желудка [Mizukami et al., 2008]. Также сообщается об участии других хемокинов в привлечении Treg клеток в места опухолевого роста [Yang, Ansell, 2009].

У онкологических больных отмечается увеличенное количество CD4⁺CD25^{hi} Treg клеток в периферической крови, опухолевом микроокружении, в регионарных лимфатических узлах, в опухолевой ткани, асцитной жидкости. Причем их наибольшее скопление наблюдается именно среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [Curiel et al., 2004; Mizukami et al., 2008]. Показано, что повышенное содержание Treg клеток коррелирует со стадией рака, гистологическим типом и выживаемостью пациентов [Yang, Ansell, 2009].

Что касается аутоиммунных заболеваний, то данные о количестве Treg клеток у пациентов с аутоиммунной патологией сильно варьируют. Ранние анализы содержания Treg клеток при аутоиммунитете с использованием только антител к CD25 показывали значительное сокращение количества CD4⁺CD25⁺ Treg клеток

[Kukreja et al., 2002]. С введением в использование FOXP3 как более специфического маркера Treg клеток исследователи стали получать более противоречивые результаты. Например, у пациентов с диабетом I типа не было найдено значительных различий в количестве CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клеток по сравнению с контролем [Buckner, 2010]. Также не наблюдалось различий в содержании CD4⁺CD25^{hi} Treg клеток в крови здоровых доноров и пациентов с рассеянным склерозом [Feger et al., 2007; Michel et al., 2008]. Однако некоторые исследования аутоиммунных заболеваний все же выявили изменения в численности Treg клеток. Так, при системной красной волчанке было показано снижение числа Treg клеток [Suen et al., 2009], а у пациентов с ревматоидным артритом, наоборот, увеличение их количества [Han et al., 2008]. Интересно, что в местах воспаления, таких как цереброспинальная жидкость при рассеянном склерозе, синовиальная жидкость при ревматоидном артрите, в коже при псориазе, содержание Treg клеток увеличено по сравнению с контролем [Buckner, 2010]. Похоже, что Treg клетки мигрируют в места воспаления, но заметного подавления чрезмерной иммунной реакции при этом не наблюдается.

Регуляторные Т-клетки при развитии опухолей. Возможности контроля иммунной супрессии

Известно, что опухоль обладает различными механизмами преодоления иммунологического надзора. Одним из них является формирование иммунологической толерантности к опухолевым клеткам, участие в котором принимают Treg клетки.

Многие исследования связывают увеличенное количество Treg клеток у онкологических пациентов с неблагоприятным прогнозом [Curiel et al., 2004; Ménétrier-Caux et al., 2009; Yang, Ansell, 2009]. Однако не существует прямого доказательства того, что высокое число Treg клеток характерно для неблагоприятного исхода у всех пациентов с онкологией.

Известно, что Treg клетки ингибируют иммунологический ответ на опухолевые клетки, но важным моментом является то, что опухоль сама активно участвует в накоплении Treg в местах ее локализации. Это становится возможным благодаря определенным механизмам. Во-первых, привлечение Treg клеток вызывается продукцией опухолевыми клетками и опухоль-инфильтрирующими макрофагами хемокинов, таких как CCL22 и CCL5 [Yang, Ansell, 2009; Nishikawa, Sakaguchi, 2010]. Во-вторых,

накопление опухоль-инфильтрующих Treg клеток возможно благодаря генерации *de novo* путем конверсии их из CD4⁺CD25⁻ эффекторных Т-клеток или из наивных Т-клеток [Jarnicki et al., 2006; Shafer-Weaver et al., 2009]. Так, например, опухолевые В-клетки (при фолликулярной лимфоме В-клеток) индуцировали Т-клетки к экспрессии FOXP3 и к приобретению регуляторной функции, тогда как нормальные В-клетки не проявляли таких свойств [Ai et al., 2009]. Для индукции Т-клеток в супрессорные опухоль может секретировать TGF-β [Liu et al., 2007; Moo-Young et al., 2009] или использовать DC [Ghiringhelli et al., 2005]. Однако следует учитывать, что конверсия Т-клеток в Treg показана *in vitro* в клеточных культурах или на мышинных моделях, а случается ли она в условиях *in vivo*, не ясно. В-третьих, опухолевые клетки могут способствовать экспансии nTreg клеток в опухолевое микроокружение [Yang, Ansell, 2009; Elkorda et al., 2011]. В экспериментах *in vitro* показано, что супернатант клеточной линии лимфомы Ходжкина значительно увеличивал количество Treg клеток, а при меланоме Ходжкина DC поддерживали и способствовали экспансии CD4⁺FOXP3⁺ Treg клеток [Yang, Ansell, 2009].

О том, как функционируют регуляторные Т-клетки в местах локализации опухоли, известно немного. Так как опухолевые клетки способны индуцировать развитие Treg клеток, можно предположить, что Treg клетки могут распознавать опухолевые антигены и поэтому могут быть опухоль-специфичными [Yang, Ansell, 2009; Nishikawa, Sakaguchi, 2010]. В литературе описываются некоторые механизмы супрессии, которые реализуются регуляторными Т-клетками в опухолевом микроокружении. Так, например, у пациентов с меланомой CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺ Treg клетки ингибировали пролиферацию CD4⁺CD25⁻ и CD8⁺ Т-клеток контакт-зависимым путем. С другой стороны, на экспериментальной модели карциномы толстого кишечника CT26 показано, что в местах опухолевого роста присутствуют CD4⁺ и CD8⁺ Treg клетки, секретирующие IL-10 и TGF-β [Jarnicki et al., 2006]. У пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи была описана уникальная субпопуляция Treg клеток, продуцирующая и IL-10, и TGF-β1, которая не нуждалась в межклеточном контакте для ингибирования иммунного ответа [Сорочан и др., 2009]. В исследовании X. Sun с соавт. [2010] на мышинной модели метастатического рака печени было показано, что CD4⁺FOXP3⁺ Treg клетки ингибируют действие NK-клеток и способствуют росту метастазов CD39-зависимым путем.

Одним из способов индукции противоопухолевого ответа является преодоление иммунологической толерантности, и в этом случае Treg клетки становятся главной мишенью. В иммунотерапии, направленной на регуляторные Т-клетки, можно выделить три основных подхода: удаление Treg клеток, ослабление их супрессорной способности и воздействие на миграцию Treg клеток в места локализации опухоли.

Многие исследования показали, что системное или локальное истощение популяции CD4⁺CD25⁺ Treg клеток у мышей с различными типами опухоли приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа, как естественного, так и индуцированного вакцинацией, и ингибирует опухолевый рост [Nishikawa, Sakaguchi, 2010]. В качестве агентов, истощающих популяцию регуляторных Т-клеток, используются анти-CD25 mAb, а также Denileukin difitox (DAB389IL-2), или Онтак, иммунотоксин, конъюгированный с IL-2, который способен избирательно уничтожать клетки с гиперэкспрессией CD25. Еще одним способом снижения количества CD4⁺CD25⁺ Treg клеток является введение низких доз химиотерапевтического препарата циклофосфамида [Сорочан и др., 2009; Nishikawa, Sakaguchi, 2010].

Снижение супрессорного эффекта наблюдается при воздействии на функционально значимые молекулы Treg клеток. Так, ослабление Treg супрессии показано при связывании CTLA-4 с помощью анти-CTLA-4 mAb как на мышинных моделях опухолей, так и при лечении больных раком разных типов с использованием моноклональных антител ipilimumab (MDX-010) и tremelimumab (CP-675,206). Также ингибирующий эффект супрессорной функции Treg клеток был продемонстрирован для агонистических анти-GITR mAb (DTA-1) и агонистических анти-OX-40 mAb (OX86). Подавление функциональной активности Treg клеток может быть вызвано и с помощью Toll-подобных рецепторов. Так, например, показано, что TLR2 сигнал стимулирует пролиферацию CD25⁺CD4⁺ Treg клеток и индуцирует временную потерю супрессорной активности, что приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа [Сорочан и др., 2009; Nishikawa, Sakaguchi, 2010].

Использование агентов, вызывающих истощение популяции Treg клеток или ослабляющих их супрессорный эффект, показывает положительные, но относительно малоэффективные результаты. Более результативным чаще бывает применение комбинированной терапии. Так, например, использование иммуно-

токсина Онтак совместно с вакциной на основе DC приводило к 1000-кратному усилению иммунного ответа, тогда как одна вакцинация усиливала иммунный ответ в 50 раз у пациентов с метастатической карциномой почек [Dannull et al., 2005]. В другом исследовании подавление роста клеток меланомы у всех мышей отмечали при применении анти-CD25 mAb в сочетании с внутриопухолевой трансфекцией гена IL-12, а введение только анти-CD25 mAb было неэффективным [Сорочан и др., 2009].

Следует иметь в виду, что такие подходы могут иметь и негативные эффекты: истощение популяции Treg клеток или ослабление их функциональной активности могут привести к появлению аутоиммунных реакций. Также использование неспецифических для Treg клеток молекул, которые характерны и для активированных Т-лимфоцитов, воздействует на эффекторные Т-клетки, снижая их количество и ослабляя иммунный ответ.

Еще одним направлением в иммунотерапии рака, направленной на Treg клетки, может стать воздействие на хоминг регуляторных Т-клеток. Так, недавнее исследование М. С. В. Тап с соавт. [2009] показало, что блокада миграции CD4⁺FOXP3⁺ Treg клеток в места локализации опухоли за счет нарушения связывания CCR5/CCL5 ингибирует рост аденокарциномы поджелудочной железы.

На содержание и функционирование Treg клеток оказывают действие некоторые противоопухолевые препараты. Так, например, флударабин (FLU) останавливает экспансию Tg1-клеток *in vitro*, леналидомид и помалидомид ингибируют пролиферацию и супрессорное действие Treg клеток, иматиниб мезилат (Гливек, STI571) подавляет экспансию и функциональную активность Treg клеток *in vitro* и *in vivo* [Сорочан и др., 2009].

Регуляторные Т-клетки при аутоиммунных процессах. Возможности индукции иммунной супрессии

Аутоиммунные реакции в организме предполагают нарушение иммунологической толерантности, сопровождающейся избыточным образованием аутоантител и аутореактивных Т-клеток. Поскольку регуляторные Т-клетки непосредственно участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам, то развитие аутоиммунных процессов в той или иной степени связано с недостаточностью этих клеток.

Наиболее сильно аутоиммунные реакции проявляются при генетических дефектах, за-

трагивающих развитие Treg клеток. Это, прежде всего, наблюдается у больных с IPEX-синдромом и scurfy мышей, которые развиваются в результате мутации гена *FOXP3/Foxp3* и связаны с множественными аутоиммунными поражениями. При генетически обусловленном дефиците IL-2 наблюдаются сходные поражения [Ярилин, Донецкова, 2006; Wing, Sakaguchi, 2010]. Также во многих исследованиях показано, что удаление Treg клеток провоцирует аутоиммунные процессы у экспериментальных мышей [Wing, Sakaguchi, 2010].

Предполагается, что нарушение иммунной регуляции с участием Treg клеток при аутоиммунных болезнях может быть вызвано тремя способами: (1) снижением количества Treg клеток и/или ослаблением их функционирования вследствие врожденных дефектов у склонных к аутоиммунитету людей; (2) подавлением супрессорной функции Treg клеток из-за хронического воспаления, которое развивается при аутоиммунных расстройствах; (3) становятся невосприимчивыми к супрессии аутореактивные эффекторные Т-клетки в результате подавления функционирования Treg клеток или экспрессии молекул, которые обеспечивают их резистентность [Bettini, Vignali, 2009].

Некоторые авторы связывают нарушение супрессорной функции Treg клеток с IL-2, ключевым цитокином для развития и поддержания nTreg клеток. В исследованиях с NOD мышами (non-obese diabetic mice, экспериментальная модель диабета I типа) было продемонстрировано, что ослабление функционирования Treg клеток в местах воспаления связано с пониженным уровнем IL-2 [Bettini, Vignali, 2009]. Другое исследование обнаруживает дефект в сигнальном пути IL-2R у Treg клеток пациентов с диабетом I типа. Это нарушение приводило к уменьшению восприимчивости Treg клеток к IL-2, и вследствие этого снижало его доступность Treg клеткам. Предполагается, что устойчивость Treg клеток у пациентов с аутоиммунным диабетом может быть снижена в местах воспаления в результате уменьшения чувствительности к IL-2, который продуцируется в процессе воспаления, хотя содержание популяции Treg клеток на периферии остается нормальным [Long et al., 2010]. Также на NOD мышах наблюдали недостаток FOXP3 экспрессии у Treg клеток, инфильтрирующих островковые клетки, связанный с ограниченной доступностью IL-2 [Tang et al., 2008].

Описаны случаи, когда в составе популяции Treg клеток в условиях аутоиммунитета идентифицировались субпопуляции, наличие или недостаток которых приводил к отклонениям.

Так, В. Fritzsching с соавт. [2011] обнаружили в цереброспинальной жидкости больных рассеянным склерозом субпопуляцию CD45RO^{hi}CD95^{hi} Treg клеток, которая была высокочувствительна к CD95-опосредованному апоптозу. В другом исследовании [Fletcher et al., 2009] у пациентов с той же патологией отмечено пониженное количество CD4⁺FOXP3⁺CD39⁺ Treg клеток в периферической крови, но не CD4⁺FOXP3⁺CD39⁻ Treg клеток. Показано, что субпопуляция, экспрессирующая CD39, была способна подавлять не только пролиферацию эффекторных Т-клеток и продукцию IFN- γ , но и продукцию провоспалительного цитокина IL-17, секретируемого Th17 клетками и играющего негативную роль при развитии аутоиммунных заболеваний. Однако CD39⁻ Treg клетки, выделенные из крови аутоиммунных больных, проявляли ослабленную способность к супрессии Th17 иммунного ответа, что, как предполагают авторы, вызывает накопление IL-17 и способствует развитию болезни. Еще одна группа ученых [Swainson et al., 2010] обнаружила, что Treg клетки, но не эффекторные Т-клетки, экспрессируют FcRL3 (Fc receptor-like protein 3), который является продуктом гена *FcRL3*, восприимчивого к аутоиммунным заболеваниям. Мутации в этом гене связаны с такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка. Установлено, что FcRL3⁺ Treg клетки в отличие от FcRL3⁻ Treg клеток были менее чувствительны к антигенной стимуляции в присутствии IL-2 и имели сниженную способность к супрессии пролиферации эффекторных Т-клеток *in vitro*. Эти авторы предполагают, что FcRL3 экспрессия связана с дисфункцией Treg клеток, которая может способствовать потере аутоотолерантности и развитию аутоиммунитета.

В ряде исследований сообщалось, что в течение аутоиммунного воспаления причиной ослабленной супрессии являлись не регуляторные Т-клетки, а эффекторные Т-клетки, которые были чрезмерно активны и не поддавались Treg-опосредованной супрессии [Schneider et al., 2008; Buckner, 2010]. Так, А. Schneider с соавт. показали, что эффекторные Т-клетки пациентов с диабетом I типа были устойчивы к супрессии, опосредованной Treg клетками, выделенными из крови здоровых доноров. Причем эта устойчивость не зависела от источника Treg клеток (nTreg или iTreg клетки). Феномен резистентности эффекторных Т-клеток описан для некоторых экспериментальных моделей аутоиммунных заболеваний мышей, таких как диабет I типа (DO11.10 RIP-mOVA и

NOD), рассеянный склероз EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis), модель волчаночного синдрома MRL-lpr. Такая же резистентность Т-эффекторов была обнаружена и при аутоиммунных заболеваниях человека, таких как диабет I типа, системная красная волчанка, болезнь Крона, псориаз, ювенильный идиопатический артрит [Schneider et al., 2008; Buckner, 2010; Wehrens et al., 2011]. Механизмы, с помощью которых эффекторные Т-клетки становятся резистентными к супрессии, не известны. В настоящее время исследуются факторы, посредством которых патогенные Т-клетки могут избегать Treg-опосредованной супрессии. Описано вовлечение ингибиторной молекулы Smad7 в формирование устойчивости колитогенных CD4⁺ Т-клеток на модели аутоиммунного IBD и в восстановление пролиферации этих клеток [Fantini et al., 2009]. Недавно показано, что гиперактивация протеинкиназы-В в воспалительных эффекторных Т-клетках была причиной потери их восприимчивости к Treg-опосредованной супрессии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [Wehrens et al., 2011]. У больных псориазом сообщалась IL-6-опосредованная устойчивость к Treg клеточной супрессии [Goodman et al., 2009]. Также описано вовлечение в индукцию резистентности недостатка ганглиозида GM1 у патогенных эффекторных Т-клеток NOD мышей [Wu et al., 2011].

Успешные эксперименты по предупреждению развития аутоиммунных заболеваний у трансгенных мышей посредством переноса Treg клеток [Wing, Sakaguchi, 2010] свидетельствуют о возможности использования этих клеток в терапии аутоиммунных заболеваний для индукции иммунной супрессии. Иммунотерапия аутоиммунных процессов направлена на восстановление аутоотолерантности с помощью усиления иммуносупрессии и ослабления аутореактивного иммунного ответа. Для достижения этого могут быть использованы следующие направления: антиген-специфичная и/или поликлональная активация и экспансия Treg клеток *in vivo*, снижение числа эффекторных Т-клеток *in vivo*, экспансия антиген-специфичных Treg клеток *in vitro* и перенос их обратно пациенту, преодоление резистентности патогенных эффекторных Т-клеток к Treg-опосредованной супрессии.

Поскольку Treg клетки являются функционально отдельной и зрелой популяцией Т-лимфоцитов, с разнообразным репертуаром TCR, то их обычная клональная экспансия через антигенную стимуляцию приводит к индукции антиген-специфичной иммуносупрессии. Было

показано на примере NOD мышей, что Treg клетки, специфичные к островковым клеткам, проявляли более сильную супрессию, чем поликлонально активированные Treg клетки. Также было отмечено, что Treg клеткам для активации супрессии требуется более низкая концентрация антигена, чем для активации наивных Т-клеток. Предполагается, что использование низких доз антигена может активировать Treg клетки, но не наивные или покоящиеся эффекторные Т-клетки [Miyara et al., 2009a].

Недавно было обнаружено, что ретиноевая кислота, метаболит витамина А, способствует дифференцировке FOXP3⁺ Treg клеток из наивных Т-клеток в присутствии TGF-β и отсутствии IL-6. Эти индуцированные ретиноевой кислотой Treg клетки локализуются в пищеварительном тракте, особенно в слизистой кишечника [Ohkura et al., 2011]. Использование ретиноевой кислоты может быть полезно в установлении пищевой толерантности при IBD. В литературе обсуждаются и другие способы увеличения содержания Treg клеток *in vivo*. Так, предполагается, что введение IL-2 может способствовать экспансии антиген-стимулированных Treg клеток. Однако IL-2 является многофункциональным цитокином и может иметь разные последствия. Поэтому рекомендуют его использование в комбинации с другими стратегиями лечения [Miyara et al., 2009a]. Показано, что рапамицин (Sirolimus), ингибитор Akt-mTOR пути, у человека стимулирует *in vitro* экспансию nTreg через ингибирование пролиферации Т-эффекторных клеток и не препятствует генерации Treg клеток *de novo* из наивных CD4⁺ Т-клеток. К тому же обработка рапамицином предупреждала диабет I типа у NOD мышей [Ohkura et al., 2011]. В другом исследовании продемонстрировано, что трихостатин А, ингибитор гистонной деацетилазы, допускает ацетилирование FOXP3 и поэтому усиливает функционирование и экспансию FOXP3⁺ Treg клеточной популяции [Wing, Sakaguchi, 2010]. Также было показано, что пролиферация антиген-стимулированных Treg клеток *in vivo* и *in vitro* более устойчива к блокаде костимуляторов анти-CD4, анти-CD40L (CD154) mAT. Использование этих молекул в присутствии антигена может снижать количество антиген-специфических эффекторных Т-клеток более значительно, чем антиген-специфичных FOXP3⁺ Treg клеток, приводя к доминированию Treg клеток над эффекторными Т-клетками [Miyara et al., 2009a]. Рапамицин, анти-CD4, анти-CD154 mAT и другие молекулы, которые увеличивают количество антиген-специфичных Treg клеток, мо-

гут использоваться в качестве биологических агентов для создания новых препаратов в лечении аутоиммунных заболеваний.

В настоящее время исследователи также активно пытаются найти подходы к усилению экспансии Treg клеток в условиях *in vitro* с целью введения их обратно в организм на моделях аутоиммунных болезней. Но значительных результатов пока не получено, поскольку это связано с выделением чистой популяции аутологических Treg клеток, что в настоящее время затруднено в связи с отсутствием специфического маркера.

Заключение

Регуляторные Т-клетки играют важную роль в поддержании гомеостаза. В настоящее время определено несколько субпопуляций Treg клеток, описаны молекулы, с помощью которых можно отличать активированные Treg клетки, отделять FOXP3⁺ nTreg клетки от FOXP3⁺ iTreg клеток. Установлено несколько возможных механизмов Treg клеточной супрессии. Treg клетки могут подавлять активность других типов клеток экспрессией негативных костимуляторных молекул, индукцией противовоспалительных реакций эффекторных Т-клеток и APC, их лизисом, потреблением факторов роста или продукцией иммунорегуляторных цитокинов. Все описанные механизмы исследованы в основном *in vitro*, и пока нет ясности, какие же из этих механизмов Treg клетки реализуют *in vivo*. Скорее всего, для эффективной иммунной супрессии требуется участие целого ряда сложных межклеточных взаимодействий.

Нарушение баланса между Treg клетками и эффекторными Т-клетками приводит к развитию патологий. Так, элиминация или инактивация CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg клеток вызывает аутоиммунные заболевания, а также усиливает иммунный ответ на аллоантигены и опухолевые клетки. С другой стороны, многие исследователи указывают на повышение содержания Treg клеток в опухолевом микроокружении. Эти Treg клетки участвуют в формировании иммуносупрессии, подавляя противоопухолевый иммунный ответ и тем самым поддерживая опухолевую прогрессию. В настоящее время ведется активный поиск способов воздействия на регуляторные Т-клетки с целью их использования в иммунотерапии. Изучение клеточных и молекулярных основ развития и функционирования Treg клеток поможет созданию принципиально новых подходов в практической иммунологии.

Литература

Сорочан П. П., Громакова И. А., Прохач Н. Э. Регуляторные Т-клетки и новые стратегии противораковой иммунотерапии // Международный медицинский журнал. 2009. № 2. С. 85–90.

Ярилин А. А., Донецкова А. Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176–188.

Ai W. Z., Hou J.-Z., Zeiser R. et al. Follicular lymphoma B cells induce the conversion of conventional CD4⁺ T cells to T-regulatory cells // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124. P. 239–244.

Bardel E., Larousserie F., Charlot-Rabiega P. et al. Human CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells do not constitutively express IL-35 // J. Immunol. 2008. Vol. 181. P. 6898–6905.

Baron U., Floess S., Wieczorek G. et al. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3⁺ conventional T cells // Eur. J. Immunol. 2007. Vol. 37, N 9. P. 2378–2389.

Beissert S., Schwarz A., Schwarz T. Regulatory T cells // J. Invest. Dermatol. 2006. Vol. 126. P. 15–24.

Bettini M., Vignali D. A. A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity // Curr. Opin. Immunol. 2009. Vol. 21, N 6. P. 612–618.

Buckner J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10. P. 849–859.

Campbell D. J., Koch M. A. Phenotypical and functional specialization of FOXP3⁺ regulatory T cells // Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11. P. 119–130.

Cao X., Cai S. F., Fehniger T. A. et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance // Immunity. 2007. Vol. 27. P. 635–646.

Caumartin J., Favier B., Daouya M. et al. Trogocytosis-based generation of suppressive NK cells // The EMBO Journal. 2007. Vol. 26. P. 1423–1433.

Chaturvedi V., Collison L. W., Guy C. S. et al. Cutting Edge: Human regulatory T cells require IL-35 to mediate suppression and infectious tolerance // J. Immunol. 2011. Vol. 186, N 12. P. 6661–6666.

Chen X., Zhou B., Li M. et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells suppress *Mycobacterium tuberculosis* immunity in patients with active disease // Clin. Immunol. 2007. Vol. 123, N 1. P. 50–59.

Choi B. M., Pae H. O., Jeong Y. R. et al. Critical role of heme oxygenase-1 in Foxp3-mediated immune suppression // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 327. P. 1066–1071.

Collison L. W., Workman C. J., Kuo T. T. et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function // Nature. 2007. Vol. 450. P. 566–571.

Curiel T. J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival // Nat. Med. 2004. Vol. 10. P. 942–949.

Dannull J., Su Z., Rizzieri D. et al. Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115, N 12. P. 3623–3633.

Elkorda E., Sharma S., Burt D. J., Hawkins R. E. Expanded subpopulation of FoxP3⁺ T regulatory cells in renal cell carcinoma co-express Helios, indicating they could be derived from natural but not induced Tregs // Clin. Immunol. 2011. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661611001367>.

Fantini M. C., Rizzo A., Fina D. et al. Smad7 controls resistance of colitogenic T cells to regulatory T cell-mediated suppression // Gastroenterology. 2009. Vol. 136. P. 1308–1316.e3

Feger U., Luther C., Poeschel S. et al. Increased frequency of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the cerebrospinal fluid but not in the blood of multiple sclerosis patients // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 147. P. 412–418.

Fehervari Z., Sakaguchi S. CD4⁺ regulatory cells as a potential immunotherapy // Phil. Trans. R. Soc. B. 2005. Vol. 360. P. 1647–1661.

Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. et al. CD8⁺CD28⁻ T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // J. Immunol. 2007. Vol. 179. P. 4323–4334.

Fletcher J. M., Lonergan R., Costelloe L. et al. CD39⁺Foxp3⁺ regulatory T cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis // J. Immunol. 2009. Vol. 183, N 11. P. 7602–7610.

Fritzsche B., Haas J., König F. et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients // PLoS ONE. 2011. Vol. 6, N 3. e17988.

Garin M. I., Chu C.-C., Golshayan D. et al. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4⁺CD25⁺ T cells // Blood. 2007. Vol. 109, N 5. P. 2058–2065.

Ghiringhelli F., Puig P. E., Roux S. et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF- β -secreting cells inducing CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell proliferation // JEM. 2005. Vol. 202, N 7. P. 919–929.

Goodman W. A., Levine A. D., Massari J. V. et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells // J. Immunol. 2009. Vol. 183, N 5. P. 3170–3176.

Gri G., Piconese S., Frossi B. et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction // Immunity. 2008. Vol. 29, N 5. P. 771–781.

Grossman W. J., Verbsky J. W., Barchet W. et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death // Immunity. 2004. Vol. 21, N 4. P. 589–601.

Han G. M., O'Neil-Andersena N. J., Zurierb R. B., Lawrence D. A. CD4⁺CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis // Cell. Immunol. 2008. Vol. 253. P. 92–101.

Hawiger D., Wan Y. Y., Eynon E. E., Flavell R. A. Homeodomain only protein is required for the function of induced regulatory T cells in dendritic cell-mediated peripheral T cell unresponsiveness // Nat. Immunol. 2010. Vol. 11, N 10. P. 962–968.

Iwata Y., Matsushita T., Horikawa M. et al. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell

subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells // *Blood*. 2011. Vol. 117, N 2. P. 530–541.

Jacobs J. F. M., Idema A. J., Bol K. F. et al. Prognostic significance and mechanism of Treg infiltration in human brain tumors // *J. Neuroimmunol.* 2010. Vol. 225. P. 195–199.

Janson P. C., Winerdal M. E., Marits P. et al. FOXP3 promoter demethylation reveals the committed Treg population in humans // *PLoS ONE*. 2008. Vol. 3. e1612.

Jarnicki A. G., Lysaght J, Todryk S., Mills K. H. G. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF- β -producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4⁺ and CD8⁺ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177. P. 896–904.

Kiniwa Y., Miyahara Y., Wang H. Y. et al. CD8⁺FOXP3⁺ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. P. 6947–6958.

Kleinewietfeld M., Starke M., Mitri D. D. et al. CD49d provides access to «untouched» human Foxp3⁺ Treg free of contaminating effector cells // *Blood*. 2009. Vol. 113, N 4. P. 827–836.

Kukreja A., Cost G., Marker J. et al. Multiple immunoregulatory defects in type 1 diabetes // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. P. 131–140.

Liang B. T., Workman C., Lee J. et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 5916–5926.

Liu V. C., Wong L. Y., Jang T. et al. Tumor evasion of the immune system by converting CD4⁺CD25⁻ T cells into CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF- β // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. P. 2883–2892.

Long S. A., Cerosaletti K., Bollyky P. L. et al. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells of type 1 diabetic subjects // *Diabetes*. 2010. Vol. 59, N 2. P. 407–415.

Mandapathil M., Hildorfer B., Szczepanski M. J. et al. Generation and accumulation of immunosuppressive adenosine by human CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ regulatory T cells // *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285. P. 7176–7186.

Ménétrier-Caux C., Gobert M., Caux C. Differences in tumor regulatory T-cell localization and activation status impact patient outcome // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. P. 7895–7898.

Michel L., Berthelot L., Pettré S. et al. Patients with relapsing-remitting multiple sclerosis have normal Treg function when cells expressing IL-7 receptor α -chain are excluded from the analysis // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3411–3419.

Miyara M., Wing K., Sakaguchi S. Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3⁺ regulatory T-cell activation and expansion // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009a. Vol. 123, N 4. P. 749–755.

Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A. et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor // *Immunity*. 2009b. Vol. 30. P. 899–911.

Mizukami Y., Kono K., Kawaguchi Y. et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3⁺ regulatory T cells in gastric cancer // *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 122. P. 2286–2293.

Moo-Young T. A., Larson J. W., Belt B. A. et al. Tumor-derived TGF-beta mediates conversion of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in a murine model of pancreas cancer // *Journal of Immunotherapy*. 2009. Vol. 32. P. 12–21.

Munn D. H. Indoleamine 2, 3-dioxygenase, Tregs and cancer // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol. 18, N 15. P. 2240–2246.

Nakamura K., Kitani A., Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by cell surface-bound transforming growth factor beta // *J. Exp. Med.* 2001. Vol. 194. P. 629–644.

Nishikawa N., Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 127. P. 759–767.

Ohkura N., Hamaguchi M., Sakaguchi S. FOXP3⁺ regulatory T cells: control of FOXP3 expression by pharmacological agents // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011. Vol. 32, N 3. P. 158–166.

Onishi Y., Fehervari Z., Yamaguchi T., Sakaguchi S. Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation // *PNAS*. 2008. Vol. 105, N 29. P. 10113–10118.

Probst-Kepper M., Geffers R., Kröger A. et al. GARP: a key receptor controlling FOXP3 in human regulatory T cells // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13, N 9b. P. 3343–3357.

Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases // *J. Immunol.* 1995. Vol. 155. P. 1151–1164.

Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hafler D. A. FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 490–500.

Salama P., Phillips M., Grieu F. et al. Tumor-infiltrating FOXP3⁺ regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 186–192.

Sarris M., Anderson K. G., Randow F. et al. Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition // *Immunity*. 2008. Vol. 28. P. 402–413.

Sather B. D., Treuting P., Perdue N. et al. Altering the distribution of Foxp3⁺ regulatory T cells results in tissue-specific inflammatory disease // *JEM*. 2007. Vol. 204, N 6. P. 1335–1347.

Schneider A., Rieck M., Sanda S. et al. The effector T cells of diabetic subjects are resistant to regulation via CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells // *J. Immunol.* 2008. Vol. 181, N 10. P. 7350–7355.

Seki M., Oomizu S., Sakata K. et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis // *Clin. Immunol.* 2008. Vol. 127. P. 78–88.

Shafer-Weaver K. A., Anderson M. J., Stagliano K. et al. Cutting edge: Tumor-specific CD8⁺T cells infiltrating prostatic tumors are induced to become suppressor cells // J. Immunol. 2009. Vol. 183. P. 4848–4852.

Shalev I., Liu H., Kosciak C. et al. Targeted deletion of *fgl2* leads to impaired regulatory T cell activity and development of autoimmune glomerulonephritis // J. Immunol. 2008. Vol. 180, N 1. P. 249–260.

Shevach E. M. Mechanisms of Foxp3⁺ T regulatory cell-mediated suppression // Immunity. 2009. Vol. 30. P. 636–645.

Shojka D. K., Huang Y., Fowell D. J. Mechanisms of regulatory T-cell suppression – a diverse arsenal for a moving target // Immunology. 2008. Vol. 124. P. 13–22.

Stockis J., Colau D., Coillie P. G., Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on surface of activated human Treg // Eur. J. Immunol. 2009. Vol. 39. P. 3315–3322.

Suen J., Li H., Jong Y. et al. Altered homeostasis of CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cell subpopulations in systemic lupus erythematosus // Immunology. 2009. Vol. 127. P. 196–205.

Sun X., Wu Y., Gao W. et al. CD39/ENTPD1 expression by CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells promotes hepatic metastatic tumor growth in mice // Gastroenterology. 2010. Vol. 139, N 3. P. 1030–1040.

Swainson L. A., Mold J. E., Bajpai U. D., McCune J. M. Expression of the autoimmune susceptibility gene *FcRL3* on human regulatory T cells is associated with dysfunction and high levels of programmed cell death-1 // J. Immunol. 2010. Vol. 184, N 7. P. 3639–3647.

Tan M. C. B., Goedegebuure P. S., Belt B. A. et al. Disruption of CCR5-dependent tumor growth in a murin model of pancreatic cancer // J. Immunol. 2009. Vol. 182. P. 1746–1755.

Tang Q., Adams J. Y., Penaranda C. et al. Central role of defective interleukin-2 production in the triggering of islet autoimmune destruction // Immunity. 2008. Vol. 28, N 5. P. 687–697.

Thornton A. M., Korty P. E., Tran D. Q. et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3⁺ T regulatory cells // J. Immunol. 2010. Vol. 184, N 7. P. 3433–3441.

Tran D. Q., Andersson J., Hardwick D. et al. Selective expression of latency-associated peptide

(LAP) and IL-1 receptor type I/II (CD121a/CD121b) on activated human FOXP3⁺ regulatory T cells allows for their purification from expansion cultures // Blood. 2009a. Vol. 113. P. 5125–5133.

Tran D. Q., Andersson J., Wang R. et al. GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF-beta on platelets and activated FOXP3⁺ regulatory T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009b. Vol. 106. P. 13445–13450.

Vignali D. A. A., Collison L. W., Workman C. J. How regulatory T cells work // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol. 8, N 7. P. 523–532.

Wang R. F. CD8⁺ regulatory T cells, their suppressive mechanisms, and regulation in cancer // Hum. Immunol. 2008. Vol. 69, N 11. P. 811–814.

Wang R., Wan Q., Kozhaya L. et al. Identification of a regulatory T cell specific cell surface molecule that mediates suppressive signals and induces Foxp3 expression // PLoS ONE. 2008. Vol. 3, N 7. e2705

Wehrens E. J., Mijnheer G., Duurland C. L. et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells // Blood. 2011. URL: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/early/2011/08/08/blood-2010-12-328187.abstract>.

Wing K., Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity // Nat. Immunol. 2010. Vol. 11, N 1. P. 7–13.

Wu G., Lu Z. H., Gabius H. J. et al. Ganglioside GM1 deficiency in effector T cells from NOD mice induces resistance to regulatory T-cell Suppression // Diabetes. 2011. URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2011/07/20/db10-1309.abstract>.

Yang G., Liu A., Xie Q. et al. Association of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells with chronic activity and viral clearance in patients with hepatitis B // Int. Immunol. 2007. Vol. 19, N 2. P. 133–140.

Yang Z. Z., Ansell S. M. The role of Treg cells in the cancer immunological response // Am. J. Immunol. 2009. Vol. 5, N 1. P. 17–28.

Zheng J., Liu Y., Qin G. et al. Efficient induction and expansion of human alloantigen-specific CD8 regulatory T cells from naive precursors by CD40-activated B cells // J. Immunol. 2009. Vol. 183. P. 3742–3750.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жулай Галина Анатольевна

аспирант
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910
эл. почта: zhgali-111@rambler.ru
тел.: (8142) 769810

Олейник Евгения Константиновна

руководитель группы иммунологии, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ole@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 769810

Zhulaj, Galina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: zhgali-111@rambler.ru
tel.: (8142) 769810

Oleinik, Evgenia

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ole@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 769810