



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.4.007>
УДК 616-097:612.112.94:612.017.11



Цеханович Д.А.✉, Шитикова М.Г., Шарапова С.О., Сакович И.С., Купчинская А.Н.,
Жаранкова Ю.С., Белевцев М.В.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Т-регуляторные лимфоциты у пациентов с первичными иммунодефицитами: определение, возможности и перспективы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Цеханович Д.А. – сбор данных, обзор литературы, обработка данных, написание текста; Шитикова М.Г., Шарапова С.О., Сакович И.С., Купчинская А.Н., Жаранкова Ю.С. – сбор материала, обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Белевцев М.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 20.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: dima29non@gmail.com

Резюме

Т-регуляторные клетки (Трег) играют ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности и предотвращении аутоиммунных реакций. Основная функция Трег – поддержание иммунологической толерантности путем подавления активации других клеток иммунной системы. Исследования патологий, охватывающих Трег, предоставляют важную информацию о биологии клеток, роли молекул, связанных с Трег-клетками, и в частности регуляции периферической толерантности. Трегопатии – это термин, используемый для описания болезней, связанных с нарушением функций или численности Трег. Дефекты в функциональном потенциале могут привести к развитию различных иммунных нарушений, таких как аутоиммунные заболевания, аллергии, онкология и иммунодефицитные состояния. Диагностика и лечение этих заболеваний представляют собой сложную задачу, требующую индивидуального подхода к каждому пациенту. Несмотря на сложности, потенциал терапии на основе Трег огромен, и исследования, проводимые в этом направлении, продолжают открывать новые возможности к лечению широкого диапазона заболеваний, связанных с дисфункцией иммунной системы. В данном обзоре будет изучена роль Трег у пациентов с первичными иммунодефицитами. Выявлено достоверное снижение количества Трег в периферической крови пациентов с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта, синдромом Луи-Бар и синдромом Неймегена, и не установлено статистической значимости у пациентов с хронической гранулематозной болезнью, синдромом Ди Джорджи, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом и синдромом Вискотта – Олдрича. Также рассмотрены патогенетические механизмы, клиническая картина, диагностика, текущие и будущие перспективы клинического изучения Трег у пациентов с первичными иммунодефицитами.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, регуляторные Т-лимфоциты, точная цитофлуориметрия

Tsekhanovich D.✉, Shitikova M., Sharapova S., Sakovich I., Kupchinskaya A.,
Zharankova Yu., Belevtsev M.

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology
and Immunology, Minsk, Belarus

T-Regulatory Lymphocytes in Patients with Primary Immunodeficiencies: Definition, Capabilities and Prospects

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tsekhanovich D. – data collection, literature review, data processing, text writing; Shitikova M., Sharapova S., Sakovich I., Kupchinskaya A., Zharankova Yu. – collection of material, data processing, analysis and interpretation of results; Belevtsev M. – concept and design of the study, editing.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: dima29non@gmail.com

Abstract

T-regulatory cells (Treg) play a key role in maintaining immune tolerance and preventing autoimmune reactions. The main function of Treg is to maintain immune tolerance by suppressing the activation of other cells of the immune system. Studies of pathologies involving Treg provide important information about cell biology, the role of Treg-associated molecules, and in particular the regulation of peripheral tolerance. Tregopathy is a term used to describe diseases associated with impaired function or number of Treg. Defects in the functional potential can lead to the development of various immune disorders, such as autoimmune diseases, allergies, cancer, and immunodeficiency states. Diagnosis and treatment of these diseases are a complex task that requires an individual approach to each patient. Despite the difficulties, the potential of Treg-based therapy is enormous, and research in this direction continues to open new avenues for the treatment of a wide range of diseases associated with immune dysfunction. This review examines the role of Tregs in patients with primary immunodeficiencies. A significant decrease in the number of Tregs in the peripheral blood of patients with activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome, Louis-Bar syndrome, and Nijmegen syndrome was found, and no statistical significance was found in patients with chronic granulomatous disease, Di-George syndrome, autoimmune lymphoproliferative syndrome, and Wiskott – Aldrich syndrome. Pathogenesis mechanisms, clinical presentation, diagnostics, and current and future prospects for clinical study of Tregs in patients with primary immunodeficiencies are also discussed.

Keywords: primary immunodeficiencies, regulatory T-lymphocytes, flow cytometry

■ ВВЕДЕНИЕ

Регуляторные Т-клетки (Treg) представляют собой специфическую подгруппу Т-клеток, выполняющую основную роль во многих важных иммунных путях, регулируют иммунные реакции на собственные и чужеродные антигены, контролируют



воспаление и иммунный надзор. Treg подавляют активацию и экспансию эффекторных функций Т-клеток, которые опосредуют иммунные ответы после распознавания патогена или аллоантигена.

Они играют решающую роль в поддержании иммунного баланса, предотвращении чрезмерных иммунных реакций и аутоиммунитета. Дисфункция субпопуляции может привести к тяжелым иммуноопосредованным хроническим воспалительным заболеваниям на фоне развивающегося иммунодефицитного состояния, вызванного генетическими мутациями, влияющими на развитие или функцию Т-лимфоцитов. Более того, дисфункция также наблюдается при других патологиях, основные механизмы которых остаются в значительной степени неизвестными.

Treg осуществляют важную роль в поддержании иммунологического равновесия и предотвращении чрезмерных иммунных ответов. Способны контролировать активацию других клеток иммунной системы, предотвращая таким образом чрезмерные воспалительные процессы и подавляя аутоиммунные реакции. Важно отметить, что не только дефицит функции может привести к различным патологиям, но и избыточная активация или неконтролируемое размножение этих клеток могут сыграть роль в развитии определенных заболеваний [2].

Изучение разнообразия субпопуляций Treg и их точной роли в патогенезе иммунных нарушений представляет собой сложную задачу, требующую дальнейших исследований и разработок в области иммунологии. Исследования в области иммунного ответа также могут привести к разработке инновационных методов лечения, основанных на модуляции активности этих клеток. Кроме того, дальнейшие исследования помогут лучше понять взаимодействие Treg с другими компонентами иммунной системы, что может привести к созданию новых подходов к терапии различных заболеваний. Развитие новых методов диагностики, позволяющих оценивать функциональную активность этих Т-клеток у пациентов, также может сыграть важную роль в персонализированной медицине.

Таким образом, исследования, связанные с Treg и их влиянием на иммунный ответ, представляют собой актуальную и перспективную область в иммунологии, способную привести к разработке новых подходов к лечению и профилактике различных заболеваний. Дополнительные исследования в этой области также могут обусловить новые открытия о механизмах контроля иммунного ответа и его регуляции.

В этом обзоре мы суммируем современные знания об идентичности и функции Treg человека, а также предоставляем наши собственные данные о роли данных клеток у пациентов с различными иммунодефицитными состояниями.

История открытия. Интерес к Treg как основной популяции клеток периферической крови, способной подавлять развитие воспалительных реакций, не угасает уже многие годы. Снижение же функциональной активности Treg приводило к нарушению толерантности к собственным антигенам организма и развитию аутоиммунных патологических состояний.

Первые данные об обнаружении Treg приходятся на начало 1970-х гг., когда выдвигалась теория тимического происхождения супрессивных клеток, участвующих в различных заболеваниях. Treg вызвали большой интерес к иммунной регуляции, и было замечено, что эти супрессорные Т-клетки способны замедлять аутоиммунные заболевания на моделях грызунов [3].

Точные молекулярные механизмы, которые способствуют дифференцировке Treg, остаются все еще в значительной степени неопределенными. Детальное понимание развития Treg стало возможным благодаря изучению мышиных моделей, тогда как сопоставимые и дополнительные исследования на людях были значительно сложнее.

Мишенями Treg являются все клетки врожденного (тканевые макрофаги, антигенпрезентирующие клетки, натуральные киллеры) и приобретенного иммунитета (эффекторные цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы, а также В-лимфоциты). Для реализации функций Treg используют различные механизмы, опосредованные действием высвобождаемых различных растворимых молекул и взаимодействием рецепторов и поверхностных структур на клетке-мишени [6].

В течение десятилетия 1990-х гг. было сделано несколько основополагающих открытий. Прежде всего, было замечено, что эти клетки экспрессируют высокие уровни альфа-цепи рецептора IL-2 (IL-2R α , CD25), который в настоящее время является одним из маркеров, используемых для характеристики Treg. Несмотря на растущие знания, человеческие Treg не были обнаружены до 2001 г. как в тимусе, так и на периферии. Идентификация аутоиммунных мышей и синдрома иммунной дисрегуляции (IPEX) у людей, вызванной потерей функции гена FoxP3, указывает на роль этого гена в функции Treg. Несколько лет спустя, в 2003 г., экспрессия FoxP3 была обнаружена в Treg у мышей, а позже и у людей. Экспрессия FoxP3 коррелировала с уровнями CD25, и в 2006 г., благодаря открытию обратной корреляции между CD127 (рецептором IL-7) и FoxP3, определение Treg с помощью поверхностных маркеров было следующим образом: CD3⁺CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low}, который по-прежнему является наиболее распространенным фенотипом, используемым для их характеристики с помощью проточной цитометрии [7].

Субпопуляции Treg. Популяция Treg не является однородной. Описаны как минимум 2 субпопуляции, циркулирующие в периферической крови и принципиально различающиеся по происхождению. Тимические или натуральные регуляторные Т-лимфоциты (от англ. thymus derived или natural Treg – nTregs или tTregs) проходят дифференцировку в тимусе в ходе антиген-независимой стадии созревания Т-клеток. nTregs обладают фенотипом наивных клеток периферической крови CD45RA⁺CD45RO⁻CD62L⁺CCR7⁺. Другая популяция клеток – периферические или индуцибельные Treg (от англ. peripherally derived, induced или adaptive Treg – iTregs) – формируется в процессе дифференцировки в периферических лимфоидных органах [10].

Клетки tTreg присутствуют с низкой частотой, составляя примерно 5% от общего числа CD4⁺ Т-клеток в периферической крови. Хотя абсолютное количество клеток tTreg снижается от младенчества к взрослому возрасту (что соответствует снижению лимфопоэза), в период развития их частота относительно CD4⁺ Т-клеток остается стабильной [9].

Как отмечалось ранее, до сих пор не хватает специфических маркеров для дифференциации tTreg и iTreg. Недавние исследования предложили использовать белок IKZF2, кодирующий транскрипционный фактор Helios, способный вызывать множественные нарушения в работе иммунной системы, в качестве возможного дифференцирующего фактора tTreg. Экспрессия Helios демонстрирует высокую корреляцию с tTreg, тогда как iTreg в основном представляют собой сниженную экспрессию Helios.



Однако Helios еще не признан окончательным маркером для дифференциации tTreg и iTreg, поскольку многие вопросы все еще остаются без ответа [4].

Хотя исследования Treg всегда были больше сосредоточены на популяции CD4⁺T-клеток, популяции CD8⁺Treg, ответственные за толерантность, описаны у мышей еще в 1970-х гг. В течение этого десятилетия также наблюдалось, что большинство T-клеток CD8⁺ с супрессорной функцией были клетками памяти, экспрессирующими высокий уровень CD122 и Ly49, и что они зависели от экспрессии Helios, в отличие от CD4 Treg, которые зависят от FoxP3. Другие исследования на людях определяют CD8⁺Treg в зависимости от их экспрессии CD28, FoxP3, CD122 или Helios.

Механизмы иммуносупрессии Treg. Ключевыми иммунорегуляторными гуморальными факторами Treg человека являются IL-10, TGFb, IL-35, а также внеклеточный аденозин, который образуется путем гидролиза внеклеточного АТФ ферментами CD39 и CD73, локализованными на цитоплазматической мембране Treg [14]. Основными механизмами иммуносупрессии являются:

1. Угнетение продукции провоспалительных цитокинов, и в первую очередь IL-12, играющего ведущую роль в поляризации Th0 в сторону Th1, что приводит к снижению продукции IFN γ и формированию эффекторных Th1.
2. За счет блока эффектов IFN γ усиление дифференцировки тканевых макрофагов, которые также являются продуцентами противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGFb.
3. Снижение эффективности взаимодействия между антиген-презентирующими клетками и антиген-распознающими клетками путем блокировки передачи сигнала от TCR в ядро лимфоцитов. Снижение экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86 и комплексов антиген-MHC II, что существенно ограничивает пролиферативную активность, созревание и дифференцировку клона антиген-специфических лимфоцитов (как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов).

Под действием TGFb снижается уровень активации тканевых макрофагов, дендритных клеток и натуральных киллеров, равно как и пролиферация активированных В-лимфоцитов. TGFb снижает пролиферативную активность активированных Т-лимфоцитов за счет подавления синтеза и секреции IL-2 и подавляет их дифференцировку в эффекторные клетки (как Т-хелперов, так и эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов). TGFb, стимулируя экспрессию транскрипционного фактора FoxP3, способствует преимущественной экспансии Treg. Учитывая центральную роль FoxP3 в дифференцировке и функционировании Treg, понимание механизмов, которые регулируют его экспрессию, имеет решающее значение для понимания биологии Treg. Конститутивно высокая экспрессия ядерного FoxP3 не только является фенотипическим маркером Treg, но и необходима для установления регуляторной активности клеток [14].

Контактные механизмы иммуносупрессии основаны на взаимодействии рецепторов Treg с их лигандами на клетке-мишени. CTLA-4 (от англ. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4, или CD152) представляет собой коингибирующую поверхностную молекулу, которая конститутивно экспрессируется в Treg. Это не уникальный Treg-маркер, поскольку он также присутствует в активированных лимфоцитах. Главными лигандами CTLA-4 являются костимулирующие молекулы CD80 и CD86. Эти молекулы также являются лигандами активационной костимулирующей молекулы CD28. Связывание CTLA-4 активированных лимфоцитов с CD80 и CD86,

присутствующими на поверхности дендритных клеток, ингибирует их, восстанавливая иммунный гомеостаз после того, как они выполнили свою задачу. В этом контексте CTLA-4 действует как иммунный контрольный пункт, предотвращающий чрезмерную реактивность иммунной системы [8]. Однако роль CTLA-4 в Treg не совсем ясна. Предполагается, что CTLA-4 из Treg связывается с CD80/CD86 в ДК и подавляет их экспрессию. Поскольку этот сигнал от дендритных клеток необходим для завершения активации Т-клеток во время презентации антигена, такое подавление будет снижать активацию Т-клеток, что, в свою очередь, будет способствовать восстановлению иммунного гомеостаза [19].

PD-1 (от англ. Programmed cell death protein 1, или CD279) – мембранный белок Т- и В-клеток, при взаимодействии с которым происходит активация апоптоза антигенспецифических Т-клеток и угнетение регуляторных Т-клеток [2].

Также Treg способны вызывать апоптоз эффекторных клеток при помощи 2 основных механизмов. Во-первых, Treg индуцируют апоптоз за счет секреции в окружающее пространство перфорина и гранзимов, как это показано для натуральных киллеров и эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов. Во-вторых, индукции апоптоза клеток-мишеней реализуются за счет экспрессии на поверхности Treg галектина-9 (Gal-9), способного связываться с TIM-3 (от англ. T-cell immunoglobulin and mucin domain 3, или CD366) на поверхности зрелых эффекторных клеток. Результатом такого взаимодействия является активации каспаз в клетке-мишени. Кроме того, за счет Gal-9 осуществляется подавление пролиферации антиген-специфических Т-клеток [11].

Относительный баланс механизмов подавления, используемых отдельными Treg, может зависеть от клеток-мишеней и тканевой среды. Зрелый Treg может подвергаться дальнейшей дифференцировке на периферии или модулировать профиль экспрессии своих генов в ответ на состояние активации, отличительную среду или взаимодействия с различными клетками иммунной системы [9].

Особенности нарушения развития Treg при первичных иммунодефицитах.

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа заболеваний, влияющих на правильное функционирование иммунной системы, большинство из которых имеют генетическое происхождение. Поскольку иммунная система защищает нас от различных патогенов, пациенты с ПИД страдают от широкого спектра тяжелых и/или рецидивирующих инфекций. Наличие аутоиммунитета в контексте иммунодефицита предполагает парадокс с 2 противоположными патологиями, где одна предлагает избыток, а другая – дефект ответа. Из-за этого увеличивающегося фенотипа и роста числа обнаруживаемых генетических дефектов, некоторые из которых вызывают усиление функций, а не только их потерю, IUIS предложил в 2019 г. смену парадигмы. С тех пор и по сей день ПИД известны как врожденные ошибки иммунитета (ВОИ), и классификация этих заболеваний обновляется каждые 2 года [1].

Дефекты Treg-клеток попадают под категорию заболеваний иммунной дисрегуляции. В 2018 г. впервые был введен термин «трегопатии»: он относился к группе ПИД с клиническим фенотипом, в которых затронутой регуляторной мишенью является сама клетка Treg [6].

Согласно последней опубликованной классификации первичных иммунодефицитов, существует 9 различных генных дефектов, которые проявляются аутоиммунитетом и определяются как трегопатии. В дополнение к классической иммунной



дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии и X-сцепленному (IPEX) синдрому, обусловленному мутацией FoxP3, лучше всего охарактеризованы дефициты CD25, CTLA4 и LRBA, то есть отсутствие молекул, которые очень важны для развития Treg и их функционального потенциала, как упоминалось ранее в нашем обзоре. Другие признанные трегопатии связаны с рядом других дефектов. Эти различные типы иммунных нарушений, зависящих от Treg-клеток, часто имеют схожую клиническую картину, но могут потребовать разного лечения. Поэтому глубокая характеристика базовой биологии дефектов, вызывающих трегопатии, желательна для улучшения их диагностики и лечения.

IPEX-синдром (I – иммунная дисрегуляция, P – полиэндокринопатия, E – энтеропатия, X – сцепленная с X-хромосомой). IPEX впервые выявлен в 1982 г. Powell et al. и был первым заболеванием, связанным с дефектом Treg. В раннем возрасте он проявляется широким спектром аутоиммунных нарушений. Энтеропатия с водянистой рефрактерной диареей является типичным распространенным симптомом IPEX и по крайней мере в половине случаев предшествует или сопровождается аутоиммунным диабетом 1-го типа (СД1). Другими распространенными признаками являлись кожные заболевания в виде тяжелой экземы или псориаза и цитопении [21].

IPEX образуется в результате мутаций транскрипционного фактора FoxP3, что приводит к потере рецепторной функции. Однако несколько исследований показали, что ген FoxP3 важен не для формирования линии Treg, а скорее для его супрессивных эффекторных функций, поскольку он контролирует экспрессию различных регуляторных молекул, таких как TIGIT, CTLA-4 и подавление гена IL-2 и различных эффекторных цитокинов Т-клеток [15].

Для диагностических целей были разработаны различные тесты для оценки ключевых молекул, сигнальных путей и клеток, участвующих в IPEX или IPEX-подобных заболеваниях. Некоторые из них доступны клинически, другие – только в ходе исследовательских тестов. С одной стороны, уровни Treg и экспрессию FoxP3 можно оценить с помощью проточной цитометрии. В рамках этой методологии обычно клетки окрашивают CD4/CD25/CD127, чтобы оценить частоту или количество Treg-клеток.

Лечение пациентов с IPEX может быть особенно трудным, поскольку для контроля тяжелого аутоиммунитета часто требуется применение нескольких иммуносупрессивных препаратов в дополнение к поддерживающему лечению энтеропатии или заместительной гормональной терапии, например инсулину при СД1 [14]. Единственным доступным в настоящее время методом лечения IPEX является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая заменяет иммунную систему пациента и обеспечивает нормальное развитие донорских клеток tTreg [7].

Дефицит CD25. Дефицит CD25 представляет собой нарушение иммунной регуляции, протекающее в аутосомно-рецессивной форме, вызванное двуваллельными вариантами гена IL2RG, кодирующего IL-2Rα, также известного как белок CD25. CD25 экспрессируется на высоких уровнях клетками CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg и играет ключевую роль в Treg, поскольку IL-2 (и CD25) необходим для продукции IL-10, как упоминалось выше. Пациенты с дефицитом CD25 имеют клинический фенотип, перекрывающийся фенотипом пациентов с IPEX, поэтому его называют IPEX-подобным заболеванием [8]. Как и IPEX, пациенты с дефицитом CD25 имеют тяжелую раннюю энтеропатию

и экзему. Другие часто наблюдаемые аутоиммунные проявления включают алопецию, тиреоидит и цитопению. Однако дефицит CD25 приводит к большей иммунной недостаточности, особенно к восприимчивости к тяжелым вирусным инфекциям, чем наблюдается при IPEX [22]. Другие менее распространенные проявления включают СД1, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунную нейтропению, алопецию и астму [24]. Таким образом, у пациентов с дефицитом CD25 наблюдается как иммунодефицит, так и аутоиммунитет.

Экспрессия CD25 на поверхности Т-клеток полностью отсутствует у всех описанных пациентов, что позволяет поставить диагноз с помощью иммунологического фенотипирования с помощью проточной цитометрии. Кроме того, пациенты, как правило, имеют нормальное или сниженное количество FoxP3+, что затрудняет их выделение для функциональных исследований.

Дефицит CTLA4. Экспрессия CTLA4 с помощью Treg функционально осуществляет блокировку и/или трансэндоцитоз костимулирующего рецептора CD28 для CD80/CD86, экспрессируемого на антиген-презентирующих клетках [5]. Высокий уровень поверхностной экспрессии CTLA4 зависит от липосахарид-зависимого бежевого якоря (LRBA), мембранозакрепляющегося белка, который способствует рециркуляции мембранного CTLA4 из цитоплазматических пулов.

Гетерозиготность по мутациям с потерей функции CTLA4 и двувалельным мутациям LRBA приводит к нарушению функции Treg и синдромному аутоиммунитету: либо гаплонедостаточности CTLA4 с аутоиммунной инфильтрацией, либо дефициту LRBA с продукцией аутоантител, дефектам Treg, аутоиммунной инфильтрации и энтеропатии. Как и при дефиците IPEX и CD25, у пациентов часто наблюдаются энтеропатия и цитопения, а также лимфаденопатия и гепатоспленомегалия из-за лимфопролиферации. Также могут быть легочные и неврологические патологии. У некоторых пациентов также развились злокачественные новообразования, включая лимфому, рак желудка [23].

Особенностью дефицита CTLA4 является неполная пенетрантность. Также существуют различия в тяжести заболевания у членов одной семьи, несущих идентичную мутацию, что затрудняет прогнозирование. Тем не менее ТГСК остается единственным потенциальным методом лечения [14].

Дефицит STAT3. Дефицит STAT3 – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся как выраженной задержкой роста, так и тяжелым иммунодефицитом. Синдром усиления функции STAT3 представляет собой полиорганное первичное нарушение иммунной регуляции, характеризующееся ранним началом аутоиммунитета. Нормальная транскрипция генов IL-2R α , FOXP3, Bcl-2 и гормона роста контролируется передачей сигналов STAT3. Иммунофенотипически у пациентов с дефицитом STAT3 наблюдается снижение количества Treg, низкая экспрессия FoxP3 и CD25 и нарушенная способность подавлять пролиферацию Т-клеток. Кроме того, активация STAT3 увеличивает экспрессию и секрецию SOCS3 (белка, ингибирующего STAT5). Заболевание STAT3 может быть результатом измененной активации FoxP3 и дисбаланса поляризации клеток Treg/Th17, хотя неясно, какой фактор оказывает доминирующее действие [2].

В раннем возрасте у пациентов чаще всего наблюдаются лимфопролиферация, аутоиммунная цитопения и задержка роста. У пациентов выявляются тяжелая экзема, артрит, аутоиммунный тиреоидит и тромбоцитопеническая пурпура, которые,



как полагают, связаны с дисфункцией Treg, демонстрируя, что STAT3 играет решающую роль в поддержании и функционировании Treg [10].

Таким образом, количество Treg-клеток обычно снижается при STAT3-синдроме. Из-за широкой роли STAT3 в регуляции различных каскадов передачи сигналов, дифференцировки, роста и регенерации в различных тканях и типах клеток, представляет большой интерес изучение функции Treg у пациентов с иммунодефицитами, с нарушением регуляции иммунной системы.

Остальные нозологические группы заболеваний, которые не распознаются как трегопатии, включают гипертрофические заболевания, такие как гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (ГЛГ), незлокачественная лимфоопролиферация с аутоиммунитетом, воспалительные заболевания кишечника, связанные с IL-10, и другие нарушения, обусловленные моногенным аутоиммунитетом, но не имеющие центральной роли в Treg [21]. Хотя генетика этих и других патологий не влияет напрямую на биологию и функцию Treg, эти клетки могут быть заметно изменены прямым или косвенным образом. В данном обзоре представлена характеристика Treg у пациентов с ПИД.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли Treg у пациентов с первичными иммунодефицитами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явилась база данных пациентов с ПИД, состоявших на учете в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Группу сравнения составили здоровые доноры, сопоставимые по возрасту и полу. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Метод проточной цитометрии. Субпопуляцию Treg определяли с применением панели моноклональных антител: CD45-APC-A750, CD3-KrO, CD4-FITC, CD25-APC,

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ПИД и группы сравнения, Me (25%÷75%)

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients with primary immunodeficiencies and control group, Me (25%÷75%)

Клинические группы пациентов	Количество, n	Возраст	Пол, м/ж
Пациенты с аутоиммунным лимфоопролиферативным синдромом	8	11,0 [9,5÷13,2]	5/3
Пациенты с синдромом Вискотта – Олдрича	14	2,0 [1,0÷13,0]	14/–
Пациенты с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта	5	10 [6,0÷13,0]	2/3
Пациенты с синдромом Луи-Бар	16	8,0 [5,2÷11,2]	8/8
Пациенты с хронической гранулематозной болезнью	14	16,0 [12,5÷20,0]	22/1
Пациенты с синдромом Неймегена	23	5,5 [1,0÷8,5]	11/12
Пациенты с синдромом Ди Джорджи	32	3,0 [1,0÷4,5]	15/17
Здоровые доноры	129	9,0 [2,0÷12,0]	45/64

CD127-PE (Beckman Coulter, США) – и проточного цитометра Navios (Beckman Coulter, США). Для иммунофенотипирования 100 мкл цельной крови добавляли в пробирку с моноклональными антителами, перемешивали и инкубировали в течение 15 мин при температуре 18–25 °С. Эритроциты лизировали раствором VersaLyse (Beckman Coulter, США) в течение 10 мин. Результаты регистрировали на проточном цитометре на 10000 Т-лимфоцитов.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли в программе STATISTICA 10.0. Сравнение независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количественная характеристика Treg у пациентов с ПИД. Для характеристики лимфоидных Treg-клеток, циркулирующих в периферической крови пациентов с ПИД и группы сравнения, исследовано абсолютное и относительное содержание Treg. Сравнительная характеристика абсолютного и относительного содержания Treg в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Показано достоверное снижение относительного и абсолютного количества Treg в периферической крови пациентов с ПИД по сравнению с контрольной группой: с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта, синдромом Луи-Бар и синдромом Неймегена, что подразумевает участие в иммунопатогенезе данной субпопуляции клеток, и не установлено статистической значимости у пациентов с хронической гранулематозной болезнью, синдромом Ди Джорджи, аутоиммунным

Таблица 2
Иммунологические показатели Treg в периферической крови у пациентов с первичными иммунодефицитами и группы сравнения, Me ± стандартное отклонение (10%÷90%)
Table 2
Immunological parameters of Treg in peripheral blood in patients with primary immunodeficiencies and control group, Me ± standard deviation (10%÷90%)

Клинические группы пациентов	Treg, %		p	Treg, кл/мкл		p
	Данные пациентов	Группа сравнения		Данные пациентов	Группа сравнения	
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	3,6±2,7 [2,8÷7,0]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,1	29,80±10,0 [21,9÷37,9]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,06
Синдром Вискотта – Олдрича	4,92±2,7 [1,1÷7,0]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,06	47,31±54,0 [8,2÷121,5]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,3
Синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта	3,8±3,3 [0,9÷7,5]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,03	12,0±18,9 [2,3÷40,0]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,01
Синдром Луи-Бар	5,14±2,4 [2,5÷6,9]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,06	19,8±6,2 [11,3÷21,1]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,009
Хроническая гранулематозная болезнь	5,05±3,1 [1,2÷9,1]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,05	41,91±35,6 [10,0÷83,0]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,09
Синдром Неймегена	3,83±3,9 [1,6÷9,6]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,01	18,51±14,5 [8,0÷36,7]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,005
Синдром Ди Джорджи	5,1±2,4 [3,9÷8,2]	7,1±2,1 [4,7÷9,9]	p=0,2	28,21±32,7 [23,1÷72,6]	61,0±53,3 [31,1÷177,6]	p=0,1

Примечание: * p – относительно показателей контрольной группы.



лимфопролиферативным синдромом и синдромом Вискотта – Олдрича, что требует более глубокого молекулярного понимания.

Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. В случае с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS) основной генетический дефект включает компоненты апоптотического пути Fas-FasL. Существует ряд биомаркеров, связанных с ALPS, таких как повышенные уровни $CD3^+TCR\alpha\beta^+CD4^-CD8^-$ двойных отрицательных клеток, а также повышенные уровни IL-10 в плазме, растворимого FasL (sFasL) [26].

Ранее было описано, что у пациентов с АЛПС доля Treg, определяемая как $CD25^{hi}CD127^{low}$, была ниже по сравнению со здоровым контролем. Однако супрессивная способность пролиферации Т-клеток не пострадала. Это исследование предполагает, что чрезмерная пролиферация Т-клеток при АЛПС не может быть связана с дефектом Treg [25]. Однако, учитывая скудность информации о Treg в ALPS, необходимы дальнейшие исследования.

В нашем исследовании мы не выявили корреляции к снижению Treg у пациентов с АЛПС, которое могло бы привести к ослаблению иммунорегуляторных функций. Тенденция к снижению может содействовать возрастающей частоте аутоиммунных проявлений и лимфопролиферативных заболеваний, что является одним из основных клинических признаков АЛПС. Дефицит Т-регуляторных клеток, приводящий к нарушению иммунного толеранса и индукции аутоиммунных реакций, подчеркивает их ключевую роль в патогенезе аутоиммунных нарушений. Важны дальнейшие исследования механизмов регуляции иммунной системы для глубокого понимания этиопатогенетических факторов АЛПС и разработки новых подходов к диагностике и мониторингу данного состояния [22].

Синдром Вискотта – Олдрича. Синдром Вискотта – Олдрича представляет собой Х-сцепленный ПИД, характеризующийся дисфункцией лимфоцитов, приводящей к оппортунистическим вирусным и бактериальным инфекциям, тромбоцитопении, экземе, аутоиммунным нарушениям и раку. В гене, кодирующем белок WAS (WASp), описано более 200 мутаций. Мутации, приводящие к потере экспрессии WASp, коррелируют с более тяжелым фенотипом заболевания. Его дефицит в основном связан с дефектами Т-лимфоцитов [24]. В частности, лимфоциты не способны реорганизовать актиновый цитоскелет в ответ на вовлечение Т-клеточного рецептора (TCR), что приводит к неполной активации клеток и снижению пролиферации и выживания клеток. Хотя не было показано, что WASP играет решающую роль в производстве Treg в тимусе, он необходим для экспансии и выживания Treg на периферии.

Дефицит WASp приводит к снижению процента периферических Treg (хотя экспрессия FoxP3 сохраняется) с сильным влиянием на активированный Treg, о чем свидетельствует снижение маркеров активации и миграционных рецепторов [23]. С точки зрения клинических последствий изменения в Treg могут коррелировать с высокой частотой аутоиммунитета у пациентов с WASp, необходимы дополнительные исследования для улучшения понимания этой корреляции.

Синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта. Синдром активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта (APDS) – редкий иммунодефицит, который влияет на работу всей иммунной системы. Наиболее распространенными симптомами APDS являются частые инфекции верхних дыхательных путей, инфекции носовых пазух, ушные инфекции, бронхит и пневмония (инфекция легких). Пер-

вые симптомы проявляются в раннем детстве, но могут появиться в любом возрасте. Другие симптомы включают раздражение желудочно-кишечного тракта, отек лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки, а также повышенный риск развития лимфомы. Со временем частые инфекции ушей и дыхательных путей могут привести к необратимой потере слуха и рубцеванию легких (бронхоэктазам) [2].

Существует 2 типа APDS: APDS1 возникает из-за изменений в гене PIK3CD, а APDS2 – из-за изменений в гене PIK3R1. Оба имеют схожие симптомы и наследуются в семьях по аутосомно-доминантному типу. Лечение APDS направлено на устранение симптомов, предотвращение инфекций и снижение воспаления. Сюда входят антибиотики для лечения инфекций, противовоспалительные препараты, заместительная терапия иммуноглобулином и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В ряде исследований установлено, что на фоне APDS выявлено закономерное снижение Treg. Наблюдались потеря веса и признаки хронического воспаления, о чем свидетельствует увеличение эффекторных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток с усиленной секрецией IFN- γ . Тем самым это имеет решающее значение для гомеостаза и функции Treg, предполагая, что передача сигналов в Treg может быть терапевтически нацелена на усиление или ингибирование иммунных ответов [27].

Синдром Луи-Бар. Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия (АТ)) – аутосомно-рецессивный ПИД, который обычно проявляется телеангиэктазиями, прогрессирующей мозжечковой атаксией, рецидивирующими инфекциями дыхательной системы, увеличением частоты злокачественных новообразований, гиперчувствительностью к рентгеновским лучам. Глубокая дисфункция как гуморальной, так и клеточно-опосредованной иммунной системы проявляется в низких уровнях IgA, незрелости тимуса, плохой реакции на патогены и рецидивирующие инфекции [23].

Высокий риск злокачественных новообразований может быть обусловлен плохим иммунным надзором, связанным со снижением циркуляции Treg в периферической крови. Наш анализ подтверждает сниженную супрессивную способность Treg с уменьшением количества клеток, что приводит к снижению стабильности FoxP3 и даже предрасположенности к секреции IFN γ , что изменяет иммунный ответ в сторону провоспалительного каскада.

Хроническая гранулематозная болезнь. Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это редкий ПИД, поражающий в основном фагоциты, который характеризуется повышенной восприимчивостью к тяжелым и рецидивирующим бактериальным и грибковым инфекциям вместе с развитием гранул. В ходе исследования выявлена незначительная тенденция к снижению процента Treg у пациентов с ХГБ по сравнению со здоровыми донорами, что дополняет клиническую картину о низкой регуляции иммунной системы в тканях на фоне сниженной дифференцировки Т-клеток, способствуя высокому распространению воспаления у пациентов с ХГБ [21].

Полученные данные согласуются с рядом авторов, так, Kraaij et al. наблюдали сниженное количество клеток FoxP3⁺ при культивировании *in vitro* среди клеток CD4⁺CD25⁺Treg у пациентов с ХГБ, демонстрируя выраженные проявления аутоиммунитета, что может отражать необходимость дополнительной активации Treg для уменьшения симптомов аутовоспаления.

Синдром Неймегена. Синдром Неймегена (англ. Nijmegen breakage syndrome – NBS) является редким аутосомно-рецессивным наследственным синдромом хромосомной нестабильности, при котором наблюдаются микроцефалия, иммунодефицит



и склонность к злокачественным новообразованиям. Синдром Неймегена вызван мутациями в гене NBN, который участвует в клеточном ответе на повреждения ДНК [26].

В ряде исследований показано, что пролиферация эффекторных Т-клеток значительно снизила прогрессирование клинической симптоматики, что указывает на усиление супрессивной способности Treg. В частности, у пациентов наблюдался частичный подъем иммунного ответа посредством пролиферации CD4+CD25+Treg. Наши данные, указывающие на снижение этой субпопуляции, позволяют предполагать, что усиление пролиферации может способствовать снижению развития аутоиммунных проявлений.

Синдром Ди Джорджи. Это редкое врожденное заболевание, генетической причиной синдрома является делеция центрального участка длинного плеча 22-й хромосомы (22q11.2). Характеризуется агенезией или дисгенезом паращитовидных (околощитовидных) желез, аплазией тимуса (вилочковой железы), приводящей к резкому снижению популяции Т-лимфоцитов и иммунологической недостаточности, а также врожденными аномалиями крупных сосудов (дефекты аорты, тетрада Фалло).

Нарушенная пролиферация общего пула Т-клеточного звена иммунитета, безусловно, затрагивает и Treg, снижая их количественный и качественный потенциал. У пациентов наблюдается вторичная симптоматика приобретенных аутовоспалительных синдромов [20]. Наши результаты не предоставили доказательства дефекта развития и функции Treg, несмотря на нарушения как центральной, так и периферической толерантности.

Перспективы дальнейшего исследования. Диагностика и лечение трегопатий создают проблемы из-за слияния перекрывающихся и мультисистемных проявлений и их различной генетической этиологии. Кроме того, существует множество вариантов лечения иммунной дисрегуляции при ПИД в зависимости от конкретного типа, тяжести и пути развития заболевания. К ним относятся системные иммунодепрессанты, заместительная ферментная терапия, малые молекулы, биологическая терапия (например, моноклональные антитела) и адаптивная клеточная терапия, такая как генная терапия и в ближайшем будущем – клеточная терапия [28].

Характеристика Treg с помощью проточной цитометрии также может быть не такой простой. Во-первых, как упоминалось ранее, для Treg не существует конкретного уникального маркера. Во-вторых, относительно низкая экспрессия FoxP3 требует использования меченных флуорохромом моноклональных антител достаточной интенсивности для обнаружения [29]. Таким образом, отдельная идентификация покоящихся, наивных и активированных Treg может быть достигнута за счет относительно высокой экспрессии FoxP3 и дополнительных маркеров. Однако факторы транскрипции не подходят для выделения жизнеспособных клеток и требуют больше обработки образцов, времени и ресурсов, что усиливает очевидную необходимость идентификации уникальных поверхностных маркеров для характеристики Treg.

Сложность характеристики Treg возрастает, если необходимо изучить Treg с фенотипом CD8⁺, учитывая их недавнюю роль в вирусных инфекциях и онкогенезе. CD8⁺Treg участвуют в исследованиях отторжения трансплантата почки и кишечной реакции «трансплантат против хозяина». Тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить различия между этими типами клеток, что представляет собой хорошую дальнейшую перспективу.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» проанализированы результаты исследований абсолютного и относительного содержания Treg у пациентов с врожденной иммунной дисрегуляцией и редкими формами аутовоспалительных синдромов. Treg выполняют функцию завершения адаптивного иммунного ответа и обеспечивают толерантность к собственным антигенам. Эта группа клеток представлена разными субпопуляциями и присутствует в организме в течение всей жизни. Однако сегодня еще нет ясного понимания того, каким образом данная группа клеток участвует в иммунологическом каскаде. В данном обзоре выявлено достоверное снижение относительного и абсолютного количества Treg в периферической крови пациентов с ПИД: с синдромом активированной фосфоинозитид-3-киназы дельта (APDS), синдромом Луи-Бар и синдромом Неймегена – и не установлено статистической значимости у пациентов с хронической гранулематозной болезнью, синдромом Ди Джорджи, аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS) и синдромом Вискотта – Олдрича. Выявленная тенденция коррелирует с тяжестью заболеваний и позволяет использовать эти фенотипические и функциональные изменения в качестве диагностического и прогностического маркера развития аутоиммунного воспаления, а сами Treg рассматривать как терапевтическую мишень при разработке новых протоколов патогенетической терапии. Следовательно, необходимо постоянное обновление и интеграция последней информации, чтобы предложить ответ на клинические потребности, которые возникают у пациентов с трегопатиями, а также при других ПИД и аллергиях, чтобы улучшить будущие методы лечения, направленные на восстановление функциональности Treg. В целом изучение минорных субпопуляций лимфоцитов продолжает открывать новые горизонты для медицинской науки и имеет потенциал привести к значительным прорывам в терапевтическом подходе.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116:949–959. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.047
2. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y., et al. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunology*. 2003;4:330–336. doi: 10.1038/ni904
3. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunology*. 2005;6:345–352. doi: 10.1038/ni1178
4. Fontenot J.D., Rudensky A.Y. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunology*. 2005;6:331–337. doi: 10.1038/ni1179
5. Hsieh C.S., Liang Y., Tyznik A.J., et al. Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25+CD4+ T cell receptors. *Immunity*. 2004;21:267–277. doi: 10.1126/science.1079490
6. Fantini M.C., Becker C., Monteleone G., et al. Cutting Edge: TGF- β Induces a Regulatory Phenotype in CD4+CD25- T Cells through Foxp3 Induction and Down-Regulation of Smad7. *J Immunology*. 2004;172:5149–5153. doi: 10.4049/jimmunol.172.9.5149
7. Chen W., Jin W., Hardegen N., et al. Conversion of Peripheral CD4+CD25- Naive T Cells to CD4+CD25+ Regulatory T Cells by TGF- β Induction of Transcription Factor Foxp3. *J Exp Med*. 2003;198:1875–1886. doi: 10.1084/jem.20030152
8. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299:1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
9. Kretschmer K., Apostolou I., Hawiger D., et al. Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen. *Nat Immunology*. 2005;6:1219–1227. doi: 10.1038/ni1265
10. Haribhai D., Williams J.B., Jia S., et al. A Requisite Role for Induced Regulatory T Cells in Tolerance Based on Expanding Antigen Receptor Diversity. *Immunity*. 2011;35(1):109–22. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.029
11. Haribhai D., Lin W., Edwards B., et al. A central role for induced regulatory T cells in tolerance induction in experimental colitis. *J Immunology*. 2009;182:3461–3468. doi: 10.4049/jimmunol.0802535



12. Gavin M.A., Torgerson T.R., Houston E., et al. Single-cell analysis of normal and FOXP3-mutant human T cells: FOXP3 expression without regulatory T cell development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:6659–6664. doi: 10.1073/pnas.0509484103
13. Rubtsov Y.P., Nieuwe R.E., Josefowicz S., et al. Stability of the regulatory T cell lineage in vivo. *Science*. 2010;329:1667–1671. doi: 10.1126/science.1191996
14. Zhou X., Bailey-Bucktrout S.L., Jeker L.T. et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunology*. 2009;10:1000–1007. doi: 10.1038/ni.1774
15. Barron L., Dooms H., Hoyer K.K., et al. Cutting edge: mechanisms of IL-2-dependent maintenance of functional regulatory T cells. *J Immunology*. 2010;185:6426–6430. doi: 10.4049/jimmunol.0903940
16. Caudy A.A., Reddy S.T., Chatila T., et al. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119:482–487. doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.007
17. Paust S., Lu L., McCarty N., et al. Engagement of B7 on effector T cells by regulatory T cells prevents autoimmune disease. *PNAS*. 2004;101:10398–10403. doi: 10.1073/pnas.0403342101
18. Mellor A.L., Chandler P., Baban B., et al. Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3 dioxygenase. *J Immunology*. 2004;16:1391–1401. doi: 10.1093/intimm/dxh140
19. Saito M., Nagasawa M., Takada H., et al. Defective IL-10 signaling in hyper-IgE syndrome results in impaired generation of tolerogenic dendritic cells and induced regulatory T cells. *J Exp Med*. 2011;208:235–249. doi: 10.1084/jem.20100799
20. Chaudhry A., Samstein R.M., Treuting P., et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation. *Immunity*. 2011;34:566–578. doi: 10.1016/j.immuni.2011.03.018
21. Nakamura K., Kitani A., Strober W., et al. Cell Contact-dependent Immunosuppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells Is Mediated by Cell Surface-bound Transforming Growth Factor. *J Exp Med*. 2011;194:629–644. doi: 10.1084/jem.194.5.629
22. Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007;204:1257–1265. doi: 10.1084/jem.20062512
23. 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;21:589–601. doi: 10.1016/j.immuni.2004.09.002
24. Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007;450:566–569. doi: 10.1038/nature06306
25. Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2000;106:75–81. doi: 10.1172/JCI11679
26. Bennett C.L., Christie J., Ramsdell F., et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nature Genetics*. 2001;27:20–21. doi: 10.1038/83713
27. Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerrild K.A., et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nature Genetics*. 2001;27:68–73. doi: 10.1038/83784
28. Akdis M., Verhagen J., Taylor A., et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med*. 2004;196:1567–1575. doi: 10.1084/jem.20032058
29. Sharfe N., Dadi H.K., Shahar M., et al. Human immune disorder arising from mutation of the alpha chain of the interleukin-2 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:3168–3171. doi: 10.1073/pnas.94.7.3168
30. McMurchy A.N., Gillies J., Allan S.E., et al. Point mutants of forkhead box P3 that cause immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked have diverse abilities to reprogram T cells into regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:1242–1251. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.001