

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ: ОТ НОРМЫ К ПАТОЛОГИИ

© 2018 г. Д. В. Шевырев^{1*}, В. П. Терещенко², В. А. Козлов³

*E-mail: dr.daniil25@mail.ru

ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

Поступила: 25.04.2018. Принята: 05.05.2018

Гомеостатическая пролиферация это физиологический процесс, направленный на восполнение периферического пула Т-лимфоцитов после лимфопении. Однако в некоторых условиях он может приобретать патологические черты и увеличивать риск развития аутоиммунных заболеваний. В данном обзоре мы постарались представить современный взгляд на механизмы гомеостаза эффекторных и регуляторных клеток, а также подробно рассмотрели негативные эффекты гомеостатической пролиферации, которые возникают в определенных условиях, и могут приводить к аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: гомеостатическая пролиферация, Трег-клетки, аутоиммунные заболевания, IL-7, IL-15, лимфопения

DOI:

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении жизни организм человека подвержен влиянию множества стрессовых факторов физической, химической или инфекционной природы, которые требуют реакции со стороны иммунной системы, сопровождаются её выходом из равновесного состояния и зачастую сопряжены с возникновением лимфопении. Естественно, существуют механизмы, направленные на возврат к исходному состоянию или на достижение иммунной системой нового

равновесного состояния, что наблюдается, например, при разрешении иммунного ответа, когда избыточное число лимфоцитов элиминируется путем апоптоза благодаря конкуренции за факторы выживания, а избыток антител корректируется идиотип-антиидиотипическими взаимодействиями в соответствии с сетевой теорией Нильса Эрне [1]. В качестве другого примера можно рассмотреть процесс восстановления численности лимфоцитов после лимфопении, который происходит путем пролиферации на периферии и ограничивается числом вакантных ниш, обеспечивающих лимфоциты факторами выживания и питательными веществами. В обоих случаях задействованы гомеостатические механизмы, направленные на количественный возврат к устойчивому состоянию иммунной системы, однако при этом её качественные характеристики могут изменяться. В целом, динамическое равновесие в иммунной системе контролируется универсальными механизмами, которые включают: сигналы от Т-клеточного рецептора (TCR), гуморальные сигналы, а также сигналы от костимулирующих молекул. Однако существуют отличия и определенные особенности в гомеостатическом поддержании для супрессорного

Адрес: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14, Шевырев Даниил Вадимович. Тел./факс: +7(383)2222674, факс +7(383)2227028, +79231345505 (моб.).

E-mail: dr.daniil25@mail.ru

Авторы:

Шевырев Д.В., аспирант лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия;

Терещенко В.П., аспирант лаборатории молекулярной иммунологии, ФГБНУ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия;

Козлов В.А., д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, Новосибирск, Россия.

и эффекторного звеньев иммунитета, которые могут существенно влиять на функционирование иммунной системы, а также приводить к патологии.

ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО ПОДДЕРЖАНИЯ Т-ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК

Чтобы обеспечить адекватную защиту от множества патогенов в течение жизни иммунной системе приходится поддерживать разнообразие и размер периферического пула наивных Т-лимфоцитов (Tn) и Т-клеток памяти (Tm) на определенном уровне, который варьируется в узком диапазоне. До инволюции тимуса восполнение пула Т-клеток происходит в основном за счет миграции из тимуса наивных лимфоцитов, а с возрастом ключевую роль начинает играть гомеостатическая пролиферация (ГП) зрелых Т-лимфоцитов [2]. Это нормальный физиологический процесс, вызываемый лимфопенией, направленный на поддержание постоянного уровня Т-лимфоцитов, и у взрослых именно ГП становится основным источником новых Т-клеток [3]. Однако стоит отметить, что одним из необходимых условий пролиферации Т-клеток при ГП является контакт TCR с аутопептидом в составе главного комплекса гистосовместимости (self-pMHC). Именно авидность этого взаимодействия определяет способность Т-клеток конкурировать за факторы, обеспечивающие их пролиферацию. Таким образом, ГП представляет антигензависимый процесс, поэтому экстренное восполнение пула Т-клеток не может происходить с полноценным сохранением разнообразия TCR – в организме одновременно не представлены все возможные антигены (Ag) и обеспечить быструю Ag-зависимую пролиферацию всего множества Т-лимфоцитов невозможно. И, как следствие, этому процессу подвергается только около 30% Т-лимфоцитов (Wolfgang D et al., 2016) и это клетки, обладающие относительно высоким аффинитетом к аутоантигенам [4–7].

Следует отметить еще одну важную особенность ГП эффекторных клеток – несмотря на отсутствие взаимодействия с чужеродными антигенами Tn-лимфоциты, подвергшиеся этому процессу, приобретают фенотип клеток памяти и могут быстро реагировать на антигенные стимулы, не требуя костимуляции через CD28 [8–10]. Таким образом, в результате гомеостатической пролиферации, не только снижается

разнообразие TCR, но и происходит отбор потенциально аутореактивных клеточных линий.

В физиологических условиях ГП не только экстренно восполняет численность Т-клеток на периферии, но и может являться компонентом противоопухолевого иммунитета. Результаты исследований показали, что физиологическая индукция ГП в лимфоузлах с презентацией опухолевого антигена вызывает благоприятный аутоиммунный противоопухолевый ответ. ГП на периферии с распознаванием аутоантигенов приводит к развитию аутоиммунного ответа против этих Ag в том числе, если они опухолевые. Такой ответ формируется в результате поликлональной гомеостатической экспансии в лимфоузлах и характеризуется CD8⁺-клеточной цитотоксичностью и увеличением концентрации IFN γ , а также формированием клеток памяти. Также существуют данные, свидетельствующие о том, что смещение акцента гомеостатической пролиферации с CD8⁺-клеток в сторону CD4⁺-лимфоцитов может быть одной из причин развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [11, 12].

Кроме контакта TCR с аутоантигеном в составе МНС важную роль в процессе ГП играют гуморальные факторы – 7 и 15 интерлейкины. IL-7 в основном продуцируется стромальными клетками костного мозга и в тимусе. В сравнении со здоровыми донорами его уровень повышен у лиц с возрастной инволюцией тимуса и у молодых лиц, перенёсших тимэктомию. У этих людей IL7 стимулирует активацию и пролиферацию Т-клеток через STAT5 и Akt пути [13, 14]. Механизмы пролиферации наивных (CD45RA) и эффекторных (CD45RO) CD4⁺Т-клеток под влиянием IL7 различны. Для выживания и пролиферации Tn-клеток необходим не только подпороговый сигнал от TCR, но и интермиттирующий характер действия IL7, в то время как для эффекторных клеток (Te) необходимо постоянное и продолжительное действие этого цитокина [15,19]. Особенно важным подтверждением этого было обнаружение эффекта от кратковременного блокирования рецептора IL7 моноклональными антителами в моделях аутоиммунного энцефаломиелита. Такое воздействие устраняло недавно активированные и эффекторные аутореактивные Т-хелперы (Th1 и Th17) и существенно снижало воспаление и инфильтрацию тканей мононуклеарными клетками, при этом число наивных клеток не изменялось. Потенциальным объяснением этого эффекта может служить предположение, что CD4⁺Tn-клеткам

в отличие от CD4⁺Te-лимфоцитов достаточно прерывистого действия IL7 [15–18]. Такое влияние, по-видимому, обеспечивается не колебаниями концентрации IL7 в микроокружении клетки, а особенностями лиганд-рецепторного взаимодействия и спецификой внутриклеточного проведения сигнала от TCR и рецептора IL7R. Так экспрессия рецептора IL7R (CD127) в наивных лимфоцитах восстанавливается только через несколько дней после взаимодействия с IL-7 [16]. Пока не ясно, оказывают ли сигналы IL-7 и TCR синергичное действие во время активации CD4⁺T-клеток, хотя параллельные сигналы IL-7 и TCR, по всей вероятности, необходимы для гомеостатической пролиферации этих клеток. Более детально эти механизмы расшифрованы для CD8⁺T-клеток. Показано, что активация рецептора IL7R увеличивает экспрессию CD8 и, следовательно, положительно влияет на передачу сигнала от TCR, что в свою очередь негативно регулирует сигнальный путь IL7 и соответственно снижает экспрессию CD8, а также блокирует синтез интерферона гамма (IFN γ). Показано, что в отсутствие достаточного сигнала от TCR активация CD8⁺T-лимфоцитов интерлейкином-7 приводит к чрезмерной экспрессии IFN γ и запуску апоптоза по аутокринному механизму. Является ли такой механизм отрицательной обратной связи релевантным для CD4⁺T-клеток – не ясно, и это требует дальнейшего изучения [15, 19]. Таким образом, как для наивных CD4⁺T-клеток, так и для CD8⁺T-лимфоцитов достаточно прерывистого действия IL7, которое в физиологических условиях обеспечивается разными внутриклеточными механизмами. Однако при этом CD4⁺T-эффекторы нуждаются в постоянной экспозиции IL7, на чем может быть основан терапевтический эффект блокаторов рецептора IL7R.

Также, важным фактором для выживания и пролиферации CD8⁺T-лимфоцитов является интерлейкин 15 [20]. Он усиливает гомеостатическую пролиферацию CD8⁺Tm-клеток памяти и в совокупности с сигналом от TCR поддерживает пролиферацию наивных CD8⁺Tn-лимфоцитов [21]. Данные последних лет показывают, что IL15 также может вызывать пролиферацию хелперных CD4⁺Tm-клеток памяти [22–24]. Этот цитокин продуцируется макрофагами и синовиальными клетками, а также может участвовать в остеокластогенезе и обеспечивать воспалительный фон в синовии при ревматоидном артрите [25–28].

Широко известна роль костимулирующих взаимодействий между T-лимфоцитами и дендритными клетками (DC) в ходе иммунного ответа на чужеродный антиген, однако вклад этих молекул в поддержание ГП изучен не полностью. Так в экспериментах *in vivo* было показано, что гомеостатическая экспансия CD4⁺- и CD8⁺-клеток не зависит от классических костимуляторных стимулов опосредованных CD28/B7, CD40L/CD40 и 4–1BB/4–1BBL взаимодействиями, а требует костимуляторных стимулов, передающихся через OX40 и CD24. Использование трансгенных мышей с отсутствием экспрессии CD24 или блокирование антителами молекулы OX40 приводило к подавлению TCR-зависимой экспансии лимфоцитов в условиях лимфопении [33–35]. Это является существенной особенностью гомеостатической пролиферации эффекторных клеток. В данном контексте следует уточнить вклад TCR-сигналинга и костимуляции с одной стороны и роль гуморальных факторов IL-7 и IL-15 в поддержание гомеостаза T-эффекторов с другой. В условиях выраженной лимфопении, когда является множество вакантных ниш, происходит быстрая пролиферация T-лимфоцитов, зависящая от контакта с аутоантигеном в составе МНС–II и костимуляторных стимулов, которая по скорости похожа на антигензависимую пролиферацию T-клеток в ходе иммунного ответа на чужеродный антиген. Она носит название быстрой фазы ГП. Именно в этом процессе происходит отбор потенциально аутореактивных T-клеток, которые приобретают фенотип клеток памяти. Одновременно с этим происходит значительно более медленная поликлональная пролиферация T-лимфоцитов, опосредованная влиянием IL-7 и IL-15, которая в меньшей степени зависит от контакта TCR с self-pMHC–II и, таким образом, обеспечивает поддержание разнообразия специфичностей TCR, необходимого для адекватно иммунного ответа на различные антигенные вызовы в течение жизни – медленная фаза ГП [36]. Оба процесса направлены на количественное восполнение пула T-эффекторов, однако первый приводит к качественным изменениям, которые могут отразиться на дальнейшем функционировании иммунной системы и привести к патологии. Объем вклада той или иной формы ГП зависит от выраженности лимфопении и строго контролируется числом вакантных ниш и концентрациями гомеостатических цитокинов. Учитывая, что в различных группах дренирующих лимфатических узлов (dLN)

представлены антигены, специфичные соответствующим тканям, логично предположить наличие тканеспецифической гомеостатической пролиферации, которая может быть опосредована появлением специфических вакантных ниш в процессе элиминации какого-либо клона эффекторных клеток. Так в исследованиях Kawabe T. et al., 2013 была продемонстрирована ГП, ассоциированная с тонким кишечником, которая в основном происходила в мезентериальных лимфатических узлах [37]. Однако в этом случае такая специфичность, по-видимому, в большей степени определялась не взаимодействием TCR-МНС, а с экспрессией соответствующих молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, ответственных за направленный хоуминг лимфоцитов.

Как говорилось ранее, ГП это физиологический процесс, она протекает у всех людей, но, по-видимому, есть факторы, которые могут увеличивать её негативное влияние на организм: генетическая предрасположенность, выраженность, частота и длительность лимфопении, текущий воспалительный фон в тканях-мишенях, а также скорость миграции лимфоцитов из тимуса. Например, в 2013 году Joanne L. Jones et al. в исследованиях на 80-ти онкобольных пациентах, получавших противоопухолевый препарат алемтузумаб – блокатор CD52, показали, что гомеостатическая пролиферация, вызванная этим препаратом, значительно увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний и сопровождается генерацией активированных, высоко пролиферирующих Т-эффекторных лимфоцитов с фенотипом клеток памяти, обладающих высоким потенциалом к продукции провоспалительных цитокинов. В течение полутора лет у 46% пациентов развились аутоиммунные заболевания, ещё у 20% появилось стойкое бессимптомное носительство аутоантител. Отличием пациентов с АИЗ стало снижение миграции из тимуса и сужение спектра специфичностей TCR [29]. Это исследование подтверждает предположение, что гомеостатическая пролиферация в определенных условиях может повышать риск развития аутоиммунных заболеваний. Действительно, отмечается, что при различных АИЗ снижена скорость миграции лимфоцитов из тимуса [30–32]. Например, при ревматоидном артрите скорость восполнения пула наивных Т-клеток недостаточна, о чём свидетельствует значительное уменьшение числа TREC⁺-клеток у пациентов с ревматоидным артритом (Koetz K., 2000, Блинова Е., 2012). Такое отклонение наблюдается с самого начала

болезни и не зависит от стадии, что указывает на первичный дефект в генерации Тп-клеток. Однако снижение числа TREC⁺Тп-клеток не приводит к изменению численности Тм-лимфоцитов, что свидетельствует об усилении гомеостатической пролиферации Т-клеток памяти у этих пациентов.

По всей видимости, именно нарушение тимопоэза и выраженность лимфопении вносит значительный вклад в формирование патологического характера ГП.

Отдельный вопрос представляет изучение влияния Т-регуляторных (Treg) клеток на эффекторные лимфоциты во время ГП. Например, показано, что неспецифические Treg-клетки могут эффективно контролировать активацию наивных Т-лимфоцитов через подавление функций антигенпредставляющих клеток (АПС), практически не влияя на клетки памяти и эффекторы, которые поддерживают воспалительный процесс в условиях развитого аутоиммунного заболевания [36, 38]. По-видимому, здесь кроется еще один механизм негативного влияния быстрой ГП, который заключается в образовании клеток памяти с относительно высоким аффинитетом TCR к аутоантигенам, минуя при этом стадию взаимодействия с АПС и, ускользая, таким образом, от прямого супрессорного влияния Treg-клеток. Эти клетки способны быстро активироваться при встрече с соответствующим аутоантигеном, быстро делиться и обеспечивать воспаление в тканях-мишенях.

Т-регуляторные клетки являются важным фактором поддержания общего равновесия в иммунной системе, они вносят значительный вклад в обеспечение периферической ауто толерантности и строго контролируют Т-эффекторы. Эти клетки обладают широким ингибиторным потенциалом – хорошо известно, что они обеспечивают периферическую ауто толерантность, а также способны подавлять различные иммуноопосредованные реакции в ответ на большой спектр физиологических и патологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты и клетки плода [39, 40]. В последние два десятилетия значительный успех достигнут в расшифровке гомеостатических механизмов поддержания пула Treg-клеток благодаря более полному выявлению фенотипических маркеров этой субпопуляции. Использование технологий генной инженерии открыло широкие возможности для отслеживания судьбы Treg-клеток *in vivo* и позволило оценить роль варибельности

T-клеточных рецепторов (TCR) в формировании гомеостаза Treg-лимфоцитов.

ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОГО ПОДДЕРЖАНИЯ T-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Принципиальное значение TCR сигнала для T-регуляторных клеток

Еще в 90-е годы была выдвинута гипотеза, согласно которой регуляторные клетки, лишённые контакта их TCR со специфическим антигеном, быстро погибают на периферии и гомеостаз Treg-клеток, таким образом, зависит от доступа к аутоантигенам. Данное предположение в дальнейшем было подтверждено множеством исследований *in vivo* [41–44]. Подобно большинству обычных эффекторных клеток (в дальнейшем клетки, несущие $\alpha\beta$ -TCR и любой из ко-рецепторов CD4 или CD8 будут обозначены, как Tconv), регуляторные T-лимфоциты нуждаются в продолжительном сигнале от TCR, который распознает аутопептид в составе МНС класса II (pMHC-II) [41, 45]. Механизм действия этого сигнала многокомпонентный и включает активацию нескольких внутриклеточных путей, что в конечном итоге приводит к противодействию проапоптотическим влияниям FoxP3, а также поддержанию функциональной активности периферического пула данной популяции лимфоцитов [41, 45–47]. Важно отметить, что контакт Treg-лимфоцитов с пептидом в комплексе с МНС-II происходит при участии дендритных клеток (DC) в специальных нишах, расположенных во вторичных лимфоидных органах. Такое распределение по нишам является тканеспецифическим и обеспечивается сродством TCR к соответствующим пептидам, а также в случае Treg-эффекторов или Treg-клеток памяти приобретением характерных хоуминговых молекул в процессе развития [48–50]. Обычно в роли вторичных лимфоидных органов в данном контексте выступают дренирующие лимфоузлы (dLN), которые представляют ключевые сайты прайминга аутореактивных T-клеток, и, по-видимому, активно вовлечены в оба процесса индукции и подавления тканеспецифического иммунного ответа [51]. Отсюда можно предположить, что dLN выступают в качестве основной арены, где действуют различные гомеостатические силы и их результирующая определяет баланс между толерантностью и развитием иммунного либо аутоиммунного процесса.

В экспериментах на трансгенных животных показано, что истощение пула DC, экспрессирующих определенный антиген вызывает предельное сокращение численности Treg-клеток соответствующей специфичности, и в противоположность, преумножение популяции DC, которые презентуют специфический антиген, вызывает значительное расширение соответствующего пула Treg-лимфоцитов [52, 53]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу прямой зависимости размера пула Treg клеток на периферии от числа соответствующих ниш. Логично предположить, что разнообразие TCR репертуара Treg-клеток зависит от разнообразия презентуемых нишами антигенов.

Заслуживает внимания тот факт, что спектры специфичностей TCR слабо перекрываются между регуляторными клетками, вышедшими из тимуса (tTreg) и индуцированными на периферии (pTreg), что объясняется потребностью в дополнительных Treg-лимфоцитах, которые обладают специфичностью к аутопептидам не представленным в тимусе – работа системы AIRE презентует не полный спектр аутоантигенов [49]. Кроме того, недавно были показаны отличия в механизмах супрессорного действия Treg-клеток в пределах одной специфичности, имеющих TCR с разной аффинностью. В клетках с высокоаффинным рецептором преимущественно экспрессировались медиаторы, зависящие от TCR: IL-10, TIGIT, GITR и CTLA4, тогда как наличие рецептора с низкой аффинностью увеличивало экспрессию Ebi3, ответственного за IL-35 опосредованное супрессорное действие, что указывает на различные функциональные характеристики этих клеток. При этом оба типа клеток проявляли супрессорный потенциал [47, 54, 55]. Пока остается неясным значение этого феномена в гомеостазе регуляторных клеток.

Ранее господствовавшее представление о Treg-клетках, как об анергичной и слабо пролиферирующей популяции ставилось под сомнение уже в начале 2000-х годов, когда было показано резкое увеличение численности Treg-лимфоцитов в работах по изучению антигензависимой пролиферации *in vivo*. Действительно, в настоящее время показано, что пролиферация Treg-клеток может происходить как через антигензависимые, так и через антигеннезависимые механизмы [56]. Однако стимуляция Treg-клеток соответствующим антигеном многократно усиливает пролиферацию специфического Treg-клона и соответствует быстрой гомеостатической пролиферации эффекторных

клеток. [57, 58] В то время как антигеннезависимая пролиферация опосредованная костимуляторными и гуморальными факторами является поликлональной и отражает скорее медленную гомеостатическую пролиферацию, аналогичную таковой для Tconv, необходимую для поддержания гомеостаза периферического пула Treg-лимфоцитов.

Роль костимуляторных и гуморальных факторов в поддержании пула T-регуляторных клеток

Стоит отметить, что неспецифические стимулы также имеют принципиальное значение для регулирования функциональной активности и пролиферативных возможностей Treg-клеток периферического пула. В частности эксперименты на мышах показали, что нарушение взаимодействия между молекулами CD28 и CD80/CD86 приводит к критическому снижению численности Treg-клеток на периферии и снижению экспрессии рецептора IL-2 (CD25) на этих клетках. При этом не было обнаружено существенных изменений в развитии Treg лимфоцитов в тимусе [59–62]. Подобные результаты с использованием анти-CD80/CD86-антител также были получены для человеческих клеток в работах *in vitro* [63, 64]. Еще одной важной молекулой костимуляции для гомеостаза регуляторных T-клеток является ICOS. В отличие от Tconv-лимфоцитов, экспрессия этого фактора Treg-клетками происходит конститутивно на высоком уровне, и у мышей с дефицитом этого фактора наблюдается резкое сокращение числа Treg-клеток, в особенности эффекторных Treg-лимфоцитов (eTreg) [65, 66]. Эти исследования подтверждают чрезвычайно важную роль дендритных клеток и костимуляторных сигналов в обеспечении гомеостаза Treg-клеток на периферии.

Хорошо известно значение IL-2 в обеспечении функционального и численного постоянства популяции Treg-лимфоцитов. В первых работах, проведенных еще в 90-х годах, было показано развитие тяжелого аутоиммунного синдрома у мышей дефицитных по IL-2, связанного с избыточной активацией и пролиферацией T-эффекторов [67, 68]. В дальнейшем похожие иммунные расстройства, связанные с генетическим дефектом α -цепи рецептора IL-2R были обнаружены у человека [69]. В настоящее время подробно охарактеризовано влияние IL-2 на Treg-клетки, который обуславливает созревание и выживание этих клеток. Этот цитокин отвечает за экспрессию типичных мембранных

маркеров: CTLA-4, CD39, CD73, CD25 регуляторных клеток и за активацию внутриклеточных факторов определяющих стабильность их супрессорного потенциала [70, 71]. Основными из них являются: STAT5, Akt, Bcl-2, T-bet, Klf6 и др. [72, 73]. Таким образом, иммунные нарушения типичные для потери сигнала от IL-2 связаны с резким снижением численности и анергией пула Treg-клеток. Основными продуцентами IL-2 являются T-эффекторы, которые наряду с Treg-лимфоцитами контактируют с CD8 α -DC, участвуя в формировании ниши [56]. Важная закономерность была выявлена в работах на трансгенных мышах – размер периферического пула Treg-клеток напрямую зависит от числа эффекторов, способных вырабатывать IL-2 [74]. Другими словами развитие иммунного ответа сопряженное с антигензависимой пролиферацией эффекторных лимфоцитов должно вызывать пропорциональный рост популяции Treg клеток, в том числе резкую экспансию клеток соответствующей антигенной специфичности, формируя, тем самым, петлю обратной связи, обеспечивающую сбалансированность иммунного ответа. С другой стороны, в условиях лимфопении, когда число клеток продуцирующих IL-2 снижено, должно происходить эквивалентное уменьшение пула Treg-клеток (**рис. 1**).

Современный взгляд на биологию популяции Treg-клеток позволяет охарактеризовать её, как очень динамичную, способную к быстрой пролиферации и, подобно эффекторам, требующую наличия антигенспецифических и неспецифических стимулов для поддержания своего гомеостаза. Однако пул T-регуляторных клеток неоднороден, и разные субпопуляции Treg-лимфоцитов в разной степени зависят от вышеперечисленных гомеостатических механизмов.

Контроль гомеостаза различных субпопуляций T-регуляторных клеток

В настоящее время хорошо описаны два пути развития Treg-клеток. В первом случае эти клетки формируются в тимусе (tTreg) и обладают высокой экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, которая обусловлена сильным TCR-сигналом от взаимодействия с аутоантигенами, представленными в тимусе благодаря действию системы AIRE. Во втором случае образование Treg-клеток происходит во время дифференцировки из наивных CD4⁺-клеток на периферии (pTreg). Это требует определенных условий и связано со слабыми костимуляторными



Рис. 1. Схематическое изображение ниши Treg-клетки

сигналами от DC и наличием в микроокружении некоторых цитокинов, например IL-2 и TGF-β, а также может быть сопряжено с действием контактных супрессорных сигналов опосредованных в частности через PD-L1 и IDO [75, 76]. Однако маркеры, позволяющие достоверно различать регуляторные клетки по происхождению, окончательно не выявлены, поэтому в большинстве случаев относительный вклад той или иной субпопуляции в общий пул Treg-клеток в различных тканях и в условиях воспаления не определен. Тем не менее, показано, что tTreg-лимфоциты более стабильны, что обеспечивается более устойчивой экспрессией FoxP3 благодаря значительному деметилированию CpG-островков второго интронного энхансера CNS2 (conserved noncoding sequences) в локусе Foxp3, в то время как pTreg-клетки проявляют пластичность и в определенных условиях могут подвергаться

трансдифференцировке в патогенные Т-эффекторы [38, 77, 78]. Индивидуальные механизмы гомеостаза tTreg-клеток и pTreg-клеток точно не определены, и по всей вероятности в большей степени зависят от стадии дифференцировки и распределения по соответствующим нишам.

Анализ экспрессии хоуминговых рецепторов позволил выделить в общем пуле Treg-клеток различные субпопуляции, обладающие средством к определенным тканям [79]. Но, несмотря на чрезвычайно многообразную экспрессию хоуминговых молекул общий пул Treg-лимфоцитов может быть разделен по степени дифференцировки на наивные (nTreg) клетки с фенотипом CD25⁺CD127⁻CD45RA⁺CCR7⁺CD62L⁺CTLA-4⁻, центральной памяти (cmTreg) CD25⁺CD127⁻CD45RA⁻CCR7⁺CD62L⁺, эффекторной памяти (emTreg) CD25⁺CD127^{+/-}CD45RA⁻CCR7⁻CD62L⁻CTLA-4⁺ и эффекторные eTreg-клетки CD25^{+/-}CD127⁻CD45RA⁻CTLA-4⁺. Молекулы CD62L

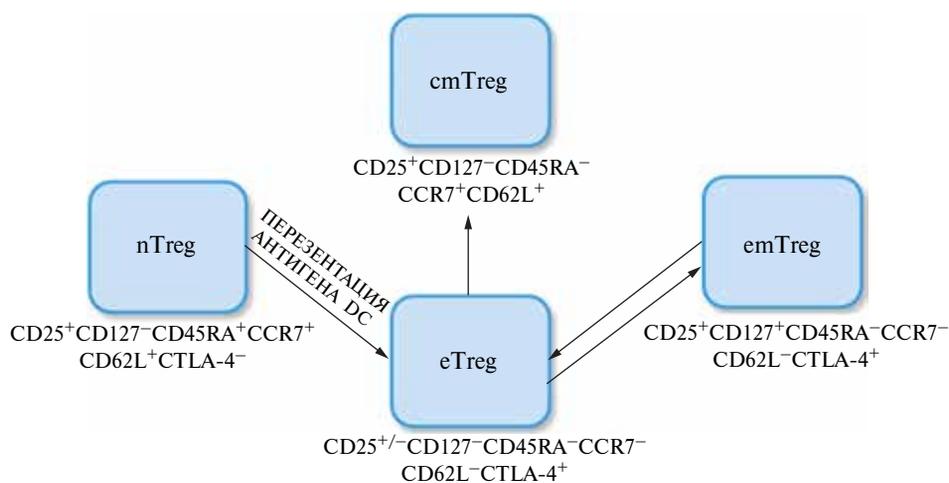


Рис. 2. Динамика дифференцировки Treg-клеток человека.

и CCR7 обеспечивают хоуминг клеток во вторичные лимфоидные органы, тогда как CTLA-4 отражает супрессорную функцию лимфоцитов. Эффекторные Treg-клетки функционируют в различных тканях и участках воспаления, поэтому их дифференцировка связана с экспрессией соответствующих молекул адгезии и хемокиновых рецепторов, ответственных за направленный хоуминг, например CCR4 обеспечивает миграцию в кожу, GPR-15 – в тонкий кишечник, CCR2, CCR5, CCR6, CCR8, CXCR3, LFA-1, VLA-4 – рецепторы миграции в зоны воспаления [80–83].

В экспериментах на мышах показаны разные механизмы, обеспечивающие гомеостаз регуляторных T-клеток в зависимости от степени зрелости и распределения по тканям. Так, *cmTreg* лимфоциты слабо пролиферируют, рециркулируют между вторичными лимфоидными органами и экспрессируют высокие уровни антиапоптотических молекул Bcl-2 и Mcl-1 [84]. Основным фактором поддержания гомеостаза для этих клеток является IL-2, который конститутивно продуцируется Tconv-лимфоцитами в нише. В интактной иммунной системе центральные Treg-клетки обладают преимуществом в конкуренции с Tconv-клетками ниши за IL-2 благодаря высокой экспрессии рецептора IL-2R (CD25^{hi}) [84, 85]. Однако ситуация меняется при активации эффекторных клеток, которым для дифференцировки и пролиферации также необходим IL-2. Такие клетки значительно усиливают не только продукцию IL-2, но и экспрессию его рецептора, приобретая фенотип активированных клеток – CD25^{hi}. Интересно, что в конкуренции за IL-2 активированные эффекторы могут образовывать «синапсы» для прямой передачи этого цитокина между клетками. Такие каналы формируются за счет сложных межклеточных взаимодействий, ключевую роль в которых играет интегрин LFA-1 [86].

Эффекторные Treg-клетки напротив активно пролиферируют, склонны к апоптозу за счет низкой экспрессии Bcl-2 и Mcl-1 и локализованы преимущественно в нелимфоидных тканях. Их гомеостаз в значительно меньшей степени обусловлен IL-2 и определяется TCR-зависимой активацией транскрипционного фактора IRF4, которая обеспечивает экспрессию специфичных для eTreg-клеток генов. Показано, что сигнальные пути суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (TNFRSF) также играют важную роль в поддержании eTreg-клеток. Их действие опосредовано

активацией транскрипционного фактора RelA, который требуется для поддержания гомеостаза eTreg-клеток в лимфоидных и нелимфоидных тканях и относится к семейству нуклеарного фактора NF-κB. В отличие от центральных Treg-клеток, эффекторные Treg-лимфоциты широко экспрессируют рецепторы всего семейства TNFRSF, среди которых наиболее известны OX-40, GITR и Fas [87], что напрямую сопряжено с их функциональной активностью. Кроме того некоторые исследователи отмечают важную роль ICOS-сигнала для выживания eTreg-клеток [65, 66].

Наивные Treg-клетки играют важную роль в поддержании общей популяции регуляторных T-клеток в течение жизни путем непрерывного пополнения пула эффекторных Treg-лимфоцитов, они рециркулируют между вторичными лимфоидными органами и подвержены быстрой дифференцировке в eTreg- или mTreg-клетки при стимуляции TCR соответствующим аутоантигеном. Стоит отметить, что гомеостаз периферического пула nTreg-лимфоцитов слабо зависит от работы тимуса, что проявляется минимальным влиянием возрастной инволюции и даже ранней тимэктомии на численность популяции nTreg-лимфоцитов, в то время как пул наивных Tconv-клеток в этих условиях существенно сокращается [13, 88]. Данное наблюдение объясняется более высокой пролиферативной активностью и большей устойчивостью к апоптозу наивных Treg-клеток, что подтверждается повышенной экспрессией факторов Bcl-2 и Ki67 [88]. Оказалось, что фактор пролиферации Ki67 неоднородно экспрессирован в пределах популяции nTreg-лимфоцитов и его уровень, как и доля клеток вступивших в митотический цикл, значительно выше среди лимфоцитов, полученных из вторичных лимфоидных органов. Это подтверждает важную роль периферических ниш для поддержания пула nTreg-клеток. Показано, что наряду с IL-2 в гомеостаз nTreg-лимфоцитов вовлечен IL-7, который также способен обеспечивать выживание и пролиферацию этих клеток на периферии через увеличение экспрессии Bcl-2 и Ki67. Данный эффект наблюдался при блокировании сигнальных путей IL-2, что указывает на независимость действия IL-7 в поддержании гомеостаза наивных Treg-клеток. Оба цитокина стимулируют пролиферацию nTreg-лимфоцитов через активацию двух сигнальных путей: JAK3/STAT5 и PI3K/Akt, однако, IL-7 обладает более выраженным влиянием на экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-2 и фактора

пролиферации Ki67. Стоит отметить, что уровень экспрессии рецептора IL-7R на наивных Treg-клетках может существенно увеличиваться в отсутствие IL-7 в микроокружении, что косвенно подтверждает значение этого цитокина в гомеостазе наивных Treg-лимфоцитов. Таким образом, IL-7 можно рассматривать как один из основных цитокинов определяющих долгосрочное выживание и функциональную активность наивных Treg-клеток на периферии [88], что играет существенную роль в условиях лимфопении, когда IL-7 присутствует в повышенных концентрациях и наблюдается дефицит IL-2. Другими словами гомеостатическая пролиферация наивных Treg-клеток зависит от IL-7 и соответствует медленной гомеостатической пролиферации Tconv-лимфоцитов, это особенно важно, с учетом того, что контакт TCR наивной Treg-клетки со специфическим антигеном вызывает её переход в эффекторный Treg-лимфоцит.

Условия необходимые для поддержания гомеостаза Treg-клеток памяти изучены менее детально, что связано с их тканеспецифическим распределением и вовлечением разных механизмов в формирование каждой конкретной популяции в зависимости от расположения. Это долгоживущие клетки, которые образуются из эффекторных Treg-лимфоцитов после предотвращения или разрешения первичного воспаления и проявляют более выраженный супрессорный эффект при развитии иммунного ответа, вызванного вторичным контактом с соответствующим антигеном [89]. Очевидно, что существование mTreg-клеток обусловлено антигенами, экспрессия которых происходит эпизодически. В норме иммунная система постоянно контактирует с большинством эндогенных антигенов за исключением некоторых белков грудного молока и эмбриональных антигенов, которые появляются во время беременности. В то же время экспозиция антигенов комменсальной микрофлоры, локализованной в барьерных тканях, может происходить периодически под влиянием факторов внешней среды и, по всей видимости, основная функция Treg-клеток памяти заключается в формировании толерантности к этим антигенам. Антигены пищи или различные аллергены также могут экспонироваться периодически. Хотя и не было показано существование аллергенспецифических Treg-клеток у здоровых людей, успех антигенспецифической иммунотерапии связывают с индукцией специфических Treg-лимфоцитов, способных сохраняться в течение

длительного периода времени [90]. В исследованиях на трансгенных мышях было показано, что для дифференцировки регуляторных клеток памяти необходим IL-2, в то время как поддержание популяции этих клеток не зависит от данного цитокина и требует наличия IL-7. Это отражается на фенотипе данной популяции Treg-клеток, которые имеют высокие уровни экспрессии рецепторов к IL-2 и IL-7 (CD25⁺CD127⁺) [80]. Идентификация конкретных метаболических особенностей или специфических транскрипционных факторов, выделяющих Treg-клетки памяти среди других популяций Treg лимфоцитов, представляет интересную область для дальнейших исследований потому как позволит более детально изучить механизмы гомеостатического поддержания и пролиферации этих клеток в условиях лимфопении и определить вклад этих процессов в развитие патологии.

Контроль гомеостаза T-регуляторных клеток в условиях выхода иммунной системы из равновесного состояния

Учитывая, что существует несколько неравновесных состояний иммунной системы, связанных с воспалением, развитием разных вариантов иммунного ответа или раком, в которых задействовано бесчисленное множество факторов микроокружения, цитокинов, различных медиаторов, способных повлиять на гомеостаз Treg-клеток, в этом разделе будет представлен узкий взгляд на поддержание пула Treg-клеток в контексте лимфопении и гомеостатической пролиферации.

Выше описаны механизмы поддержания гомеостаза Treg-клеток, которые действуют в иммунной системе, находящейся в условиях равновесия, т.е. в некотором стационарном состоянии, когда противовоспалительные «силы» уравновешивают провоспалительные [91]. Такое состояние в англоязычной литературе обозначается терминами *steady state conditions* или *immune equilibrium*, которые встречаются достаточно часто, когда речь идет о гомеостатическом поддержании. Внешние по отношению к иммунной системе воздействия могут приводить к её выходу из стационарного состояния, что наблюдается, например, при развитии иммунного ответа, который можно рассматривать как процесс перехода системы в новое равновесное состояние, или под воздействием различных стрессовых факторов, вызывающих лимфопению. Иммунная система стремится вернуться в равновесное положение независимо от типа воздействия, которое

привело к выходу из стационарного состояния. Это требует изменения интенсивности различных гомеостатических процессов, которые направлены в этом случае не на поддержание равновесия, а на возврат к нему. По-видимому, это имеет принципиальное значение, т.к. затрагивает разные по смыслу физиологические процессы, в особенности, когда речь идет о вкладе гомеостатической пролиферации в развитие различных патологических состояний. В последние два десятилетия этому вопросу посвящено множество работ отечественных и зарубежных авторов. Показана взаимосвязь между индуцированной лимфопенией пролиферацией и развитием различных аутоиммунных патологий, расшифрованы механизмы поведения T_{conv}-клеток в условиях лимфопении, которые могут детерминировать развитие аутоиммунных процессов. Как было показано выше, такая пролиферация T_{conv}-клеток сопровождается снижением разнообразия TCR-репертуара и отбором аутореактивных Т-лимфоцитов, а также конверсией фенотипа наивных Т-лимфоцитов в Т-клетки памяти, что в конечном итоге увеличивает риск развития аутоиммунной патологии. Однако роль Treg-клеток в этом процессе полностью не определена, конкретные механизмы их гомеостатического поведения в условиях лимфопении выяснены не полностью, а вопрос о том, почему они не предотвращают развитие аутоиммунных процессов остается открытым.

Исходя из вышеописанных механизмов гомеостаза Treg-клеток, можно заключить, что снижение продукции IL-2 T_{conv} клетками во время лимфопении негативно влияет на периферический пул Treg-лимфоцитов. Это нашло подтверждение в нескольких исследованиях *in vivo*, где было показано, что Treg-клетки не только теряют функциональную активность, но и могут подвергаться дифференцировке в патогенные Т-хелперы в условиях лимфопении, что в обоих случаях сопряжено с депривацией IL-2 [38, 92, 93]. Основными цитокинами, участвующими в восстановлении пула T_{conv}-клеток являются IL-7 и IL-15, продукция которых стромальными клетками усиливается при увеличении числа свободных ниш, что наблюдается при истощении общей популяции T_{conv}-клеток [13, 20, 21]. До последнего времени было не ясно, зависит ли гомеостаз Treg-клеток от этих цитокинов, что может быть особенно важно в условиях дефицита IL-2. Однако недавно появились исследования, в которых было подтверждено значение IL-7 для поддержания

периферического пула Treg-клеток, преимущественно в условиях лимфопении [94, 95]. Также было показано, что активированные CD103⁺ICOS⁺ Treg-лимфоциты могут увеличивать экспрессию рецептора IL-7R, и фенотип CD127^{lo} не является обязательной чертой Treg-клеток [96]. Влияние IL-7 на Treg-клетки связано с активацией фактора STAT5, хотя и в значительно меньшей степени, чем при воздействии IL-2. Транскрипционный фактор STAT5 участвует в поддержании экспрессии FoxP3 и таким образом способствует сохранению фенотипа Treg-лимфоцитов. Также было показано, что IL-7 способствует проведению сигнала от рецептора IL-2R, а также увеличивает его экспрессию на Treg-клетках — у мышей дефицитных по рецептору IL-7R наблюдалось значительное снижение экспрессии pSTAT5 в Treg-лимфоцитах в условиях относительно дефицита IL-2 [97]. Однако важно отметить, что присутствие IL-7 резко ограничивает способность Treg-клеток подавлять TCR-зависимую пролиферацию T_{conv}-клеток в ответ на алло- или аутоантигены, что, по всей видимости, имеет значение в условиях гомеостатической пролиферации [98]. Таким образом, IL-7 играет важную роль в периферическом гомеостазе Treg-клеток при выходе иммунной системы из равновесного состояния — в условиях низкой доступности IL-2 в условиях лимфопении. И как было показано выше, особенно важен этот цитокин для наивных Treg-лимфоцитов и Treg-клеток памяти.

Данные о вкладе другого гомеостатического цитокина — IL-15 в поддержание периферического пула Treg-клеток достаточно противоречивы. По-видимому, IL-15 напрямую не влияет на гомеостаз Treg-клеток, однако может изменять их функциональную активность [99]. Этот цитокин, подобно другим цитокинам с общей γ -цепью способен вызывать пролиферацию этих клеток, однако, его эффекты сильно зависят от дополнительных факторов. В одном из исследований *in vivo* было показано, что IL-15 может способствовать пролиферации Treg-клеток и экспрессии в них FoxP3 и предотвращать развитие аутоиммунного диабета в сочетании с истощением пула NK-клеток [100]. Противоположные эффекты этот цитокин вызывает в ходе вирусной инфекции, обеспечивая устойчивость CD4⁺ и CD8⁺ клеток к супрессорным влияниям Treg-клеток путем активации PI3-киназного пути в T_{conv}-лимфоцитах [101]. Вообще влияние разных цитокинов носит контекстно-зависимый характер и может

быть противоположным под влиянием определенных факторов. Таким образом, уточнение характера влияния IL-15 на Treg-клетки в зависимости от контекста, например в условиях лимфопении, представляет область для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние гомеостатической пролиферации на иммунную систему многогранно и, хотя она выполняет физиологическую функцию, в некоторых случаях могут появляться черты патологического процесса. Ранее было продемонстрировано, что множество сопутствующих факторов влияют на характер протекания ГП, и основными из них можно считать сниженный тимопоэз и выраженность лимфопении. При невыраженной лимфопении достаточно гуморальных факторов, которые обеспечивают поддержание разнообразия специфичностей TCR, и восстановление пула T-лимфоцитов происходит без его качественных изменений. Однако по достижении определенной глубины лимфопении включаются механизмы экстренного восполнения периферической популяции лимфоцитов, которые требуют большей скорости пролиферации и зависят от TCR-сигнала. Таким образом, глубина лимфопении влияет на интенсивность гомеостатических процессов и влечет качественные изменения, которые могут отрицательно сказаться на общем состоянии иммунной системы. Негативные эффекты в этом случае сводятся к клональной экспансии лимфоцитов с относительно высоким аутоаффинитетом, переходу этих лимфоцитов в T-клетки памяти, которые при активации ускользают от супрессорных влияний Treg-клеток, не требуя взаимодействия с APC, а также к снижению функциональной активности Treg-лимфоцитов из-за депривации IL-2, и к возможным неблагоприятным воздействиям IL-7 и IL-15 на T-регуляторные лимфоциты. В целом это отражает количественно-качественный переход, когда изменение скорости физиологического процесса оказывается причиной появления функциональных отклонений в работе иммунной системы, которые в конечном итоге приводят к развитию патологии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-44-540167 и бюджета Новосибирской области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. *Jerne N.K.* Towards a Network Theory of the Immune System, *Ann. Immunol.* 1974, 125C, 373–389.
2. *Sprent J., Tough D.F.* Lymphocyte life-span and memory. *Science* 1994, 265: 1395–1400.
3. *Jamieson B.D., Douek D.C., S. Killian L.E., Hultin D.D. Scripture-Adams, Giorgi J.V., Marelli D., Koup R.A., Zack J.A.* Generation of functional thymocytes in the human adult. *Immunity* 1999, 10: 569–575.
4. *Ge Q., Rao V.P., Cho B.K., Eisen H. N., Chen J.* Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98: 1728–1733.
5. *Theofilopoulos A.N., Dummer W., Kono D.H.* T-cell homeostasis and systemic autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2001, 108: 335–340.
6. *Kassiotis G., Zamoyska R., Stockinger B.* Involvement of avidity for major histocompatibility complex in homeostasis of naive and memory T cells. *J. Exp. Med.* 2003, 197(8): 1007–1016.
7. *Kieper W.C., Burghardt J.T., Surh C.D.* A role for TCR affinity in regulating naive T cell homeostasis. *J. Immunol.* 2004, 172(1): 40–44.
8. *Gudmundsdottir H., Turka L.A.* A closer look at homeostatic proliferation of CD4+ T cells: costimulatory requirements and role in memory formation. *J. Immunol.* 2001, 167: 3699–3707.
9. *Cho J.H., Kim H.O., Surh C.D., Sprent J.* T cell receptor-dependent regulation of lipid rafts controls naive CD8+ T cell homeostasis. *Immunity* 2010, 32(2): 214–226.
10. *Goldrath A.W., Bogatzki L.Y., Bevan M.J.* Naive T cells transiently acquire a memory-like phenotype during homeostasis-driven proliferation. *J. Exp. Med.* 2000, 192(4): 557–564.
11. *Dummer W., Niethammer A.G., Baccala R., Lawson B.R., Wagner N., Reisfeld R.A., Theofilopoulos A.N.* T cell homeostatic proliferation elicits effective antitumor autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2002, 110: 185–192.
12. *Theofilopoulos A.N., Dummer W., Kono D.H.* T cell homeostasis and systemic autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2001, 108: 335–340.
13. *Sauce D., Larsen M., Fastenackels S., Roux A., Gorochov G., Katlama C., Sidi D., Sibony-Prat J., Apy V.* Lymphopenia-driven homeostatic regulation of naive T cells in elderly and thymectomized young adults. *J. Immunol.* 2012; 189: 5541–5548.
14. *Niu N., Qin X.* New insights into IL-7 signaling pathways during early and late T cell development. *Cell Mol Immunol.* 2013, 10(3): 187–189.
15. *Lawson B.R., Gonzalez-Quintal R., Eleftheriadis T., Farrar M.A., Miller S.D., Sauer K., McGavern D. B., Kono D.H., Baccala R., Theofilopoulos A.N.* Interleukin-7 is required for CD4+ T cell activation and autoimmune neuroinflammation. *Clin. Immunol.* 2015, 161(2): 260–269.

16. *Dooms H., Wolslegel K., Lin P., Abbas A.K.* Interleukin-2 enhances CD4⁺ T cell memory by promoting the generation of IL-7R α -expressing cells. *J. Exp. Med.* 2007, 204: 547–557.
17. *Mazzucchelli R., Durum S.K.* Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. *Nat. Rev. Immunol.* 2007, 7: 144–154.
18. *Park J.H., Yu Q., Erman B., Appelbaum J.S., Montoya-Durango D., Grimes H.L., Singer A.* Suppression of IL7R α transcription by IL-7 and other pro-survival cytokines: a novel mechanism for maximizing IL-7-dependent T cell survival. *Immunity.* 2004, 21: 289–302.
19. *Kimura M.Y., Pobeziński L. A., Guinter T.I., Thomas J., Adams A., Park J.H., Tai X., Singer A.* IL-7 signaling must be intermittent, not continuous, during CD8⁺ T cell homeostasis to promote cell survival instead of cell death. *Nat Immunol.* 2013, 14: 143–151.
20. *Berger C., Jensen M.C., Lansdorp P.M., Gough M., Elliott C., Riddell S.R.* Adoptive transfer of effector CD8 T cells derived from central memory cells establishes persistent T cell memory in primates. *J Clin. Invest.* 2008, 118: 294–305.
21. *Stoklasek T.A., Colpitts S.L., Smilowitz H.M., Lefrançois L.* MHC class I and TCR avidity control the CD8 T cell response to IL-15/IL15R α complex. *J Immunol.* 2010, 185: 6857–6865.
22. *Purton J.F., Tan J.T., Rubinstein M.P., Kim D.M., Sprent J., Surh C.D.* Antiviral CD4⁺ memory T cells are IL-15 dependent. *J Exp. Med.* 2007, 204: 951–961.
23. *Huntington N.D., Alves N.L., Legrand N., Lim A., Strick-Marchand H., Mention J.J., Plet A., Weijer K., Jacques Y., Becker P.D., Guzman C., Sossan P., Kremsdorf D., Spits H., Di Santo J.P.* IL-15 transpresentation promotes both human T-cell reconstitution and T-cell-dependent antibody responses in vivo. *Proc Natl. Acad. Sci USA.* 2011; 108: 6217–6222.
24. *Van Belle T.L., Dooms H., Boonefaes T., Wei X.Q., Leclercq G., Grooten J.* IL-15 augments TCR-induced CD4⁺ T cell expansion in vitro by inhibiting the suppressive function of CD25^{high} CD4⁺ T cells. *PLOS ONE.* 2012, 7: e45299.
25. *Ogata Y., Kukita A., Kukita T., Komine M., Miyahara A., Miyazaki S., Kohashi O.* A novel role of IL-15 in the development of osteoclasts: inability to replace its activity with IL-2. *J. Immunol.* 1999, 162: 2754–2760.
26. *Miranda-Carus M. E., Balsa A., Benito-Miguel M., Perez de Ayala C., Martin-Mola E.* IL15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-T lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: effect of methotrexate. *J. Immunol* 2004, 173 (2): 1463–1476.
27. *Raza K., Falciani F., Curnow S.J., Ross E.J., Lee C.Y., Akbar A.N., Lord J.M., Gordon C., Buckley C.D., Salmon M.* Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005, 7: 784–795.
28. *Kageyama Y., Takahashi M., Torikai E., Suzuki M., Ichikawa T., Nagafusa T., Koide Y., Nagano A.* Treatment with anti-TNF- α antibody infliximab reduces serum IL-15 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007, 26: 505–509.
29. *Jones J.L., Thompson S.A. J., Loh P., Davies J.L., Tuohy O.C., Curry A.J., Azzopardi L., Hill-Cawthorne G., Fahey M.T., Compston A., Coles A.J.* Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *PNAS.* 2013, 10; 110(50): 20200–5.
30. *Lario M., Munoz L., Ubeda M., Borrero M.-J., Martinez J.* Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J. Hepatology.* 2013, 59: 723–730.
31. *Koetz K., Bryl E., Spickschen K., O’Fallon W. M., Goronzy J.J., Weyand C.M.* T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000, 97: 9203–9208.
32. *Silva S.L., Albuquerque A.S., Matoso P., Charmeteau-de-Muylder B., Cheynier R., Ligeiro D., Abecasis M., Anjos R., Barata J.T., Victorino R.M. M., Sousa A.E.* IL-7-Induced Proliferation of Human Naive CD4 T-Cells Relies on Continued Thymic Activity. *Front. Immunol.* 2017, 19; 8:20.
33. *Prlic M., Blazar B.R., Khoruts A., Zell T., Jameson S.C.* Homeostatic expansion occurs independently of costimulatory signals. *J Immunol.* 2001, 15; 167(10): 5664–8.
34. *Yamaki S., Ine S., Kawabe T., Okuyama Y., Suzuki N., Soroosh P., Mousavi S.F., Nagashima H., Sun S.L., So T., Sasaki T., Harigae H., Sugamura K., Kudo H., Wada M., Nio M., Ishii N.* OX40 and IL-7 play synergistic roles in the homeostatic proliferation of effector memory CD4⁺ T cells. *Eur J Immunol.* 2014, 44(10): 3015–25.
35. *Li O., Zheng P., Liu Y.* CD24 Expression on T Cells Is Required for Optimal T Cell Proliferation in Lymphopenic Host. *J. Exp. Med.* 2004, 18;200(8): 1083–1089.
36. *Bolton H.A., Zhu E., Terry A.M., Guy T.V., Koh W.P., Tan S.Y., Power C.A., Bertolino P., Lahl K., Sparwasser T., Shklovskaya E., Fazekas de St Groth B.* Selective Treg reconstitution during lymphopenia normalizes DC costimulation and prevents graft-versus-host disease. *J. Clin. Invest.* 2015, 125(9): 3627–3641.
37. *Kawabe T., Sun S.L., Fujita T., Yamaki S., Asao A., Takahashi T., So T, Ishii N.* Homeostatic Proliferation of Naive CD4⁺ T Cells in Mesenteric Lymph Nodes Generates Gut-Tropic Th17 Cells. *J Immunol.* 2013, 1; 190(11): 5788–98.
38. *Komatsu N., Okamoto K., Sawa S., Nakashima T., Oh-hora M., Kodama T., Tanaka S., Bluestone J.A., Takayanagi H.* Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.* 2014, 20:62–70.
39. *Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M.* Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008, 133(5): 775–87.

40. Zeng H., Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Onco-Immunology*, 2013, 2(11): e26586.
41. Vahl J.C., Drees C., Heger K., Heink S., Fischer J.C., Nedjic J., Ohkura N., Morikawa H., Poeck H., Schallenberg S., Rieß D., Hein M.Y., Buch T., Polic B., Schönle A., Zeiser R., Schmitt-Gräff A., Kretschmer K., Klein L., Korn T., Sakaguchi S., Schmidt-Supprian M. Continuous T Cell Receptor Signals Maintain a Functional Regulatory T Cell Pool. *Immunity* 2014, 20; 41(5): 722–36.
42. Kim J.K., Klinger M., Benjamin J., Xiao Y., Erle D.J., Littman D.R., Killeen N. Impact of the TCR signal on regulatory T cell homeostasis, function, and trafficking. *PLoS ONE*, 2009, 11;4(8): e6580.
43. Tanaka S., Maeda S., Hashimoto M., Fujimori C., Ito Y., Teradaira S., Hirota K., Yoshitomi H., Katakai T., Shimizu A., Nomura T., Sakaguchi N., Sakaguchi S. Graded attenuation of TCR signaling elicits distinct autoimmune diseases by altering thymic T cell selection and regulatory T cell function. *J. Immunol.* 2010, 185: 2295–305.
44. Walker L.S., Chodos A., Eggena M., Dooms H., Abbas A.K. Antigen-dependent proliferation of CD4+ CD25+ regulatory T cells in vivo. *J. Exp. Med.* 2003, 198: 249–258.
45. Schmidt A.M., Lu W., Sindhava V.J. Huang Y., Burkhardt J.K., Yang E., Riese M.J., Maltzman J.S., Jordan M.S., Kambayashi T. Regulatory T cells require TCR signaling for their suppressive function. *J Immunol.* 2015, 194(9): 4362–70.
46. Tai X., Erman B., Alag A., Mu J., Kimura M., Katz G., Guinter T., McCaughy T., Etzensperger R., Feigenbaum L., Singer D.S., Singer A. Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals. *Immunity.* 2013, 38: 1116–1128.
47. Sprouse M.L., Shevchenko I., Scavuzzo M.A., Joseph F., Lee T., Blum S., Borowiak M., Bettini M.L., Bettini M. Cutting Edge: Low-Affinity TCRs Support Regulatory T Cell Function in Autoimmunity. *J. Immunol.* 2017, 200(3): 909–914.
48. Siegmund K., Feuerer M., Siewert C., Ghani S., Haubold U., Dankof A., Krenn V., Schön M.P., Scheffold A., Lowe J.B., Hamann A., Syrbe U., Huehn J. Migration matters: regulatory T-cell compartmentalization determines suppressive activity in vivo. *Blood*, 2005, 106: 3097–3104.
49. Dudda J. C., Perdue N., Bachtanian E., Campbell D.J. Foxp3+ regulatory T cells maintain immune homeostasis in the skin. *J. Exp. Med.* 2008, 205: 1559–1565.
50. Zhang N., Schröppel B., Lal G., Jakubzick C., Mao X., Chen D., Yin N., Jessberger R., Ochando J.C., Ding Y., Bromberg J.S. Regulatory T cells sequentially migrate from inflamed tissues to draining lymph nodes to suppress the alloimmune response. *Immunity*, 2009, 30: 458–469.
51. Scheinecker C., McHugh R., Shevach E.M., Germain R.N. Constitutive presentation of a natural tissue autoantigen exclusively by dendritic cells in the draining lymph node. *J. Exp. Med.* 2002, 196: 1079–1090.
52. Suffner J., Hochweller K., Kühnle M.C., Li X., Kroczek R.A., Garbi N., Hämmerling G.J. Dendritic cells support homeostatic expansion of Foxp3+ regulatory T cells in Foxp3.LuciDTR mice. *J. Immunol.* 2010, 184: 1810–1820.
53. Darrasse-Jeze G., Deroubaix S., Mouquet H., Vitoria G.D., Eisenreich T., Yao K.H., Masilamani R.F., Dustin M.L., Rudensky A., Liu K., Nussenzweig M.C. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells in vivo. *J. Exp. Med.* 2009, 206: 1853–1862.
54. Wei X., Zhang J., Gu Q., Huang M., Zhang W., Guo J., Zhou X. Reciprocal Expression of IL-35 and IL-10 Defines Two Distinct Effector Treg Subsets that Are Required for Maintenance of Immune Tolerance. *Cell Reports*, 2017, 1853–1869.
55. Wyss L., Stadinski B.D., King C.G., Schallenberg S., McCarthy N. I., Lee J.Y., Kretschmer K., Terracciano L.M., Anderson G., Surh C.D., Huseby E.S., Palmer E. Affinity for self-antigen selects Treg cells with distinct functional properties. *Nat. Immunol.* 2016, 17(9): 1093–101.
56. Zou T., Caton A.J. Dendritic Cells Induce Regulatory T Cell Proliferation through Antigen-Dependent and Independent Interactions. *The Journal of Immunology*, 2010, 185: 2790–2799.
57. Zou T., Satake A., Corbo E., Schmidt A.M., Farrar M.A., Maltzman J.S., Kambayashi T. Cutting edge: IL-2 signals determine the degree of TCR signaling necessary to support regulatory T cell proliferation in vivo. *J. Immunol.* 2012, 189: 28–32.
58. Nishio J., Feuerer M., Wong J., Mathis D., Benoist C. Anti-CD3 therapy permits regulatory T cells to surmount T cell receptor-specified peripheral niche constraints. *J Exp. Med.* 2010, 207: 1879–1889.
59. Salomon B., Lenschow D.J., Rhee L., Ashourian N., Singh B., Sharpe A., Bluestone J.A. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity*, 2000, 12: 431–440.
60. Sansom D.M., Walker L.S. The role of CD28 and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) in regulatory T-cell biology. *Immunol. Rev.* 2006, 212: 131–148.
61. Tang Q., Henriksen K.J., Boden E.K., Tooley A.J., Ye J., Subudhi S.K., Zheng X.X., Strom T.B., Bluestone J.A. Cutting edge: CD28 controls peripheral homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells. *J. Immunol.* 2003, 171, 3348–3352.
62. Bar-On L., Birnberg T., Kim K.W., Jung S. Dendritic cell-restricted CD80/86 deficiency results in peripheral regulatory T-cell reduction but is not associated with lymphocyte hyperactivation. *Eur. J. Immunol.* 2011, 41: 291–298.
63. Golovina T.N., Mikheeva T., Suhoski M.M., Aqui N.A., Tai V.C., Shan X., Liu R., Balcarcel R.R., Fisher N., Levine B.L., Carroll R.G., Warner N., Blazar B.R.,

- June C.H., Riley J.L.* CD28 costimulation is essential for human T regulatory expansion and function. *J. Immunol.* 2008, 181: 2855–2868.
64. *Zheng Y., Manzotti C.N., Liu M., Burke F., Mead K.I., Sansom D.M.* CD86 and CD80 differentially modulate the suppressive function of human regulatory T cells. *J. Immunol.* 2004, 172: 2778–2784.
65. *Burmeister Y., Lischke T., Dahler A.C., Mages H.W., Lam K.P., Coyle A.J., Kroczek R.A., Hutloff A.* ICOS controls the pool size of effector-memory and regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008, 180: 774–782.
66. *Herman A.E., Freeman G.J., Mathis D., Benoist C.* CD4+CD25+ T Regulatory Cells Dependent on ICOS Promote Regulation of Effector Cells in the Prediabetic Lesion. *J. Exp. Med.* 2004, 199: 1479–1489.
67. *Suzuki H., Kndig T.M., Furlonger C., Wakeham A., Timms E., Matsuyama T., Schmits R., Simard J.J., Ohashi P.S., Griesser H.* Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor beta. *Science* 1995, 268: 1472–1476.
68. *Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995, 155: 1151–1164.
69. *Sharfe N., Dadi H.K., Shahar M., Roifman C.M.* Human immune disorder arising from mutation of the alpha chain of the interleukin-2 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1997, 94: 3168–3171.
70. *Cheng G., Yu A., Dee M.J., Malek T.R.* IL-2R signaling is essential for functional maturation of regulatory T cells during thymic development. *J. Immunol.* 2013, 190: 1567–1575.
71. *Jeon P.H., Oh K.I.* IL2 is required for functional maturation of regulatory T cells. *Animal Cells and Systems*, 2017, 21:1, 1–9.
72. *Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S.* Subsets of regulatory T cells and their roles in Allergy. *Journal of Translational Medicine*, 2014, 12:125.
73. *Chinen T., Kannan A.K., Levine A.G., Fan X., Klein U., Zheng Y., Gasteiger G., Feng Y., Fontenot J.D., Rudensky A.Y.* An essential role for the IL-2 receptor in Treg cell function. *Nat. Immunol.* 201617(11): 1322–1333.
74. *Almeida A.R., Zaragoza B., Freitas A.A.* Indexation as a novel mechanism of lymphocyte homeostasis: the number of CD4+CD25+ regulatory T cells is indexed to the number of IL-2-producing cells. *J. Immunol.* 2006, 177: 192–200.
75. *Kushwah R., Hu J.* Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells. *Cell Biosci.* 2011, 1: 20.
76. *Munn D.H., Mellor A.L.* IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance. *Trends Immunol.* 2016, 37(3): 193–207.
77. *Kitagawa Y., Ohkura N., Sakaguchi S.* Molecular determinants of regulatory T cell development: the essential roles of epigenetic changes. *Front. Immunol.* 2013, 4: 106.
78. *Sekiya T., Nakatsukasa H., Lu Q., Yoshimura A.* Roles of transcription factors and epigenetic modifications in differentiation and maintenance of regulatory T cells. *Microbes Infect.* 2016, 18: 378–386.
79. *Huehn J., Siegmund K.* Developmental stage, phenotype, and migration distinguish naive- and effector/memory-like CD4+ regulatory T cells. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 303–313.
80. *Gratz I.K., Truong H-A.* Memory regulatory T cells require IL-7 and not IL-2 for their maintenance in peripheral tissues. *J Immunol.* 2013, 190(9): 4483–4487.
81. *Golubovskaya V., Wu L.* Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, 2016, 8, 36.
82. *Matteucci E., Bartola L.D., Giampietro O.* Regulatory T Cells with Effector Memory Phenotype and Glycaemic Control in Adult Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Metab.* 2013, S12:003.
83. *Lee J.H., Kang S.G., Kim C.H.* FoxP3+ T cells undergo conventional first switch to lymphoid tissue homing receptors in thymus but accelerated second switch to nonlymphoid tissue homing receptors in secondary lymphoid tissues. *J. Immunol. Baltim. Md.* 2007; 178: 301–311.
84. *Smigiel K.S., Richards E., Srivastava S., Thomas K.R., Dudda J.C., Klonowski K.D., Campbell D.J.* CCR7 provides localized access to IL-2 and defines homeostatically distinct regulatory T cell subsets. *J. Exp. Med.* 2014; 211: 121–136.
85. *Long M., Adler A.J.* Cutting Edge: Paracrine, but Not Autocrine, IL-2 Signaling Is Sustained during Early Antiviral CD4 T Cell Response. *J. Immunol.* 2006; 177: 4257–4261.
86. *Sabatos C.A., Doh J., Chakravarti S., Friedman R.S., Pandurangi P.G., Tooley A.J., Krummel M.F.* A synaptic basis for paracrine interleukin-2 signaling during homotypic T cell interaction. *Immunity*, 2008, 29: 238–248.
87. *Vasanthakumar A., Liao Y., Teh P., Pascutti M.F., Oja A.E., Garnham A.L.* The TNF Receptor Superfamily-NF-kB Axis Is Critical to Maintain Effector Regulatory T Cells in Lymphoid and Non-lymphoid Tissues. *Cell Rep.* 2017; 20: 2906–2920.
88. *Silva S.L., Albuquerque A.S., Serra-Caetano A., Foxall R.B., Pires A.R., Matoso P.* Human naive regulatory T-cells feature high steady-state turnover and are maintained by IL-7. *Oncotarget.* 2016; 7: 12163–12175.
89. *Rosenblum M.D., Gratz I.K., Paw J.S., Lee K., Marshak-Rothstein A., Abbas A.K.* Response to self-antigen imprints regulatory memory in tissues. *Nature*, 2011, 480: 538–4210.
90. *Sabatos-Peyton C. A., Verhagen J., Wraith D.C.* Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22:609–15.
91. *Eberl G.* Immunity by equilibrium. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 8: 524–32.
92. *Duarte J.H., Zelenay S., Bergman M.L., Martins A.C., Demengeot J.* Natural Treg cells spontaneously

- differentiate into pathogenic helper cells in lymphopenic conditions. *Eur. J. Immunol.* 2009, 39: 948–955.
93. *Chevalier N., Thorburn A.N., Macia L., Tan J., Juglair L., Yagita H., Yu D., Hansbro P.M., Mackay C.R.* Inflammation and Lymphopenia Trigger Autoimmunity by Suppression of IL-2-Controlled Regulatory T Cell and Increase of IL-21-Mediated Effector T Cell Expansion. *J Immunol.* 2014, 193: 4845–4858.
94. *Bayer A.L., Lee J.Y., de la Barrera A., Surh C.D., Malek T.R.* A function for IL-7R for CD4+CD25+ Foxp3+ T regulatory cells. *J. Immunol.* 2008, 181(1): 225–234.
95. *Simonetta F., Gestermann N., Martinet K.Z., Boniotto M., Tissières P., Seddon B., Bourgeois C.* Interleukin-7 Influences FOXP3+CD4+ Regulatory T Cells Peripheral Homeostasis. *PLoS One.* 2012, 7(5): e36596.
96. *Simonetta F., Chiali A., Cordier C., Urrutia A., Girault I., Bloquet S., Tanchot C., Bourgeois C.* Increased CD127 expression on activated FOXP3+CD4+ regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2010, 40: 2528–2538.
97. *Simonetta F., Gestermann N., Bloquet S., Bourgeois C.* Interleukin-7 Optimizes FOXP3+CD4+ Regulatory T Cells Reactivity to Interleukin-2 by Modulating CD25 Expression. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e113314.
98. *Heninger A.K., Theil A., Wilhelm C., Petzold C., Huebel N., Kretschmer K., Bonifacio E., Monti P.* IL-7 abrogates suppressive activity of human CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells and allows expansion of alloreactive and autoreactive T cells. *J. Immunol.* 2012, 189(12): 5649–58.
99. *Tosiek M.J., Fiette L., El Daker S., Eberl G., Freitas A.A.* IL-15-dependent balance between Foxp3 and ROR γ t expression impacts inflammatory bowel disease. *Nat. Commun.* 2016, 11;7: 10888.
100. *Xia J., Liu W., Hu B., Tian Z., Yang Y.* IL-15 promotes regulatory T cell function and protects against diabetes development in NK-depleted NOD mice. *Clin. Immunol.* 2010; 134: 130–139.
101. *Ben A.M., Belhadj H.N., Moes N., Buyse S., Abdeldhim M., Louzir H., Cerf-Bensussan N.* IL-15 renders conventional lymphocytes resistant to suppressive functions of regulatory T cells through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J. Immunol.* 2009, 182: 6763–6770.

HOMEOSTATIC PROLIFERATION: FROM HEALTH TO PATHOLOGY

D. V. Shevyrev¹, V. P. Tereshchenko², V. A. Kozlov³

*E-mail: dr.daniil25@mail.ru

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

Received: 25.04.2018. **Accepted:** 05.05.2018

In this review, we summarized contemporary knowledge about homeostatic maintenance and homeostatic proliferation of effector and regulatory T-cells, which are two main branches of the immune system that provide immune equilibrium and tolerance. Homeostatic proliferation is a normal physiological process caused by lymphopenia to maintain a constant level of T-cells in the periphery, but sometimes it may acquire pathological traits. Here we will discuss mechanisms of positive and negative influences on immunity during homeostatic proliferation, which may arise in different conditions. We supposed here, that the main of these conditions are decreased thymic output and deep lymphopenia, which lead to fast expansion of T-effectors with high-affinity T-cell receptor to self-antigens, and to inhibitory impacts on T-regulatory lymphocytes by increased levels of homeostatic cytokines that eventually raises a risk of development different autoimmune processes.

Key words: homeostatic proliferation, Treg-cells, autoimmune diseases, IL-7, IL-15, lymphopenia

Authors:

Shevyrev D.V.,  PhD student, laboratory of clinical immunopathology, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; 630099 Novosibirsk, Yadrinsevskaaya st.14, Phone: +7(383)2222674, fax: +7(383)2227028, +79231345505 (mob.). **E-mail:** dr.daniil25@mail.ru;

Tereshchenko V.P., PhD student, laboratory of molecular immunology, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

Kozlov V.A., Full Member of the Russian Academy of Sciences, doctor of medical sciences, professor, Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia.