

Богданович Е.К.

ГЕН FOXP3 И РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ОТКРЫТИЙ К ПЕРСПЕКТИВАМ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Научный руководитель: ст. преп. Тарасевич И.С.

*Кафедра медицинской биологии и общей генетики
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Открытие регуляторных Т-клеток (Treg) и их главного фактора транскрипции FOXP3, удостоенное Нобелевской премии 2025 года, стало ключевым этапом в понимании иммунной толерантности. В 1995 году Шимон Сакагучи обнаружил среди Т-лимфоцитов особый тип клеток, не позволяющий атаковать собственные ткани – регуляторные Т-клетки (Treg). Однако долгое время не могли найти их специфический маркер. В 2001 году Мэри Брунков и Фрэд Рамсделл, изучая мышей с тяжёлым аутоиммунным заболеванием (поражало только самцов), выявили мутацию в гене Foxp3. Симптомы напоминали редкий фатальный IPЕХ-синдром у человека, вызывающий каскад аутоиммунных реакций (также Х-сцепленный). Вскоре они доказали, что мутации в FOXP3 действительно вызывают IPЕХ. В 2003 году Сакагучи объединил эти открытия и показал: ген FOXP3 – главный «включатель» Treg и их маркер. Полиморфизмы FOXP3 ассоциируют с повышенным риском рассеянного склероза, диабета первого типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, аутоиммунного тиреоидита, болезни Крона и отторжения трансплантатов. В Беларуси, по данным Минздрава, на учёте около 4,5 тыс. пациентов с рассеянным склерозом, 19,7 тыс. – с диабетом первого типа, 23 тыс. – с ревматоидным артритом; в 2025 году выполнена 531 трансплантация органов.

Стандартная терапия – пожизненно приём гормонов или иммуносупрессоров, для контроля симптомов, сопряжена с повышенным риском инфекций и онкологии. Поэтому поиск подходов, восстанавливающих иммунную толерантность, очень актуален.

Из исследований последних лет выделяют следующие подходы к восстановлению функции Treg:

Генная терапия. При IPЕХ в аутологичные CD4+ Т-клетки с помощью лентивирусного вируса доставляют нормальную копию FOXP3 (проходит клинические испытания).

CAR-Treg терапия. Treg оснащают химерным антигенным рецептором (CAR). В 2025 году разработаны CAR Treg, рецептор которых нацелен на белок PD-1 (белок программируемой клеточной смерти) на активированных Т-клетках, участвующих в аутоиммунной атаке при рассеянном склерозе. Распознавая его, CAR-Treg подавляют активность этих клеток. В марте 2026 года опубликованы промежуточные результаты QuellTherapeutics: у реципиентов печени CAR-Treg, нацеленные на донорский антиген, сохраняли экспрессию FOXP3 более года и позволили полностью отказаться от стандартного иммуносупрессора.

CRISPR-Cas9. Технология редактирования генома. С помощью направляющей РНК эндонуклеаза Cas9 разрезает ДНК в локусе гена RBPJ, который подавляет FOXP3. Нокаут RBPJ усиливает стабильность Treg.

Важно отметить, что экспрессия FOXP3 также регулируется эпигенетически через деметилирование его энхансеров, усиливая экспрессию гена.

В Беларуси в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии создана платформа для производства лентивирусных CART-клеток. Учёные центра разработали полный цикл от конструирования CAR до трансдукции и экспансии. Технология уже применяется у пациентов с лейкозом и миеломой. Это успешный опыт генной модификации Т-клеток, который создаёт технологическую основу для будущего создания CAR Treg по схожему принципу. Таким образом, достижения в изучении FOXP3 и Treg превращаются в реальные методы лечения аутоиммунных заболеваний и осложнений трансплантации. Клинические испытания, проведённые в Республике Беларусь дают возможность использования таких технологий в терапии больных миеломой.