

РОЛЬ ДЕФЕКТОВ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Быковская, Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

По современным представлениям развитие аутоиммунных заболеваний связано с нарушением механизмов, которые контролируют толерантность Т и В-лимфоцитов к аутоантигенам [1]. Активированные аутореактивные Т и В клетки индуцируют воспаление и повреждение собственных тканей организма. Механизмы, которые обеспечивают супрессию аутоиммунного ответа на клеточном уровне, изучены недостаточно. Лишь недавно были более четко идентифицированы регуляторные клетки, способные подавлять пролиферацию и эффекторные функции аутореактивных лимфоцитов.

Большинство Т клеток, обладающих регуляторной активностью, принадлежат к субпопуляции CD4+ лимфоцитов, хотя и другие типы Т клеток могут проявлять подобные функции [2, 3]. К последним относят Т клетки с маркерами CD8+CD28- [4], так называемые "двойные негативные" Т клетки (TCR CD4-CD8-) [5], а также натуральные киллерные Т клетки (НКТ) [6]. В рамках субпопуляции CD4 клеток выделяют несколько субтипов лимфоцитов, обладающих регуляторной активностью. CD4 Т клетки, обозначенные как Tr1 (Т регуляторы 1) [7], ингибируют ответ клеток Th1 и Th2 через интерлейкин (ИЛ)-10- зависимый механизм, появляясь после хронической антигенной экспозиции [8]. В присутствии специализированных антиген-презентирующих CD4 Т клетки, обозначенные как CD4+CD25+ Т регуляторы (Трег), обладают супрессивной активностью, выделяя цитокины ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста (ТФР) [11]. Однако эти клетки не имеют специфических маркеров и могут быть выявлены только по своей функциональной активности.

Регуляторные Т клетки (Трег), обладающие супрессивной активностью, были впервые идентифицированы в 1993 году [12] и позднее охарактеризованы [13]. В процессе дальнейших исследований, что эти клетки, представляющие собой субпопуляцию CD4+ Т лимфоцитов [14 - 17], играют важную роль в контроле за развитием аутоиммунных заболеваний, в поддержании периферической толерантности и в поддержании периферического иммунитета [21, 22], толерантности [23], а также в предотвращении патологического ответа на кишечную микрофлору [24] и в поддержании иммунотолерантности [25 - 28].

В процессе нормального постэмбрионального развития CD4+CD25+ Трег клетки формируются в тимусе и мигрируют в периферические лимфоидные органы. В тканях эти клетки не обнаруживаются, что свидетельствует о развитии системного аутоиммунного синдрома, включающего гастрит, тиреоидит, оофорит, инсулин-зависимый диабет. Эти данные имеют принципиальное значение, поскольку позволяют предположить, что некоторые формы аутоиммунной патологии могут быть предотвращены путем инфузии CD4+CD25+ Т клеток, полученных от нормальных сингенных доноров [13, 29 - 31].

Характерным маркером CD4+ Т рег клеток является экспрессия на их поверхности цепи рецептора ИЛ-2 (CD25+). Хотя CD25+ может кратковременно экспрессироваться на различных клетках, относящихся к субпопуляции активированных CD4+ Т лимфоцитов, интенсивность экспрессии этого маркера выше в субпопуляции Т рег клеток (CD25hi), чем в других суб-

популяциях (D25low) [32]. Кроме того, Т рег клетки экспрессируют чрезвычайно широкий спектр маркеров, характеризующих как позднюю стадию дифференцировки, так и активации клеток. К ним относятся CD45RO (маркер клеток памяти), маркер активации CD69, маркер хронической активации GITR (глюкокортикоид-индуцированный рецептор фактора некроза опухоли) [33 - 34], CD62Lhi (L селектин), маркер, характерный для недавно активированных покоящихся клеток [35], цитотоксический Т лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4, CD154), известный как цитотоксическая молекула, с помощью которой, возможно, осуществляются ингибиторные функции Т рег [36 - 38].

После стимуляции антигеном Т рег лимфоциты экспрессируют на клеточной поверхности высокий уровень ТФР, который, как предполагают, опосредует иммуносупрессорный эффект через межклеточные контакты с отвечающими на антиген Т и В клетками [39]. Т рег клетки, направляющиеся в лимфоузлы или патологически измененные органы, экспрессируют L-селектин и хемокиновые рецепторы [40]. Следует иметь в виду, что маркерные характеристики Т рег клеток могут отражать стадию их дифференцировки и функциональное состояние в определенном период времени.

Анализ длительности жизни поликлональных CD4+CD25+ Т рег показал, что эти клетки гетерогенны и включают две субпопуляции [41]. Одна из них - долгоживущая, существующая без деления, срок жизни которой исчисляется месяцами, тогда как другая интенсивно пролиферирует в результате продолжительной стимуляции, возможно аутоантигеном, находящимся на периферии, и экспрессирует маркеры активации.

CD4+CD25+ Т рег клетки, ингибируя транскрипцию ИЛ-2, подавляют пролиферативный ответ CD4+CD25- и CD8+ Т клеток. [42,43]. Механизм ингибиторного эффекта CD4+CD25+ Т регуляторных клеток расшифрован не полностью. В экспериментах *in vitro* установлено, что когда CD4+CD25+ Т клетки кокультивируют с CD4+CD25- в присутствии антигена и антиген-презентирующих клеток, пролиферация отвечающей субпопуляции CD25- заметно подавлена, однако для осуществления этой супрессии нужны непосредственные межклеточные контакты, но не гуморальные факторы, такие как ИЛ-10 или трансформирующий фактор роста (ТФРβ) [18]. При разделении CD4+CD25+ Т клеток по степени интенсивности экспрессии CD25+ (от негативной экспрессии до явно выраженной), выявлена высокая супрессорная контактная активность в субпопуляции CD4+CD25hi Т клеток [14].

Имеются данные о том, что в механизмах супрессии могут участвовать ИЛ-10, ТФР, CTLA-4 или какие-то другие пока не идентифицированные молекулы [14, 44 - 49]. Известно, что CD4+CD25+ Т рег клетки сами секретируют ИЛ-10. Введение антител к ИЛ-10 отменяло супрессивный эффект Трег клеток, введенных для поддержания приживления кожного аллотрансплантата [21, 50]. В другой серии экспериментов было установлено, что CD4+CD25+ Т рег клетки, полученные от трансгенных мышей с выключенным геном ИЛ-10, теряли способность подавлять аутоиммунное воспаление кишечника [51] или иммунный ответ к лейшмании [52].

О роли CTLA-4 свидетельствует тот факт, что у трансгенных мышей, дефицитных по CTLA-4, развиваются тяжелые лимфо-пролиферативные расстройства и они погибают от поражения органов, связанного с неконтролируемым аутоиммунным процессом [53, 54]. При этом введение антител к CTLA-4 подавляет развитие экспериментальных моделей аутоиммунных заболеваний - рассеянного склероза и инсулин-зависимого сахарного

диабета [55 - 57]. Кроме того, в опытах *in vitro* было показано, что CD4+CD25+ Т клетки подавляют антиген-специфическую и поликлональную пролиферацию других Т клеток, однако блокада CTLA-4 отменяет супрессию [58]. Можно полагать, что CTLA-4 является ключевой костимуляторной молекулой при активации CD4+CD25+ Т регуляторных клеток, которая осуществляет супрессию и контроль над аутореактивными Т клетками.

Для активации, развития и осуществления функции Т рег необходима инициация ядерного фактора транскрипции, связанного с Х хромосомой (Foxp3) [59, 60], который рассматривается как уникальный мембранный маркер Т рег клеток [61]. Ретровирусная трансдукция наивных CD4+CD25- Т клеток фактором Foxp3 может индуцировать образование Т клеток с регуляторной активностью [59], а разрушение Foxp3 предотвращает развитие летального воспалительного заболевания [60]. Foxp3 может быть индуцирован в активированных Т клетках CD4+CD25- посредством ТФР, что ведёт к увеличению числа CD4+CD25+ Т рег [65 - 67]. Полагают, что мембрано-ассоциированный ТФР оказывает ингибирующее действие на эффекторные Т клетки при непосредственном контакте (феномен контактной супрессии) [39]. У пациентов с мутацией (или дефектом) Foxp3 развивается спектр аутоиммунных и воспалительных синдромов (сходный с имеющихся у лабораторных животных с дефицитом Т рег клеток), включая сахарный диабет типа 1, аллергию и энтеропатию [62 - 64].

Особую роль в активации CD4+CD25+ Т рег клеток играет ИЛ-2 и его рецепторы (Р). У трансгенных мышей, дефицитных по ИЛ-2 и ИЛ-2Р, наблюдается снижение количества CD4+CD25+ Т рег в тимусе и в периферических лимфоидных органах [68, 69], что приводит к Т клеточной гиперпролиферации и развитию аутоиммунной патологии [70, 71]. Селективная блокада ИЛ-2Р на CD4+CD25+ Т рег отменяет их супрессивный эффект в отношении наивных CD4+CD25- Т рег при их культивировании *in vitro*. В свою очередь, добавление антител к ИЛ-2 полностью снимает супрессивный эффект Т рег клеток CD4+CD25+ в отношении транскрипции и РНК ИЛ-2 [72].

Роль CD4+CD25+ Т рег клеток у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями

Классической моделью аутоиммунного заболевания человека является системная красная волчанка (СКВ), для которой характерны множественные дефекты иммунной системы, в том числе гиперактивность В клеток, дефекты процессов лимфоидной активации, нарушенная продукция цитокинов [73, 74]. При сравнении содержания в периферической крови CD4+CD25+ Т рег клеток у 96 больных СКВ и 50 здоровых доноров, было показано значительное снижение этих клеток при СКВ. Интенсивность флюоресценции CD4+CD25+ была также значительно ниже у больных СКВ по сравнению со здоровыми [75]. Примечательно, что число CD4+CD25+ Т рег клеток было более всего снижено у больных СКВ в активной стадии заболевания по сравнению с пациентами, находящимися в ремиссии, что коррелировало с усилением продукции ИЛ-10 [76] и подавлением ак-

тивности ТФР [77]. При изучении экспериментальной модели СКВ у мышей был выявлен положительный терапевтический эффект при введении CD4+ Т клеток, стимулированных аллоантигенами в присутствии ТФР, проявляющийся в снижении протеинурии, уровня антител к ДНК и стихании других симптомов волчаночноподобного синдрома [78].

Роль CD4+CD25+ Т клеток в развитии ревматоидного артрита (РА) была убедительно показана на модели коллагенового артрита. Профилактическое введение мышам антител к CD25+ непосредственно перед иммунизацией коллагеном типа II приводило к подавлению развития артрита, что сочеталось со снижением количества активированных эффекторных Т клеток. Напротив, введение антител к CD25+ задолго до иммунизации способствовало прогрессированию заболевания. При этом спленциты таких мышей проявляли усиленный специфический пролиферативный ответ при стимуляции *in vitro* коллагеном типа II. Клинический эффект истощения CD4+CD25+ Т клеток обратим и может быть восстановлен введением CD4+CD25+ Т клеток, взятых у наивных мышей [79]. Эти данные свидетельствуют о том, что CD4+CD25+ регуляторные Т клетки играют роль в контроле системного аутоиммунного заболевания и что потеря этой клеточной популяции усиливает клинические симптомы хронического артрита.

По данным M.R. Ehrenstein с соавт., у больных РА не обнаружено значительного снижения числа CD4+CD25+ Т клеток (составляли примерно 5-10% от общей популяции CD4+), однако было показано существенное нарушение их функции. Так, субпопуляция Т рег клеток больных РА в активной стадии заболевания эффективно подавляет пролиферацию, но не продукцию "провоспалительных" цитокинов - ИЛ-1, интерферона (ИФН) γ , и фактора некроза опухоли (ФНО) α нормальными CD4+ CD25- клетками.

О влиянии ФНО α на образование Т рег клеток и развитие заболевания свидетельствуют данные о положительном терапевтическом эффекте при РА антител к ФНО α . На фоне лечения этими антителами наблюдается восстановление способности Т рег клеток ингибировать продукцию цитокинов и увеличение числа CD4+CD25+ Т клеток, что коррелирует со снижением концентрации С-реактивного белка [80]. Наконец, введение больным определённого эпитоп-специфического антигена (пептид dnpIPI), вовлечённого в патогенез РА, стимулирует продукцию зрелых CD4+CD25+ Т клеток и ведёт к снижению активности заболевания. У больных РА, получавших перорально в течение 6 мес. специфический пептид dnpIPI, отмечено значительное снижение Т клеточной пролиферации и продукции "провоспалительных" цитокинов ИЛ-2, ИФН γ , ФНО α с одновременным усилением секреции супрессорных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-4 [81].

Изложенные выше данные позволяют предположить, что вакцины, полученные из CD4+CD25+Трег клеток больных аутоиммунными заболеваниями в недалёком будущем могут быть использованы как один из методов лечения этих тяжелых болезней.

ЛИТЕРАТУРА

- Davidson A., Diamond B. Autoimmune disease. *New Engl. Med.*, 2001, 345, 340-350
- Zhou J., Carr R.I., Liwski R.S. et al. Oral exposure to alloantigen generates intragraft CD8+ regulatory cells. *J. Immunol.*, 2001, 167, 107-113
- Gilliet M., Liu Y.J. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells. *J. Exp. Med.*, 2002, 195, 695-704
- Ciubotariu R., Colovai A.I., Pennesi G. et al. Specific suppression of human CD4+ Th cell responses to pig MHC antigens by CD8+CD28- regulatory T cells. *J. Immunol.*, 1998, 161, 5193-2024
- Zhang Z.X., Yang L., Young K.J. et al. Identification of a previously unknown antigen-specific regulatory T cell and its mechanism of suppression. *Nat. Med.*, 2000, 6, 782-789
- Seino K., Taniguchi M. Functional roles of NKT cell in the immune system. *Front. Biosci.*, 2005, 10, 38-48
- Groux H., O'Garra A., Bigler M. et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 1997, 389, 737-742
- Roncarolo M.G., Bacchetta R., Bordignon C. et al. Type I T regulatory cells. *Immunol. Rev.*, 2001, 182, 68-79
- Sundstedt A., O'Neill E.J., Nicolson K.S., Wraith D.C. Role for IL-10 in suppression mediated by peptide-induced regulatory T cells *in vivo*. *J. Immunol.*, 2003, 170, 1240-1248
- Wakkach A., Fournier N., Brun V. et al. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory I cell differentiation *in vivo*. *Immunity*, 2003, 18, 605-617
- Buckner J.H., Ziegler S.F. Regulating the immune system: the induction of regulatory T cells in the periphery. *Arthr.Res.Ther.*, 2004, 6, 215-222
- Hall B.M., Pearce N.W., Gurley K.E., Dorsch S.E. Specific unresponsiveness in rats with prolonged cardiac allograft survival after treatment with cyclosporine. III. Further characterization

- of the CD4+ suppressor cell and its mechanisms of action. *J. Exp. Med.*, 1990, 171, 141-157
13. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. 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
 14. Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Hafler D.A. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J. Immunol.*, 2001, 167, 1245-1253
 15. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 379-387
 16. Jonuleit H., Schmitt E., Stassen M. et al. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 1285-1294
 17. Dieckmann D., Plottner H., Berchtold S. et al. Ex vivo isolation and characterization of CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties from human blood. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 1303-1310
 18. Takahashi T., Kuniyasu Y., Toda M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.*, 1998, 10, 1969-1980
 19. Salomon B., Lenschow D.J., Rhee L. et al. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity*, 2000, 12, 431-440
 20. Shevach E.M., McHugh R.S., Thornton A.M. et al. Control of autoimmunity by regulatory T cells. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2001, 490, 21-32
 21. Hara M., Kingsley C.I., Niimi M. et al. IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo. *J. Immunol.*, 2001, 166, 3789-3796
 22. Taylor P.A., Noelle P.J., Blazar B.R. CD4+CD25+ immune regulatory cells are required for induction of tolerance to alloantigen via costimulatory blockade. *J. Exp. Med.*, 2001, 193, 1311-1318
 23. Aluvihare V.R., Kallikourdis M., Betz A.G. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat. Immunol.*, 2004, 5, 266-271
 24. Piccirillo C.A., Shevach E.M. Naturally-occurring CD4+CD25+ immunoregulatory T cells: central players in the arena of peripheral tolerance. *Semin. Immunol.*, 2004, 16, 81-88
 25. Kullberg M.C., Jankovic D., Gorelick P.L. et al. Bacteria-triggered CD4(+) T regulatory cells suppress Helicobacter hepaticus-induced colitis. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 505-515
 26. Maloy K.J., Salaun L., Cahill R. et al. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J. Exp. Med.*, 2003, 197, 111-119
 27. Hori S., Carvalho T.L., Demengeot J. CD25+CD4+ regulatory T cells suppress CD4+ T cell-mediated pulmonary hyperinflammation driven by Pneumocystis carinii in immunodeficient mice. *Eur. J. Immunol.*, 2002, 32, 1282-1291
 28. Hessé M., Piccirillo C.A., Belkaid Y. et al. The pathogenesis of schistosomiasis is controlled by cooperating IL-10-producing innate effector and regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2004, 172, 3157-3166
 29. Bonomo A., Kehn P.J., Shevach E.M. Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T-cell homeostasis. *Immunol. Today*, 1995, 16, 61-67
 30. Asano M., Toda M., Sakaguchi N., Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J. Exp. Med.*, 1996, 184, 387-396
 31. Seddon B., Mason D. The third function of the thymus. *Immunol. Today*, 2000, 21, 95-99
 32. Sanchez J., Casano J., Alvarez M.A. et al. Kinetic of regulatory CD25high and activated CD134+ (OX40) T lymphocytes during acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Br. J. Haematol.*, 2004, 126, 697-703
 33. Tone M., Tone Y., Adams E. et al. Mouse glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor ligand is costimulatory for T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2003, 100, 15059-15064
 34. Uraushihara K., Kanai T., Ko K. et al. Regulation of murine inflammatory bowel disease by CD25+ and CD25- CD4+ glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene+ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2003, 171, 708-716
 35. You S., Sleehoffer G., Barriot S. et al. Unique role of CD4+CD62L+ regulatory T cells in the control of autoimmune diabetes in T cell receptor transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004, 101, suppl. 2, 14580-14585
 36. Thompson C.B., Allison J.P. The emerging role of CTLA-4 as an immune attenuator. *Immunity*, 1997, 7, 4, 445-550
 37. Maloy K.J., Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat. Immunol.*, 2001, 2, 816-822
 38. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol. Rev.*, 2001, 182, 18-32
 39. Nakamura K., Kitani A., Strober W. Cell contact-dependent immunosuppression by CD4(+)CD25(+) regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J. Exp. Med.*, 2001, 194, 5, 629-644
 40. Fu S., Yopp A.C., Mao X. et al. CD4+ CD25+ CD62+ T-regulatory cell subset has optimal suppressive and proliferative potential. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, 65-78
 41. Fisson S., Darrasse-Jeze G., Litvinova E. et al. Continuous activation of autoreactive CD4+ CD25+ regulatory T cells in the steady state. *J. Exp. Med.*, 2003, 198, 737-746
 42. Walker L.S., Chodos A., Eggena M. et al. Antigen-dependent proliferation of CD4+ CD25+ regulatory T cells in vivo. *J. Exp. Med.*, 2003, 198, 249-258
 43. Thornton A.M., Shevach E.M. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 287-296
 44. Dieckmann D., Brütt C.H., Ploettner H. et al. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 247-253
 45. Jonuleit H., Schmitt E., Kakirman H. et al. Infectious tolerance: human CD25(+) regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4(+) T helper cells. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 255-260
 46. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. Phenotype, localization, and mechanism of suppression of CD4(+)CD25(+) human thymocytes. *J. Exp. Med.*, 2002, 196, 379-387
 47. Levings M.K., Bacchetta R., Schulz U., Roncarolo M.G. The role of IL-10 and TGF-beta in the differentiation and effector function of T regulatory cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002, 129, 263-276
 48. Nakamura K., Kitani A., Fuss I. et al. TGF-beta 1 plays an important role in the mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J. Immunol.*, 2004, 172, 834-842
 49. Roncarolo M.G., Gregori S., Levings M. Type 1 T regulatory cells and their relationship with CD4+CD25+ T regulatory cells. *Novartis Found Symp.*, 2003, 252, 115-127
 50. Kingsley C.I., Karim M., Bushell A.R., Wood K.J. CD25+CD4+ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *J. Immunol.*, 2002, 168, 1080-1086
 51. Asseman C., Mauze S., Leach M.W. et al. An essential role for interleukin 10 in the function of regulatory T cells that inhibit intestinal inflammation. *J. Exp. Med.*, 1999, 190, 995-1004
 52. Belkaid Y., Piccirillo C.A., Mendez S. et al. CD4+CD25+ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity. *Nature*, 2002, 420, 502-507
 53. Waterhouse P., Penninger J.M., Timms E. et al. Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in CtlA-4. *Science*, 1995, 270, 985-988
 54. Tivol E.A., Borriello F., Schweitzer A.N. et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*, 1995, 7, 541-547
 55. Karandikar N.J., Vanderlugt C.L., Walunas T.L. et al. CTLA-4:

- a negative regulator of autoimmune disease. *J Exp Med.*, 1996, 184, 783-788
56. Perrin P.J., Maldonado J.H., Davis T.A. et al. CTLA-4 blockade enhances clinical disease and cytokine production during experimental allergic encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 1996, 157, 1333-1336
 57. Luhder F., Hoglund P., Allison J.P. et al. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) regulates the unfolding of autoimmune diabetes. *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 427-432
 58. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S. et al. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.*, 2000, 192, 303-310
 59. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, 299, 1057-10
 60. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.*, 2003, 4, 330-336
 61. Walker M.R., Kasprowicz D.J., Gersuk V.H. et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1437-1443
 62. Ramsdell F. Foxp3 and natural regulatory T cells: key to a cell lineage? *Immunity*, 2003, 19, 165-168
 63. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J. Med. Genet.*, 2002, 39, 537-545
 64. Bennett C.L., Christie J., Ramsdell F. et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat. Genet.*, 2001, 27, 20-21
 65. Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J. Exp. Med.*, 2003, 198, 1875-1886
 66. Fu S., Zhang N., Yopp A.C. et al. TGF-beta induces Foxp3 + T-regulatory cells from CD4 + CD25 - precursors. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, 1614-1627
 67. Fantini M.C., Becker C., Monteleone G. et al. TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J. Immunol.*, 2004, 172, 5149-5153
 68. Papiernik M., de Moraes M.L., Pontoux C. et al. C. Regulatory CD4 T cells: expression of IL-2R alpha chain, resistance to clonal deletion and IL-2 dependency. *Int. Immunol.*, 1998, 10, 371-378
 69. Malek T.R., Furse R.K., Fleming M.L. et al. Biochemical identity and characterization of the mouse interleukin-2 receptor beta and gamma c subunits *J Interferon Cytokine Res.*, 1995, 15, 447-578
 70. Sadlack B., Merz H., Schorle H. et al. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell*, 1993, 75, 253-261
 71. Sadlack B., Lohler J., Schorle H. et al. Generalized autoimmune disease in interleukin-2-deficient mice is triggered by an uncontrolled activation and proliferation of CD4+ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25, 3053-3059
 72. Thornton A.M., Donovan E.E., Piccirillo C.A., Shevach E.M. Cutting edge: IL-2 is critically required for the in vitro activation of CD4+CD25+ T cell suppressor func. *J. Immunol.*, 2004, 172, 6519-6523
 73. Via C.S., Handwerker B.S. B-cell and T-cell function in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1993, 5, 570-574
 74. Dean G.S., Tyrrell-Price J., Crawley E., Isenberg D.A. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 243-251
 75. Liu M.F., Wang C.R., Fung L.L., Wu C.R. Decreased CD4+CD25+ T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Immunol.*, 2004, 59, 198-202
 76. Crispin J.C., Martinez A., Alcocer-Varela J. Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.*, 2003, 21, 273-276
 77. Ohtsuka K., Gray J.D., Stimmler M.M. et al. Decreased production of TGF-beta by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 1998, 160, 2539-2545
 78. Zheng S.G., Wang J.H., Koss M.N. et al. CD4+ and CD8+ regulatory T cells generated ex vivo with IL-2 and TGF-beta suppress a stimulatory graft-versus-host disease with a lupus-like syndrome. *J. Immunol.*, 2004, 172, 1531-1539
 79. Morgan M.E., Suttmuller R.P., Witteveen H.J. et al. CD25+ cell depletion hastens the onset of severe disease in collagen-induced arthritis. *Arthritis. Rheum.*, 2003, 48, 1452-1460
 80. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J. Exp. Med.*, 2004, 200, 277-285
 81. Prakken B.J., Samodal R., Le T.D. et al. Epitope-specific immunotherapy induces immune deviation of proinflammatory T cells in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004, 101, 4228-4233