

Нобелевская премия 2025: Т-регуляторные клетки

Е.Л. Насонов¹, Ю.П. Рубцов², А.С. Авдеева¹

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Рубцов ЮП, Авдеева АС. Нобелевская премия 2025: Т-регуляторные клетки. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):549–551.

NOBEL PRIZE 2025: REGULATORY T CELLS

Evgeny L. Nasonov¹, Yuri P. Rubtsov², Anastasia S. Avdeeva¹

For citation: Nasonov EL, Rubtsov YuP, Avdeeva AS. Nobel Prize 2025: Regulatory T cells. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):549–551 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-549-551

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry 117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 10.11.2025
Принята 11.11.2025

6 октября 2025 года Нобелевской премии по физиологии и медицине были удостоены Мэри Бранкоу (Mary E. Brunkow), Фред Рамсделл (Fred Ramsdel) и Симон Сакагути (Shimon Sakaguchi) за открытия в области периферической иммунной толерантности, кульминацией которых стала характеристика популяции регуляторных клеток (Трег) и идентификация гена фактора транскрипции *FOXP3* (Forkhead box P3), который является мастер-регулятором этой важнейшей популяции иммунных клеток. Работы новых Нобелевских лауреатов существенно расширили представления о механизмах регуляции иммунитета, создав предпосылки для совершенно новых подходов к терапии аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и в области трансплантологии [1]. Основное достижение исследователей состоит в формировании общепринятой в настоящее время концепции о том, что Трег представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток, участвующую в поддержании иммунного гомеостаза

и играющую фундаментальную роль в предотвращении спонтанного аутоиммунитета у человека и животных [2].

Выдающуюся роль в открытии и изучении Трег сыграл японский ученый Симон Сакагути, обнаруживший, что у лабораторных мышей удаление специфической субпопуляции Т-клеток, характеризующихся мембранными маркерами CD4 и CD25, приводит к спонтанному развитию тяжелой аутоиммунной патологии, напоминающей колит и системную красную волчанку у человека, а адоптивный обратный перенос этих клеток подавляет развитие заболеваний [3]. Исследования С. Сакагути позволили сформировать новую парадигму иммунологической толерантности, которая постулировала существование не только центральной (тимусной) толерантности, но и доминантного периферического механизма, который страхует организм от аутореактивных иммунных клеток, избежавших стадии негативной селекции на уровне тимуса и попавших на периферию.



Mary E. Brunkow



Fred Ramsdel



Shimon Sakaguchi

В 2001 г. американские исследователи Мэри Бранкоу и Фред Рамсделл расшифровали молекулярную основу синдрома IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), представляющего собой тяжелое аутоиммунное заболевание человека, напоминающее по симптомам патологическую лимфопролиферацию и активацию аутореактивных клеток у мышей с летальной мутацией *scurfy*. Оказалось, что и у мышей, и у человека мутации, приводящие к патологии, расположены на X-хромосоме в гене, кодирующем белок FOXP3. Американские ученые из Сиэтла доказали, что именно полная или частичная потеря функции белка FOXP3 оказывает негативное влияние на реализацию иммуносупрессорной программы Трег [4–6]. В ходе дальнейших исследований они «заставили» классические (конвенциональные) CD4⁺CD25⁻ Т-клетки синтезировать белок FOXP3, в результате чего было установлено, что такие клетки приобретают «супрессорный» фенотип и другие функциональные характеристики, присущие Трег. Эти экспериментальные данные предоставили решающие доказательства роли FOXP3 как основного (master) регуляторного фактора транскрипции, контролирующего дифференцировку и функциональную активность Трег [7].

В настоящее время FOXP3 рассматривают как центральный молекулярный «регулятор» развития и поддержания супрессорной функции Трег, являющихся высокоспециализированной субпопуляцией CD4⁺Т-клеток и играющих фундаментальную роль в регуляции иммунного ответа против инфекций, в патогенезе аутоиммунных, аллергических заболеваний и злокачественных новообразований. FOXP3 обеспечивает стабилизацию и супрессорную активность Трег, в том числе опосредованную CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и высокоаффинным гетеротримерным рецептором интерлейкина (ИЛ) 2, содержащим α -субъединицу (CD25) [8]. При этом FOXP3 функционирует в тесной кооперации с другими факторами транскрипции, в первую очередь с NFAT (nuclear factor of activated T cells), который при антигенной стимуляции образует комплексы с FOXP3, запускающие транскрипцию генов, характерных для Трег [9]. Установлено, что FOXP3 определяет способность Трег модулировать функции других иммунных клеток, а именно усиливать транскрипцию генов МНС (major histocompatibility complex) класса I, экспрессирующихся

на Т-клетках, и модулирует гуморальный иммунный ответ, подавляя активацию, пролиферацию и рекомбинацию (переключение классов Ig) В-клеток. Уникальная транскрипционная программа, зависящая в Трег от FOXP3, позволяет этим клеткам использовать множественные механизмы обеспечения иммуносупрессии, включающие прямое уничтожение клеток (гранзимы и перфорины) и продукцию ферментов, расщепляющих cAMP (cyclic adenosine triphosphate) и ATP (adenosine triphosphate), негативно влияя на деление Т-клеток.

Особое значение имеет тот факт, что в рамках иммунопатологии человека (аутоиммунитет, злокачественные новообразования), FOXP3⁺ Трег характеризуются выраженной пластичностью, а развитие воспаления приводит к снижению их стабильности или способствует их конверсии в «патогенные» эффекторные клетки [10].

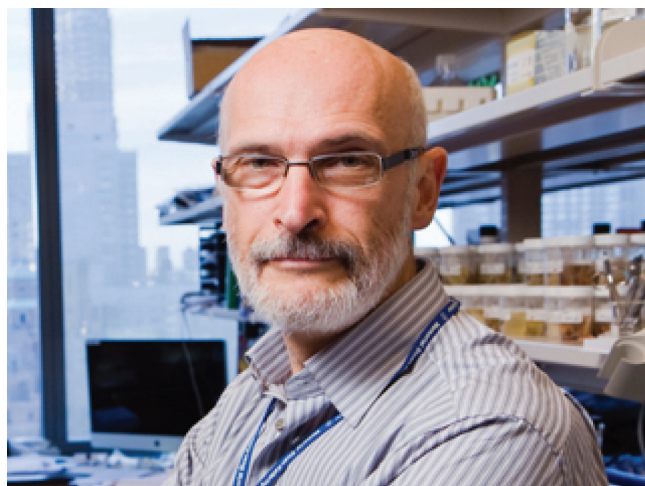
Центральная роль Трег в поддержании иммунной системы в состоянии баланса связана с синтезом «иммуносупрессорных» цитокинов (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста β), регулирующих интенсивность иммунного ответа в направлении предотвращения избыточной активации, ведущей к неконтролируемому аутоиммунитету (нарушение периферической иммунной толерантности) или ослаблению антиинфекционного иммунного ответа. С другой стороны, при злокачественных новообразованиях под влиянием опухолевого микроокружения накопление Трег приводит к подавлению цитотоксической функции антиопухолевых Т-клеток, обеспечивающих противораковый иммунитет. Кроме того, дефекты Трег ассоциируются с развитием атеросклеротического поражения сосудов [11].

Дисфункция и/или дефицит Трег — кардинальный признак аутоиммунных заболеваний, проявляющихся гиперпродукцией антител к собственным тканям (аутоантител) и развитием хронического воспаления, что создает предпосылки для разработки новых методов фармакотерапии аутоиммунной патологии [12, 13]. В настоящее время запланировано и уже частично реализовано более 200 клинических исследований (ClinicalTrials.gov), направленных на разработку различных подходов к терапии, основанной на использовании Трег [14]. Наиболее популярны следующие подходы:

- экспансия поликлональных Трег *in vitro* с использованием ИЛ-2 для их стимуляции с последующей реперфузией этих клеток;
- экспансия Трег *in vivo* с использованием низких доз ИЛ-2 или агониста рецепторов ИЛ-2 (repegaldeslrakin);
- генерация CART Трег, экспрессирующих химерный рецептор, включающий «мишеневый» аутоантительный домен, специфически блокирующий синтез аутоантител.

Следует подчеркнуть, что значительный вклад в разработку проблемы Трег [15, 16] сыграл профессор Александр Руденский — наш выдающийся соотечественник, иммунолог, работающий в США, который в настоящее время руководит иммунологической программой онкологического центра Memorial Sloan-Kettering в Нью-Йорке и является директором Людвиговского центра иммунотерапии рака.

Российские ученые, представляющие Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, в течение ряда лет



Руденский Александр Юрьевич

занимаются изучением роли Трег при аутоиммунных ревматических заболеваниях [17–21].

Не вызывает сомнения, что присуждение Нобелевской премии за открытие Т-регуляторных клеток послужит мощным стимулом для дальнейших исследований,

которые будут способствовать более полной расшифровке молекулярных механизмов периферической иммунологической толерантности и на этой основе — созданию новых методов профилактики и терапии аутоиммунных заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Offord C. Research on immune system's 'police' garners Nobel. *Science*. 2025;390(6769):112–113. doi: 10.1126/science.aec9015
2. Shi P, Yu Y, Xie H, Yin X, Chen X, Zhao Y, et al. Recent advances in regulatory immune cells: exploring the world beyond Tregs. *Front Immunol*. 2025;16:1530301. doi: 10.3389/fimmu.2025.1530301
3. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. 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. *J Immunol*. 1995;155(3):1151–1164.
4. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjierrild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–73. doi: 10.1038/83784
5. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27(1):18–20. doi: 10.1038/83707
6. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20–21. doi: 10.1038/83713
7. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
8. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*. 2019;50(2):302–316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020
9. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V, Feuerer M, Lapan AD, Stroud JC, et al. FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell*. 2006;126(2):375–387. doi: 10.1016/j.cell.2006.05.042
10. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102715
11. Khan A, Roy P, Ley K. Breaking tolerance: The autoimmune aspect of atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(9):670–679. doi: 10.1038/s41577-024-01010-y
12. Wang L, Liang Y, Zhao C, Ma P, Zeng S, Ju D, et al. Regulatory T cells in homeostasis and disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):345. doi: 10.1038/s41392-025-02326-4
13. Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: Challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(3):158–172. doi: 10.1038/s41577-019-0232-6
14. Wright RC, Campbell DJ, Levings MK. Pharmacotherapeutic strategies to promote regulatory T cell function in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2025;94:102554. doi: 10.1016/j.coi.2025.102554
15. Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev*. 2011;241(1):260–268. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
16. Hu W, Wang ZM, Feng Y, Schizas M, Hoyos BE, van der Veen J, et al. Regulatory T cells function in established systemic inflammation and reverse fatal autoimmunity. *Nat Immunol*. 2021;22(9):1163–1174. doi: 10.1038/s41590-021-01001-4
17. Avdeeva A, Rubtsov Y, Dyikanov D, Popkova T, Nasonov E. Regulatory T cells in patients with early untreated rheumatoid arthritis: Phenotypic changes in the course of methotrexate treatment. *Biochimie*. 2020;174:9–17. doi: 10.1016/j.biochi.2020.03.014
18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430–437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
19. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):442–455. [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442–455 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-442-455
20. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):81–84. [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immune suppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):81–84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-623
21. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nasonov EL, Bykovskaya SN. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 2007;601:113–119.

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Рубцов ЮП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-4251>

Авдеева АС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>