

М.И. Малашевич

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

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

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.I. Malashevich

ROLE OF REGULATORY T-CELLS AND THE FOXP3 GENE IN PERIPHERAL IMMUNE TOLERANCE AND ONCOGENESIS

Tutor: senior lecturer K.V. Shuliak

Department of Pathological Physiology

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Регуляторные Т-клетки (Treg) и их мастер-регулятор FOXP3 обеспечивают периферическую иммунную толерантность, подавляя аутоиммунные реакции. Их дисфункция ведёт к тяжёлой аутоиммунной патологии. Напротив, избыточная активность Т-reg в микроокружении опухоли подавляет противоопухолевый иммунитет. Открытие этих механизмов служит основой для патогенетической терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, ген FOXP3, иммунная толерантность.

Resume. Regulatory T-cells (Treg) and their master regulator FOXP3 maintain peripheral immune tolerance by suppressing autoimmune reactions. Their dysfunction leads to severe autoimmune pathology. In contrast, excessive T-reg activity within the tumor microenvironment suppresses antitumor immunity. The discovery of these mechanisms provides a basis for pathogenetic therapy of autoimmune and oncological diseases.

Keywords: regulatory T-cells, FOXP3 gene, immune tolerance.

Актуальность. Изучение механизмов действия регуляторных Т-клеток и транскрипционного фактора FOXP3 необходимо для разработки патогенетически обоснованных подходов к терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Цель: проанализировать значение регуляторных Т-клеток и гена FOXP3 в периферической иммунной толерантности и онкогенезе.

Задачи:

1. Проанализировать исторические этапы открытия доминантной периферической толерантности.
2. Охарактеризовать ген FOXP3 как мастер-регулятор развития, фенотипа и супрессорной функции Т-reg.
3. Систематизировать известные механизмы иммуносупрессии, опосредованной Т-reg.
4. Раскрыть негативную роль Т-reg в микроокружении опухоли как фактора, подавляющего противоопухолевый иммунитет.

Материалы и методы. Изучены и проанализированы данные по вопросам периферической иммунной толерантности из современной научной литературы.

Результаты и их обсуждение. Иммунная система защищает организм от внешних и внутренних биологически активных агентов (антигенов) для сохранения гомеостаза. Центральная толерантность (негативная селекция в тимусе) устраняет лишь основную часть 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 (T-reg) и их мастер-регулятором – транскрипционным фактором FOXP3 [1].

В своей работе 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, адоптивный перенос этих же клеток обратно предотвращал заболевания. Так была сформирована новая парадигма: на периферии существует доминантный механизм, «подстраховывающий» организм от аутореактивных клеток, избежавших элиминации в тимусе [2].

Решающий вклад внесли Мэри Бранкоу и Фред Рамсделл (2001), изучая мышиную мутацию *scurfy* (тяжёлое аутоиммунное заболевание с Х-сцепленным наследованием) и её человеческий аналог – синдром IPEX (иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия). Они идентифицировали мутации в гене FOXP3, расположенном на Х-хромосоме. Более того, искусственная экспрессия FOXP3 в обычных CD4⁺CD25⁻ Т-клетках превращала их в клетки с супрессорным фенотипом, неотличимым от T-reg. Это доказало, что FOXP3 является мастер-регулятором развития и функции T-reg [3]. Александр Руденский внёс значительный вклад в изучение T-reg и FOXP3, выполняя работы по инактивации FOXP3 у мышей [4].

Механизмы супрессии T-reg: 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 T-reg проявляют пластичность и могут конвертироваться в патогенные эффекторные клетки, что имеет прямое патофизиологическое значение.

Дисфункция или дефицит T-reg – кардинальный признак аутоиммунной патологии. При синдроме IPEX потеря функции FOXP3 ведёт к фатальной мультиорганной аутоиммунной агрессии. Приобретённые дефекты T-reg ассоциированы с ревматическими заболеваниями, атеросклеротическим поражением сосудов и хроническим воспалением. Патофизиологическое обоснование терапии: восстановление числа/функции T-reg способно подавить гиперпродукцию аутоантител и хроническое воспаление.

При злокачественных новообразованиях T-reg играют негативную роль. Опухолевое микроокружение активно привлекает и накапливает T-reg, которые подавляют цитотоксическую активность противоопухолевых Т-киллеров (CD8⁺).

На сегодняшний день зарегистрировано более 200 клинических исследований, направленных на модуляцию T-reg (ClinicalTrials.gov), основными подходами которых являются:

1. Экспансия поликлональных T-reg *in vitro* с реинфузией.

2. Стимуляция Treg in vivo низкими дозами ИЛ-2 или агонистом рецептора ИЛ-2.

3. Генерация CAR-Treg с химерным рецептором, нацеленным на определённый орган или антиген.

4. При онкопатологии – блокада накопления T-reg в опухолевом микроокружении.

Выводы. 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.

Литература

1. Offord, C. Research on immune system's 'police' garners Nobel / C. Offord // Science. – 2025. – Vol. 390, № 6769. – P. 112–113.
2. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases / S. Sakaguchi [et al.] // The Journal of Immunology. – 1995. – Vol. 155, № 3. – P. 1151–1164.
3. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 / C. L. Bennett [et al.] // Nature Genetics. – 2001. – Vol. 27, № 1. – P. 20–21.
4. Rudensky, A. Y. Regulatory T cells and Foxp3 / A. Y. Rudensky // Immunological Reviews. – 2011. – Vol. 241, № 1. – P. 260–268.