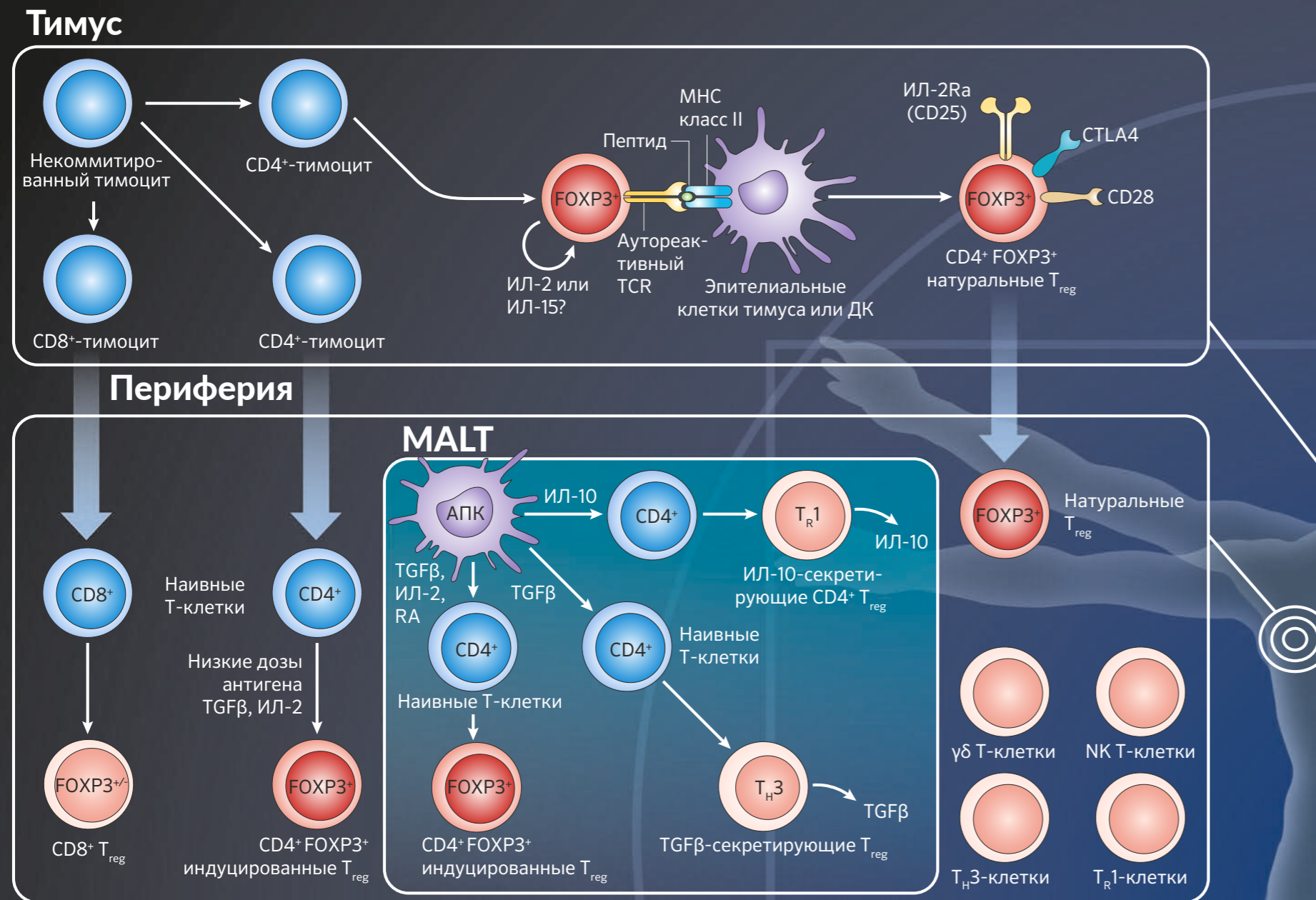


Во избежание иммуноопосредованной патологии и неограниченной клональной экспансии эффекторных Т-клеток, в составе иммунной системы существуют популяции, именуемые регуляторными Т-клетками (иначе – Т-супрессоры,  $T_{reg}$ ), функцией которых является опосредование иммуносупрессии. Наиболее важная разновидность  $T_{reg}$  экспрессирует транскрипционный фактор FOXP3 (белок из семейства Forkhead). Как у мышей, так и у людей с генетическим дефицитом FOXP3 развиваются серьезные нарушения иммунного гомеостаза.  $T_{reg}$ -клетки модулируют иммунный ответ во многих ситуациях, таких как: аутоиммунные заболевания, аллергия, микробная инфекция, противоопухолевый иммунитет, трансплантация

органов, иммунологическая толерантность организма матери к плоду при беременности и даже ожирение. Дефекты функции  $T_{reg}$ -клеток – важный фактор в развитии аутоиммунитета или в неспособности контролировать иммунологическую патологию, а чрезмерно активная функция  $T_{reg}$  еще больше подавляет противоопухолевый иммунитет. Усиление функции  $T_{reg}$ -клеток фармакологически или с помощью клеточной терапии может оказаться полезным дополнением к лечению аутоиммунных заболеваний, тогда как нивелирование или инактивация функции  $T_{reg}$  может способствовать формированию противоопухолевого иммунитета или усилить реакцию на слабые вакцины.

## Развитие и фенотип регуляторных Т-клеток

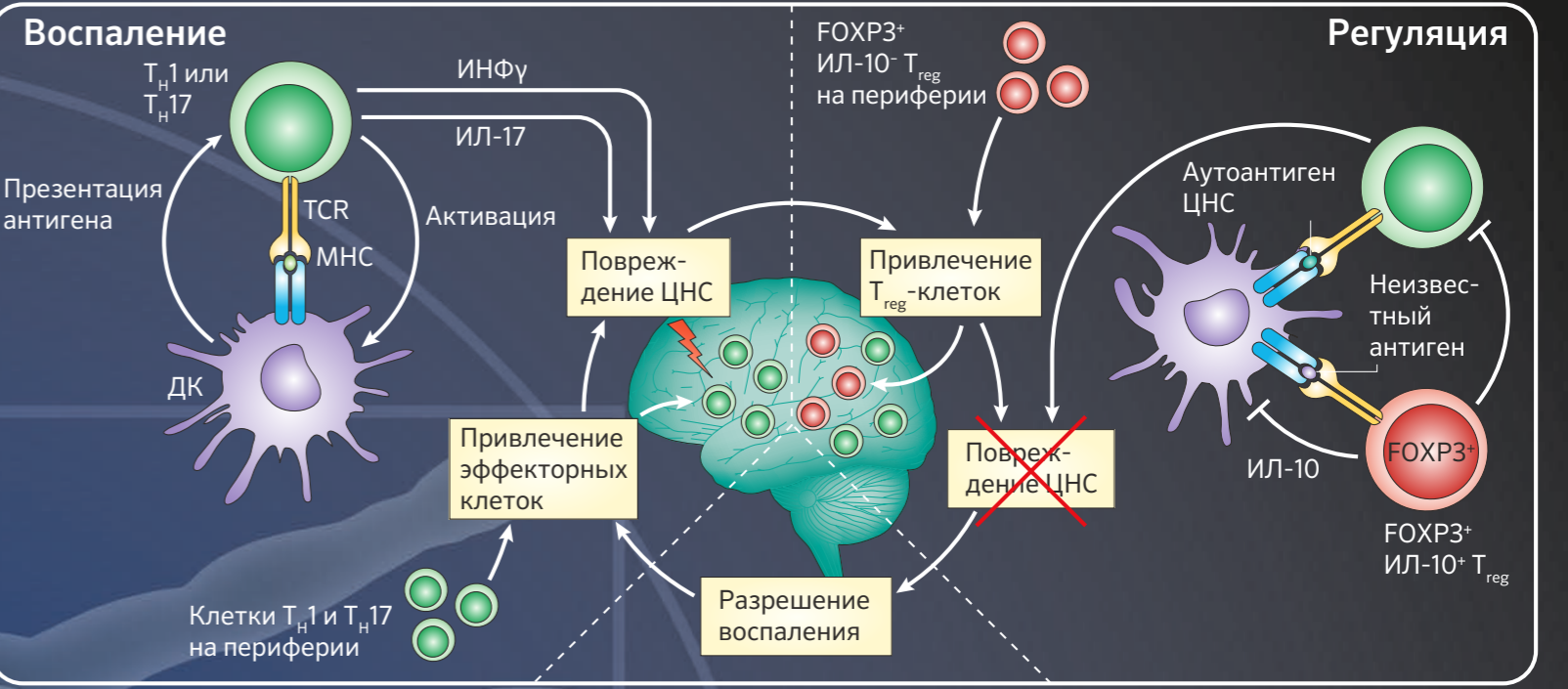
Многие типы Т-клеток выполняют иммунорегуляторную функцию, однако две наиболее важные разновидности  $T_{reg}$  экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3: они развиваются в тимусе, либо индуцируются на периферии, например в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT). Хотя экспрессия FOXP3 считается полезным маркером для этих клеток у мышей, индукция экспрессии FOXP3 также наблюдается в Т-клетках человека при сниженном функционале  $T_{reg}$ . Функционально активные человеческие FOXP3<sup>+</sup>  $T_{reg}$  экспрессируют уникальный набор поверхностных маркеров, что может упростить их выделение. Третий важный тип Т-клеток секретирует иммуносупрессивный цитокин ИЛ-10, эта разновидность развивается путем активации CD4<sup>+</sup> Т-клеток в присутствии ИЛ-10 либо из Т-хелперов 1 ( $T_H1$ ) или  $T_H2$ . В определенных условиях другие виды Т-клеток, такие как натуральные Т-клетки-киллеры (NKT),  $\gamma\delta$ -Т-клетки и CD8<sup>+</sup> Т-клетки, также могут оказывать мощное супрессорное действие. Хотя экспрессию FOXP3 можно индуцировать как в клетках человека, так и в CD8<sup>+</sup> Т-клетках мышей, супрессорная функция этих клеток *in vivo* пока не ясна.



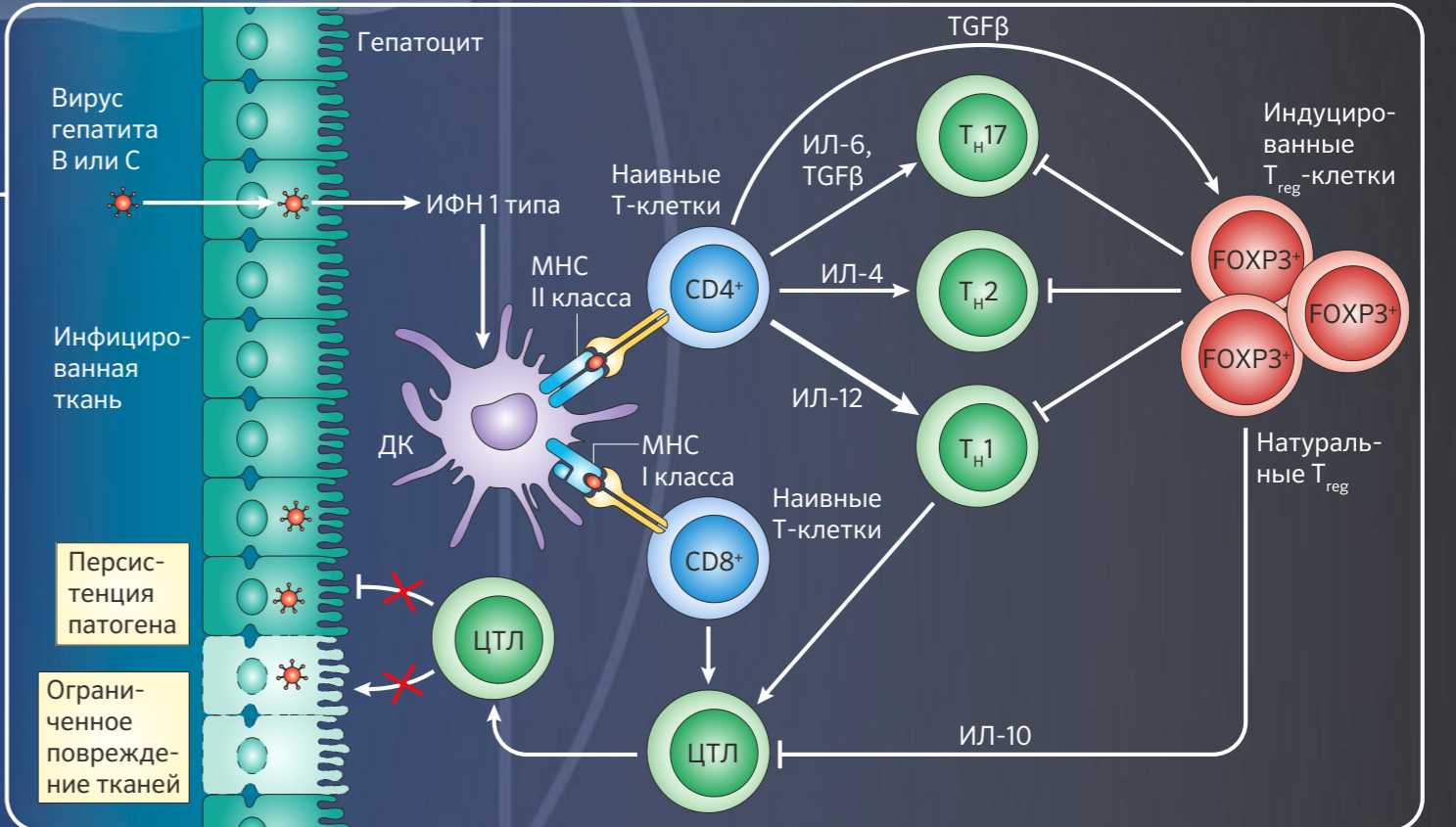
## Функция регуляторных Т-клеток FOXP3+

Уже известно, что FOXP3<sup>+</sup>  $T_{reg}$  влияют на исход иммунных реакций в различных тканях. Например,  $T_{reg}$  в кишечнике играют ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза, ингибируя чрезмерную активацию дендритных клеток (ДК) и эффекторных Т-клеток. В случае аутоиммунных заболеваний, например, в центральной нервной системе (ЦНС),  $T_{reg}$  способны оказывать благоприятное действие, замыкая «петлю воспаления» от Т-клеток до антигенпрезентирующих клеток (АПК). Этот же механизм может привести и к негативным последствиям в условиях существования опухоли, при которых  $T_{reg}$  ингибируют противоопухолевый иммунный ответ. При инфекциях  $T_{reg}$  выполняют сложную функцию: подавление иммунитета приводит к неспособности элиминировать патоген, в то время как неконтролируемые иммунные реакции приводят к нежелательному иммуноопосредованному разрушению тканей. В каждом из приведенных примеров внимание сосредоточено на роли FOXP3<sup>+</sup>  $T_{reg}$ , хотя, вероятно, взаимодействия между различными типами иммунных клеток и, конечно, разновидностями регуляторных Т-клеток также важны для регуляции иммунных реакций.

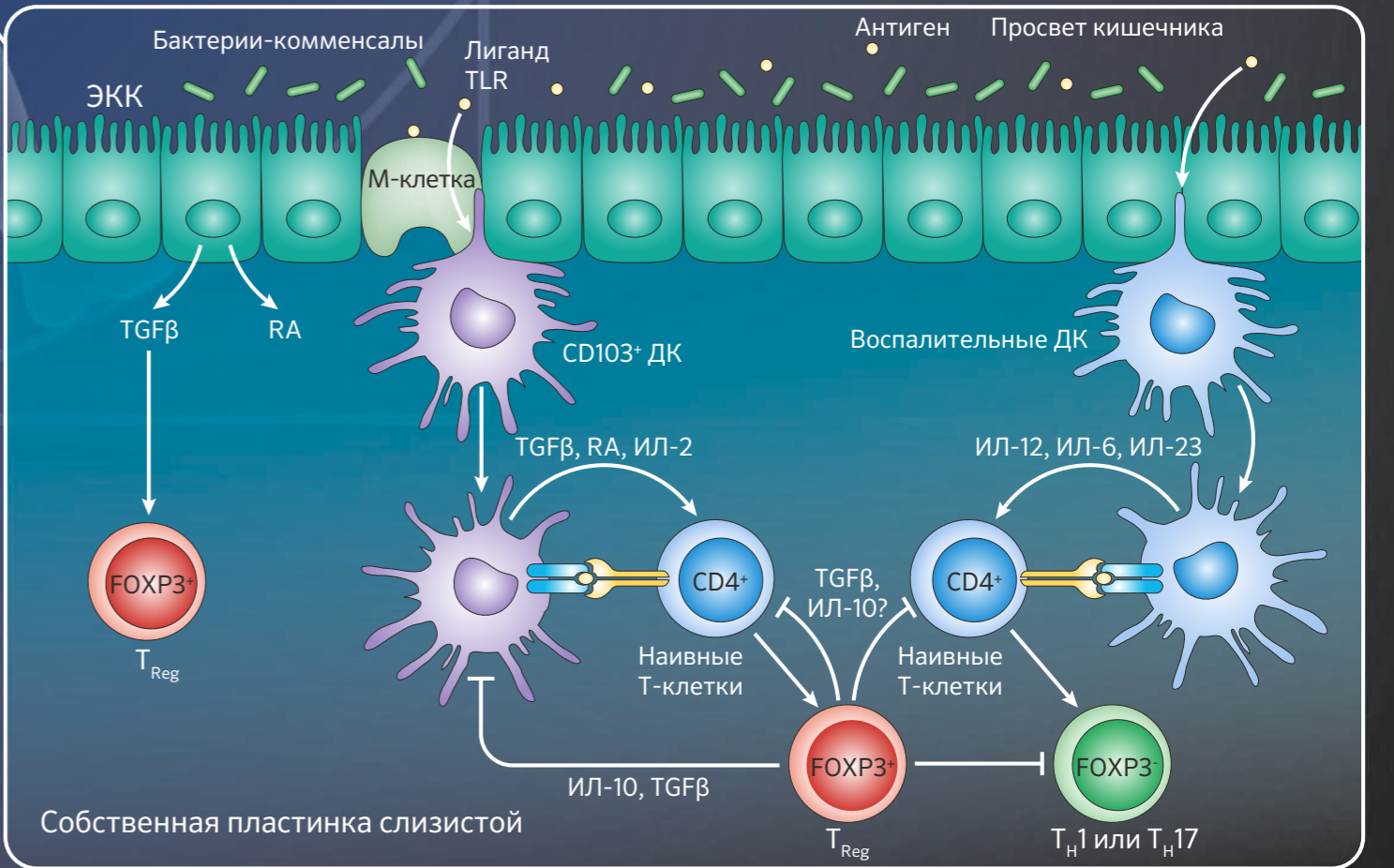
## Предотвращение развития аутоиммунных заболеваний



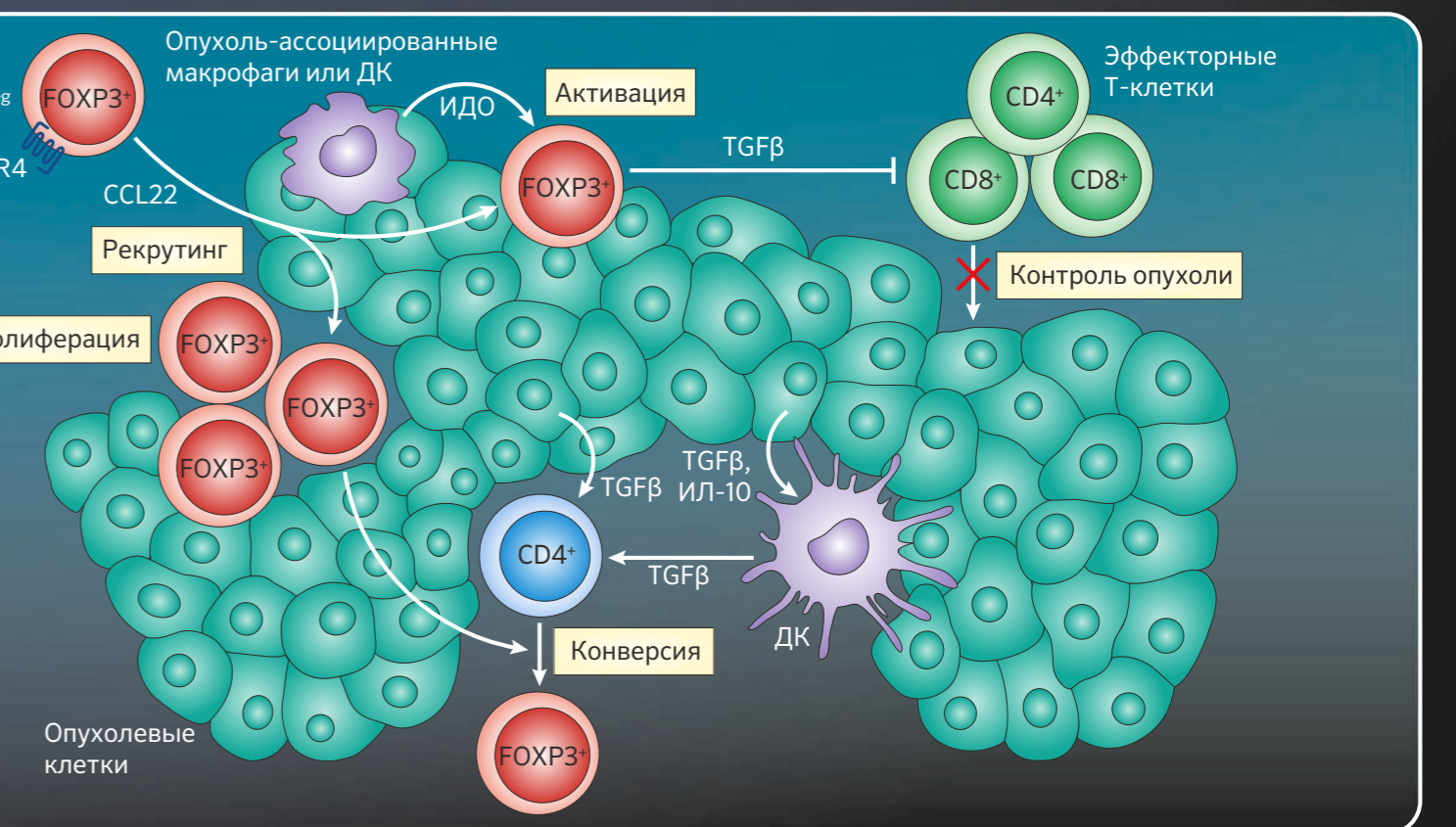
## Формирование хронической инфекции



## Поддержание гомеостаза кишечника

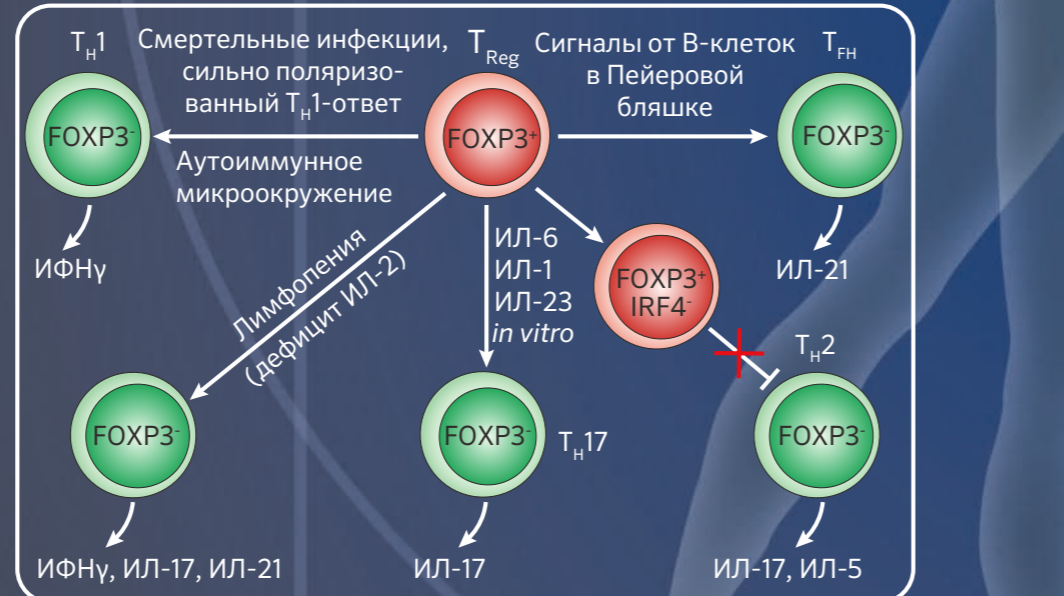


## Стимулирование прогрессирования опухоли



## Пластичность на периферии

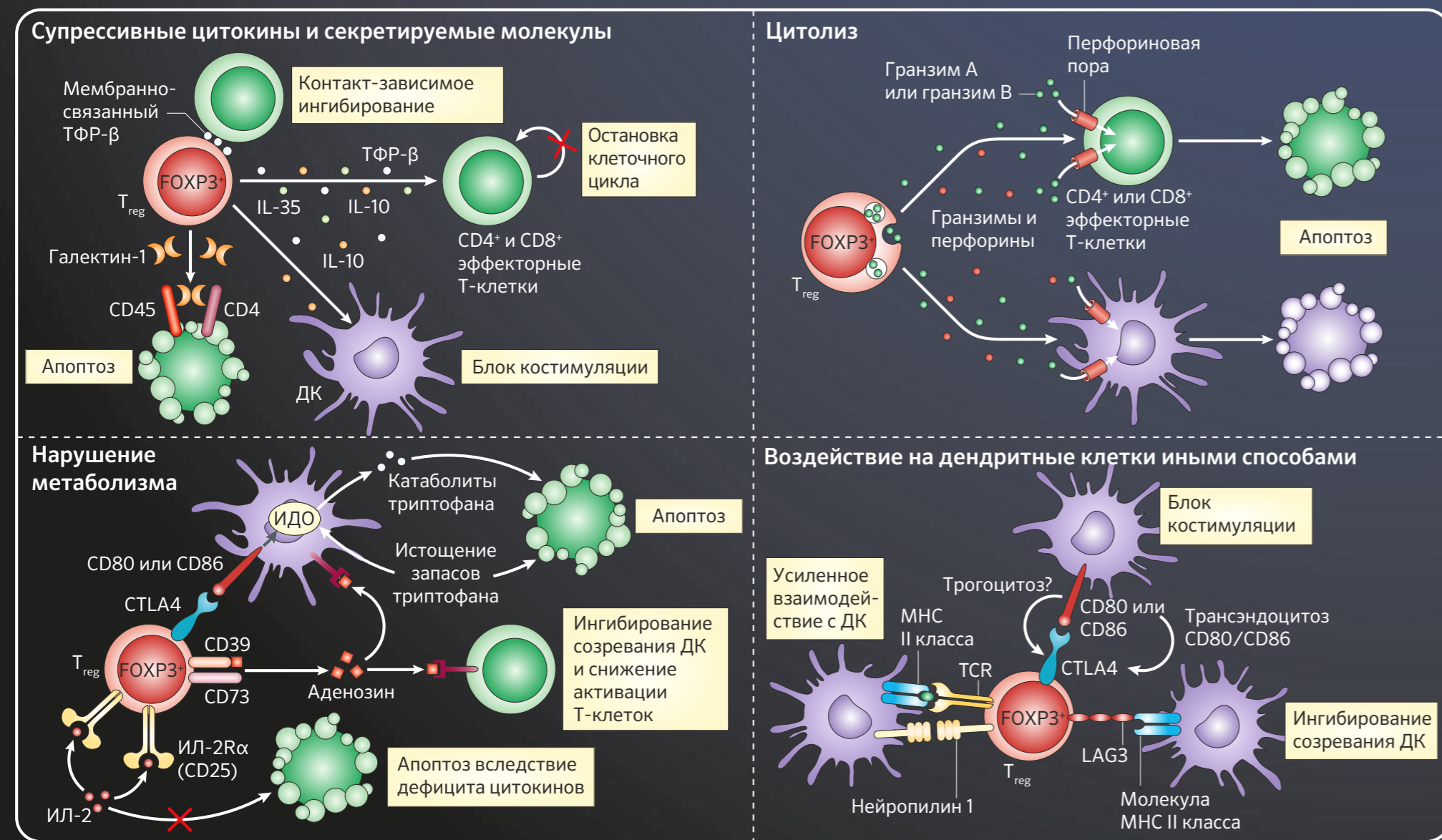
При определенных условиях FOXP3<sup>+</sup>  $T_{reg}$  способны к down-регуляции FOXP3, утрачивать супрессорные функции и проявлять некоторые функции классических клеток-эффекторов:  $T_H1$ ,  $T_H2$ ,  $T_H17$  и  $T_H1$ . Ключевой причиной утраты экспрессии FOXP3 является воспаление, сопровождающееся высоким уровнем цитокинов (таких как ИЛ-6 и интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )), которые обычно вовлекаются в процесс индукции Т-клеток-эффекторов. Кроме того, специфичная для  $T_{reg}$  делеция определенных транскрипционных факторов, общих как для  $T_{reg}$ , так и для разных клеток-эффекторов (например, фактора IRF4, специфичного для клеток  $T_H2$ ), приводит к тому, что  $T_{reg}$  оказываются неспособны подавить иммунные реакции клеток  $T_H2$ .



## Фенотипические маркеры регуляторных FOXP3+ Т-клеток

<p><b>Маркеры, общие для FOXP3<sup>+</sup> Treg и обычных активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток (мышей и людей)</b></p> <p>CD25 CD127<sup>low</sup> GITR CD45RB<sup>int</sup> (только мышь) CD45RO (только человек) Рецептор фолатов (только мышь)</p>	<p><b>Маркеры, экспрессируемые преимущественно активированными FOXP3<sup>+</sup> Treg-клетками мышей</b></p> <p>FOXP3 Латентный ТФР-<math>\beta</math> CD103</p> <p><b>Субпопуляции FOXP3<sup>+</sup> Treg-клеток</b></p> <p>CD45RA<sup>+</sup> FOXP3<sup>low</sup> (наивные) CD45RA<sup>+</sup> FOXP3<sup>int</sup> (активированные) CD45RA<sup>+</sup> FOXP3<sup>high</sup> (цитокин-секретирующие)</p>	<p><b>Маркеры, специфично экспрессируемые активированными FOXP3<sup>+</sup> Treg человека</b></p> <p>FOXP3<sup>int</sup> Латентный ТФР-<math>\beta</math> Трансмембранный белок GARP CD121a (ИЛ-1R1) CD121b (ИЛ-1R2)</p>
--	---	--

## Механизмы действия регуляторных FOXP3+ Т-клеток



**Affiliations**  
Ethan Shevach and Todd Davidson are at the Laboratory of Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA. e-mail: eshevach@niaid.nih.gov

The authors declare no competing financial interests.  
Edited by Lucy Bird and Kirsty Minton; copyedited by Gemma Ryan; designed by Simon Bradbrook.

© (2010) Macmillan Publishers Ltd. All rights reserved. <http://www.nature.com/nri/posters/tregcells>

**STEMCELL Technologies**  
Регуляторные Т-клетки ( $T_{reg}$ ) составляют лишь малую долю от общего числа CD4<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови человека и селезенке мыши, поэтому для определения их супрессорной функции и терапевтического потенциала необходимо их выделение и обогащение. Поскольку у Treg отсутствует уникальный маркер клеточной поверхности и они часто фенотипически сходны с активированными Т-клетками, выделение высокоочищенных  $T_{reg}$  — это обычно сложная и трудоемкая процедура, часто требующая нескольких этапов. Для удовлетворения потребностей ученых, исследующих Treg, компания STEMCELL Technologies разработала полный спектр оптимизированных наборов для выделения Treg, которые решают эти специфические задачи. Благодаря набору STEMCELL Technologies возможно очень быстро выделять высокоочищенные Treg непосредственно из цельной крови человека или лейкоцитарной пленки всего в два этапа. CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> или CD4<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup>CD49d<sup>+</sup> Т-клетки предварительно обогащаются с помощью

RosetteSep®, которая сочетает в себе этап центрифугирования в градиенте плотности Ficoll™ с процедурой специфического обогащения клеток с использованием антигала. Затем Т-клетки CD25<sup>int</sup> отбираются из предварительно обогащенных клеток с помощью системы иммуномагнитного разделения клеток EasySep® без колонок или полностью автоматизированного сепаратора клеток RoboSep®. Для исследования клеток человека (МНПК) или образцов селезенки мышей, наборы EasySep® обеспечивают быстрое, простое и щадящее высокоочищенные  $T_{reg}$ -клеток. Отобранные клетки экспрессируют высокие уровни FOXP3 и подходят для проведения экспериментов непосредственно после их обогащения, включая проточную цитометрию, экспансию *in vitro* или супрессию. Дополнительная информация об ассортименте продуктов STEMCELL Technologies для выделения клеток доступна на сайте STEMCELL Technologies. Там же можно заказать бесплатный образец.

Starting sample	Phenotype of cells	STEMCELL Cell Isolation Kit	STEMCELL Catalog number
<b>Human</b>			
Whole blood	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	Complete Kit for Human CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T Cells	15862
	CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	Complete Kit for Human CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD25 <sup>+</sup> Regulatory T Cells	15861
	CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD49d <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	Complete Kit for Human CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD49d <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Regulatory T Cells	15864
PBMC	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	EasySep®/RoboSep® Human CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T Cell Isolation Kit	18062
	CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> T cells	EasySep®/RoboSep® Human CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> T Cell Enrichment Kit	19231
	CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD49d <sup>+</sup> T cells	EasySep®/RoboSep® Human CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD49d <sup>+</sup> Regulatory T Cell Enrichment Kit	19232
		EasySep®/RoboSep® Human CD4 <sup>+</sup> CD127 <sup>low</sup> CD49d <sup>+</sup> Regulatory T Cell Enrichment Kit	
<b>Mouse</b>			
Spleen or other tissues	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T cells	EasySep® Mouse CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Regulatory T Cell Isolation Kit	19782