

Малашевич М.И.

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК И ГЕНА FOXP3 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ОНКОГЕНЕЗЕ

Научный руководитель: ст. преп. Шуляк Е.В.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет

Центральная толерантность устраняет лишь большинство аутореактивных Т- и В-клеток, но часть из них неизбежно попадает на периферию. До недавнего времени было неясно, как организм предотвращает их активацию. Открытие, удостоенное Нобелевской премии 2025 года, окончательно доказало существование периферической доминантной толерантности, обеспечиваемой особой популяцией CD4⁺ Т-клеток – регуляторными Т-клетками (Treg) и их мастер-регулятором – гена фактора транскрипции FOXP3 (Forkhead box P3).

Симон Сакагути (1995) доказал, что удаление у мышей субпопуляции CD4⁺ Т-клеток, несущих маркер CD25, приводит к спонтанному развитию тяжёлой аутоиммунной патологии, напоминающей системную красную волчанку и колит у человека. Напротив, адаптивный обратный перенос этих же клеток предотвращал заболевания. Так была сформирована новая парадигма: на периферии существует доминантный механизм, «подстраховывающий» организм от аутореактивных клеток, избежавших элиминации в тимусе.

Мэри Бранкоу и Фред Рамсделл (2001), изучая мышиную мутацию *scurfy* (тяжёлое аутоиммунное заболевание с Х-сцепленным наследованием) и её человеческий аналог – синдром IPЕХ (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия). Им удалось идентифицировать мутации в гене FOXP3, расположенном на Х-хромосоме. Искусственная экспрессия FOXP3 в обычных CD4⁺CD25⁻ Т-клетках превращала их в клетки с супрессорным фенотипом, неотличимым от Treg. Это доказало, что FOXP3 является мастер-регулятором развития и функции Treg.

Профессор Александр Руденский внёс значительный вклад в изучение Treg и FOXP3, включая работы по инактивации Foxp3 у мышей.

Механизмы супрессии Treg: синтез иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10, TGF-β); экспрессия CTLA-4 и использование высокоаффинного рецептора к ИЛ-2 (CD25); прямое цитолитическое действие (гранзимы, перфорины); расщепление АТФ и цАМФ, подавляющее пролиферацию эффекторных Т-клеток.

FOXP3, взаимодействуя с NFAT, запускает уникальную транскрипционную программу, обеспечивающую стабильность супрессорного фенотипа. Однако в условиях воспаления Treg проявляют пластичность и могут конвертироваться в патогенные эффекторные клетки.

Дисфункция или дефицит Treg – кардинальный признак аутоиммунной патологии. При синдроме IPЕХ потеря функции FOXP3 ведёт к фатальной мультиорганной аутоиммунной агрессии. Приобретённые дефекты Treg ассоциированы с ревматическими заболеваниями, атеросклеротическим поражением сосудов и хроническим воспалением.

При злокачественных новообразованиях Treg играют негативную роль. Опухолевые клетки активно взаимодействуют с T-reg, которые подавляют цитотоксическую активность противоопухолевых Т-киллеров (CD8⁺).

Таким образом, Treg и их мастер-регулятор FOXP3 являются центральным звеном периферической иммунной толерантности. Их дисфункция ведёт к тяжёлой аутоиммунной патологии, а избыточная активность в микроокружении опухоли подавляет противораковый иммунитет. Открытие этих механизмов заложило основу для патогенетической терапии аутоиммунных, воспалительных и онкологических заболеваний.