



## РОМАНІЮК

**Світлана Іванівна** —  
кандидат біологічних наук,  
старший науковий співробітник  
Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України



## КОМІСАРЕНКО

**Сергій Васильович** —  
академік НАН України,  
директор Інституту біохімії  
ім. О.В. Палладіна НАН України

## МЕХАНІЗМИ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ІМУННОЇ ТОЛЕРАНТНОСТІ, АБО ЯК РЕГУЛЯТОРНІ Т-ЛІМФОЦИТИ СТРИМУЮТЬ ІМУННУ СИСТЕМУ ВІД АТАКИ НА ВЛАСНИЙ ОРГАНІЗМ

**Нобелівська премія з фізіології або медицини  
2025 року**

Нобелівську премію з фізіології або медицини у 2025 р. присуджено трьом дослідникам: молекулярному біологу Мері Бранкоу (Mary E. Brunkow) з Інституту системної біології в Сієтлі (США), науковому раднику біотехнологічної компанії Sonoma Biotherapeutics (США) Фреду Рамсделлу (Fred Ramsdell) та японському професору імунології з Осацького університету Сімону Сакагуті (Shimon Sakaguchi) за «відкриття, що стосуються периферичної імунної толерантності». Як зазначено у пресрелізі Нобелівського комітету, цьогорічні лауреати ідентифікували охоронців імунної системи — регуляторні Т-клітини, заклавши тим самим основу для розвитку нової галузі досліджень. Ці відкриття уможливили розроблення нових потенційних методів лікування автоімунних захворювань, раку, а також способів запобігання серйозним ускладненням після трансплантації стовбурових клітин.

**Ключові слова:** Нобелівська премія з фізіології або медицини 2025 року, Мері Бранкоу, Фред Рамсделл, Сімон Сакагуті, Т-лімфоцити, імунна система.

6 жовтня 2025 р. у Стокгольмі 124-й нобелівський тиждень розпочався з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології або медицини.

За традицією компанія Clarivate, аналізуючи кількість цитувань, заздалегідь визначила імена найбільш імовірних претендентів на цьогорічну Нобелівську премію з фізіології або медицини<sup>1</sup>. Першу позицію в цьому списку посіли німецька дослідниця Андреа Аблассер (Andrea Ablasser) з Федеральної політехнічної школи Лозанни (Швейцарія), професор Глен Барбер

<sup>1</sup> Citation Laureates 2025 in Physiology or Medicine.

<https://clarivate.com/citation-laureates/physiologyormedicine>

(Glen N. Barber), директор Центру вродженого імунітету та запалення при Університеті штату Огайо (США), і китайсько-американський біохімік та імунолог Чень Чжицзянь (Zhijian 'James' Chen), професор Південно-західного медичного центру Техаського університету і дослідник Медичного інституту Говарда Г'юза, які відкрили важливий для реалізації механізму вродженого імунітету сигнальний шлях cGAS-STING, завдяки якому поява в цитоплазмі дволанцюгової ДНК запускає продукування невеликих захисних білків (інтерферону I типу та інших цитокінів).

По-друге, ймовірним кандидатом на премію назвали канадського онколога Джона Е. Діка (John E. Dick), співробітника Університетської мережі охорони здоров'я (University Health Network) та Університету Торонто, який ідентифікував стовбурові клітини лейкемії і встановив їхню роль при невдалому лікуванні та рецидивах захворювання, що значною мірою вплинуло на методологію лікування й інших видів злоякісних пухлин.

По-третє, Нобелівську премію могли б отримати двоє японських вчених: Кендзі Кангава (Kenji Kangawa) з Національного центру церебральних та серцево-судинних захворювань в Осаці та Масаясу Кодзіма (Masayasu Kojima) з Університету Куруме за відкриття гормону греліну, що регулює апетит, енергію та метаболізм.

Співробітники компанії Clarivate у 2015 р. правильно передбачили відкриття, удостоєне Нобелівської премії з фізіології або медицини, а також одного з трьох вчених, які зробили значний внесок у його здійснення. Цього року вони мали рацію, зазначивши, що премію можуть присудити за дослідження в галузі імунології.

Отже, у 2025 р. лауреатами 116-ї Нобелівської премії з фізіології або медицини стали двоє американських вчених — Мері Бранкоу (Mary E. Brunkow) і Фред Рамсделл (Fred Ramsdell), а також японський вчений Сімон Сакагуті (Shimon Sakaguchi). Секретар Нобелівської асамблеї Томас Перльман оголосив мотивування рішення про нагородження: вчених було відзначено цією престижною нагородою «за

відкриття, що стосуються периферичної імунної толерантності». Згідно з офіційним пресрелізом, лауреати премії «відкрили охоронців імунної системи — регуляторні Т-клітини, які запобігають атаці імунних клітин на власний організм»<sup>2</sup>.

Церемонія нагородження лауреатів відбудеться 10 грудня, в день смерті Альфреда Нобеля, в мерії Стокгольма (Швеція). У 2025 р. сума Нобелівської премії не змінилася порівняно з минулим роком і становить 11 млн шведських крон, або приблизно \$1,17 млн.

Цього року у Томаса Перльмана виникли певні труднощі з виконанням своєї місії з повідомлення лауреатів Нобелівської премії про їхню перемогу: поспілкуватися вдалося лише із Сімоном Сакагуті. Коли до Мері Бранкоу подзвонили вночі зі Швеції, вона подумала, що це спам, і просто вимкнула телефон. Дослідниця дізналася про свою перемогу лише після того, як її розбудив собака, що гавкав на фотографу з агентства новин, який рано-вранці вже прийшов на ганок її будинку. А Фред Рамсделл у цей час перебував поза мережею у тритижневій подорожі з дружиною гірськими хребтами Айдахо, Вайомінгу та Монтани. Коли його дружина увімкнула телефон у зоні мобільного покриття, вона скрикнула, і Рамсделл одразу подумав про можливий напад ведмеда гризлі. Почувши новину, він почав заперечувати, але дружина відповіла, що отримала 200 текстових повідомлень, які свідчать про протилежне.

Традиційно оголошення імен лауреатів Нобелівських премій є довгоочікуваною суспільною подією, яка привертає багато уваги та оповита низкою інтриг чи навіть скандалів. Наприклад, Нобелівська премія миру цього року стала розмінною монетою в геополітичних іграх після численних заяв президента США Дональда Трампа про припинення ним «восьми війн» і його велике бажання отримати цю нагороду. Низка країн та організацій висунули кандидатуру Трампа на премію миру 2025 р., однак Нобелівський комітет присудив її венесуельській опозиціонерці та правозахисниці

<sup>2</sup> The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025. Press release. <https://surl.li/yagwnq>

Марії Коріні Мачадо, яку Трамп підтримував у соцмережах і яка присвятила свою перемогу «президенту США і стражденному народу Венесуели». Незважаючи на таке дипломатично виважене рішення, дехто все ж очікує введення Трампом високих митних ставок або інших санкцій проти Норвегії, яка відповідає за щорічне вручення Нобелівської премії миру. Крім того, Венесуела вже закрила своє посольство у Норвегії нібито «в рамках реструктуризації».

\* \* \*

Однак повернімося до лауреатів Нобелівської премії з фізіології або медицини 2025 р. Що відомо про їхній життєвий шлях і наукові здобутки?

64-річна дослідниця в галузі молекулярної біології та імунології **Мері Бранкоу** працює в Інституті системної біології в Сієтлі (штат Вашингтон, США). Вона стала 14-ю жінкою-лауреатом Нобелівської премії з фізіології або медицини. Мері Бранкоу народилася у 1961 р. у Портленді (штат Орегон). У 1979 р. вона закінчила Академію Святої Марії в Портленді і вступила до Університету Вашингтона, де в 1983 р. отримала ступінь бакалавра з молекулярної та клітинної біології. Після цього вона вступила до Принстонського університету, де здобула ступінь магістра, а також, у 1991 р., ступінь доктора філософії з молекулярної біології. Мері Бранкоу виконувала дисертаційну роботу, присвячену вивченню експресії та функції гена H19 у трансгенних мишей, під керівництвом канадської професорки Ширлі Тілгман (Shirley M. Tilghman), яка під час своєї постдокторської роботи з Філіпом Ледером (Philip Leder) у Національному інституті охорони здоров'я брала участь у клонуванні першого гена ссавців — гена бета-глобіну миші, а надалі стала відомою як перша жінка на посаді президента Принстонського університету.

Після аспірантури М. Бранкоу проводила постдокторські дослідження в Науково-дослідному інституті Семюела Луненфельда в Торонто під керівництвом Алана Бернштейна (Alan Bernstein), який був директором з досліджень у цьому інституті, президентом Канадського



Мері Бранкоу (Mary Elizabeth Brunkow).

Фото: Alex Garland for ISB

інституту перспективних досліджень і першим виконавчим директором Global HIV Vaccine Enterprise — альянсу незалежних організацій з усього світу, що займаються прискоренням розроблення профілактичної вакцини проти вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

У 1994 р. Мері Бранкоу приєдналася до новаторського стартапу з біотехнологій Darwin Molecular Corporation у Ботхеллі (штат Вашингтон), що спеціалізувався на відкритті генів і був заснований Лероем Худом (Leroy E. Hood) — відомим фахівцем з біотехнології, геноміки та імунології, який розробляв пристрої для секвенування і синтезу ДНК<sup>3</sup>. Тут Мері

<sup>3</sup> Зі спогадів С.В. Комісаренка: Лерой (Лі) Худ не став лауреатом Нобелівської премії, але по праву міг би на неї претендувати. Доля звела мене з ним у лютому 1981 р., коли я відвідував провідні імунологічні лабораторії США. У моїй програмі візитів був і біологічний факультет Каліфорнійського технологічного інституту (CalTech). Очолював цей факультет Лі Худ, уже тоді добре відомий науковій спільноті завдяки його дослідженням генів, що кодують специфічність антитіл та антиген-специфічних рецепторів лімфоцитів. Упродовж кількох днів спілкування він розповідав про свої плани створення сучасних точних і швидкодійних секвенаторів, насамперед для секвенування нуклеїнових кислот. До речі, саме тоді він заснував відому компанію «Applied Biosystems» і заклав основи сучасних секвенаторів, які пізніше уможливили реалізацію програми «Геном людини». Ми обідали у нього вдома в Пасадіні, і він буквально засипав мене різними фундаментальними й технічними ідеями,



Фред Рамсделл (Frederick Jay Ramsdell).  
Фото: Sonoma Biotherapeutics

Бранкоу познайомилася з Фредом Рамсделлом і почала з ним працювати. У 1996 р. Darwin Molecular Corporation придбала британська компанія Chiroscience, яка пізніше, у 1999 р., об'єдналася з іншою британською компанією, Celltech, під назвою Celltech Chiroscience. У 2004 р. після того, як Celltech Chiroscience придбав бельгійський виробник ліків UCB, Мері Бранкоу пішла з компанії і протягом двох років займалася консалтинговою та контрактною дослідницькою роботою, а також отримала сертифікат з технічного та наукового письма. У 2006 р. вона приєдналася до Інституту системної біології в Сієтлі як науковий журналіст у складі лабораторії доктора Алана Адерема (Alan Aderem), який з 2000 р. очолював і був співзасновником Інституту системної біології (разом з Лероєм Худом та Руюді Аеберсолдом). У 2008—2009 рр. Мері Бранкоу працювала в компанії Trubion Pharmaceuticals заступником

*хоча, як і я, за базовою освітою був медиком і лише згодом став біохіміком. За роки, що минули, Лі Худ заснував Інститут системної біології та міждисциплінарну кафедру молекулярної біотехнології, став членом всіх трьох національних академій США. Мені пощастило слухати його доповіді — одну в Швеції в 1982 р., другу — в Китаї у 2022 р., які були насичені інформацією, ідеями та відомостями про новітні технології. Серед нинішніх наукових інтересів Лі Худа — вивчення хвороби Альцгеймера, раку, проблеми загального здоров'я. Блискучий вчений, абсолютно точно достойний бути нобеліантом! Але...*

директора з управління програмами, перш ніж повернутися до Інституту системної біології на посаду керівника програми з генетики в лабораторії Худа, яку вона обіймає й донині.

З 2009 р. Мері Бранкоу брала участь у проєктах з сімейної геноміки, дослідження біомаркерів сепсису, хвороби Лайма і забезпечення так званого наукового благополуччя. Вона є співавтором кількох патентів, що стосуються, зокрема, методів підвищення мінералізації кісток та виявлення геномних делецій (генетичних змін, за яких з ДНК організму випадає частина геному).

Зараз Мері Бранкоу живе в Сієтлі зі своїм чоловіком Россом Колкугоуном, подружжя має двох дорослих доньок<sup>4</sup>.

64-річний професор **Фред Рамсделл** є директором з досліджень Інституту імунотерапії раку Паркера і науковим радником компанії Sonoma Biotherapeutics у Сан-Франциско (штат Каліфорнія, США). Він народився 4 грудня 1960 р. в Елмгерсті (штат Іллінойс). Після закінчення середньої школи навчався в коледжі Футхілл, оскільки його сім'я не могла оплатити чотирирічну освіту в університеті. Після закінчення коледжу перевівся до Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, де у 1983 р. отримав ступінь бакалавра з біохімії та клітинної біології. Згодом, у 1987 р., Фред Рамсделл здобув ступінь доктора філософії з мікробіології та імунології в Каліфорнійському університеті в Лос-Анджелесі. Свою дисертаційну роботу, присвячену одержанню лімфокін-активованих клітин-кілерів з людських тимоцитів, він виконував під керівництвом професора Сідні Голуба (Sidney Golub), який обіймав високі адміністративні посади в університеті, а зараз розробляє в Каліфорнійському університеті в Ірвайні етичні норми використання стовбурових клітин людини в наукових дослідженнях і клінічних випробуваннях.

Після закінчення навчання Фред Рамсделл працював постдокторантом у Національному інституті охорони здоров'я, потім приєднав-

<sup>4</sup> Mary E. Brunkow. Wikipedia.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Mary\\_E.\\_Brunkow](https://en.wikipedia.org/wiki/Mary_E._Brunkow)

ся до біофармацевтичної компанії Immunex, де зосередився на дослідженні активації й толерантності Т-клітин. У 1994 р. він перейшов у біотехнологічну компанію Darwin Molecular Corporation у Ботхеллі, де заснував програму з імунології і працював разом з Мері Бранкоу. У 2004 р. Фред Рамсделл покинув компанію (як і Бранкоу) та приєднався до ZymoGenetics, де очолив дослідження нових протеїнів з потенційною регуляторною активністю в лімфоїдних клітинах. У 2008 р. почав працювати в найбільшій за розміром ринкової капіталізації компанії Євросоюзу — датській фармацевтичній компанії Novo Nordisk, допоміг компанії створити Центр дослідження запалення в Сіетлі, а також став керівником групи імунобіології. Пізніше він обіймав посаду віцепрезидента біотерапевтичної компанії aTyr Pharma в Сан-Дієго, а згодом приєднався до Інституту імунотерапії раку Паркера в Сан-Франциско, де з 2016 р. обіймає посаду директора з досліджень. Крім того, у 2019 р. він став співзасновником компанії Sonoma Biotherapeutics у Сан-Франциско (разом з Джеффрі Блустоуном, Цичжі Тангом та Олександром Руденським) і зараз є головним науковим співробітником, а також головою науково-консультативної ради компанії.

У 2017 р. Фред Рамсделл спільно з Сімоном Сакагуті і Олександром Руденським отримав премію Краффорда в галузі досліджень щодо лікування поліартриту від Королівської шведської академії наук за «відкриття регуляторних Т-клітин, що протидіють шкідливим імунним реакціям при артриті та інших автоімунних захворюваннях».

Фред Рамсделл намагається якомога більше часу проводити у гірських походах подалі від цивілізації та цифрових гаджетів, де його неодмінно супроводжує дружина Лаура О'Нейл<sup>5</sup>.

74-річний професор імунології **Сімон Сакагуті** працює в Науково-дослідному центрі Immunology Frontier при Осацькому університеті. Він народився 19 січня 1951 р. у с. Біва (зараз м. Нагахама) поблизу Кіото в префекту-



Сімон Сакагуті (Shimon Sakaguchi).

Фото: Akira Fujikawa

рі Сіга (Японія). Мати Сімона походила із сім'ї медиків, померла в січні 2024 р. у віці 104 роки. Батько був ветераном війни, директором місцевої школи. Старший на два роки брат Ісаку все життя працював шкільним учителем. Сімон виріс в оточенні природи, часто їздив на велосипеді до озера Бівако та гори Ібукі. Завдяки домашній бібліотеці він ще в дитинстві захопився філософією й мистецтвом. Однак батько заохочував синів займатися наукою, оскільки вважав, що студентів природничих факультетів рідше призивають на військову службу. Зацікавленість Сімона Сакагуті медициною виникла у спілкуванні з лікарями — колегами матері та після ознайомлення з книгою австрійського психіатра Віктора Франкла «Людина в пошуках сенсу: вступ до логотерапії», в якій той описує свій досвід виживання в нацистських концтаборах і представляє основи своєї терапевтичної теорії. Зрештою, це спонукало Сакагуті вступити на медичний факультет Кіотського університету, де, вивчаючи імунологію, він уперше звернув увагу на дивовижне протиріччя: імунна система, як з'ясувалося, може не лише захищати людський організм, а й атакувати його.

Успішно завершивши навчання, у 1976 р. Сімон Сакагуті здобув ступінь доктора медицини, вступив до аспірантури і згодом приєднався до лабораторії Ясутомі Нісідзуки (Yasutomi Nishizuka) в Науково-дослідному інституті

<sup>5</sup> Fred Ramsdell. Wikipedia.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Fred\\_Ramsdell](https://en.wikipedia.org/wiki/Fred_Ramsdell)

онкологічного центру Аїті. У 1983 р. він здобув ступінь доктора філософії у Кіотському університеті. У 1983—1987 рр. молодий вчений проводив постдокторські дослідження у США в Університеті Джонса Гопкінса в Балтиморі (штат Меріленд) та Стенфордському університеті (штат Каліфорнія), пізніше працював доцентом кафедри імунології в Науково-дослідному інституті Скріппс у Сан-Дієго (штат Каліфорнія). У 1991 р. Сімон Сакагуті повернувся до Японії в Інститут фізико-хімічних досліджень (Riken) на посаду дослідника Японського агентства з питань науки і технологій, а потім став керівником кафедри імунопатології в Токійському інституті геронтології. З 1998 по 2011 р. Сакагуті обіймав посаду професора і завідувача кафедри експериментальної патології, а у 2007—2011 рр. — директора Інституту передових медичних наук Кіотського університету. В 2011 р. його лабораторію було переведено до Центру досліджень Immunology Frontier Осацького університету, де Сакагуті працює й дотепер.

Крім того, Сімон Сакагуті був науковим консультантом біотехнологічної компанії Coxa Therapeutics у Г'юстоні (штат Техас), яка займається клінічними випробуваннями запатентованих методів лікування системного запалення та нейрозапалення з використанням регуляторних Т-лімфоцитів. У 2016 р. Сакагуті заснував власну компанію RegCell Inc. з розроблення нових підходів до клітинної терапії аутоімунних захворювань і трансплантацій з використанням епігенетично перепрограмованих регуляторних Т-лімфоцитів. Цього року базу компанії було перенесено до США через труднощі з отриманням фінансування в Японії, оскільки як приватні, так і державні інвестиції в цій країні є короткостроковими та обмеженими за обсягом порівняно з Європою, Сполученими Штатами чи Китаєм. Цікаво, що фінансування імунологічних досліджень в Японії становить лише третину цього показника в Німеччині, яка має приблизно такий самий розмір ВВП.

В Онкологічному центрі Аїті Сімон Сакагуті познайомився зі своєю майбутньою дружи-

ною — студенткою Норіко, яка за освітою дерматолог і працює зараз запрошеним науковим співробітником в Осацькому університеті та є членом команди Сакагуті. Зі слів Норіко, Сімон не любить користуватися мобільним телефоном, через що з ним буває складно зв'язатися.

Сімон Сакагуті є іноземним членом Національної академії наук США (з 2012). Він також має звання особи з культурними заслугами (Person of Cultural Merit) (2017) і тричі входив до рейтингу Asian Scientist — 100 (2016, 2018, 2021).

За наукові досягнення Сімона Сакагуті відзначено премією Вільяма Б. Колі (2004); премією Кейо в галузі медичних наук (2008); японською медаллю Пошани з пурпуровою стрічкою (2009); премією Асахі (2011); культурною премією Чунічі (2015); міжнародною премією канадського Фонду Гайрднера (2015); премією Крафорда (2017); премією Андо Момотофуку (2017); японським орденом Культури (2019); премією Пауля Ерліха та Людвіга Дармштедтера (2020); премією Роберта Коха (2020) та Дебреценською премією з молекулярної медицини (2023)<sup>6</sup>.

Однак повернімося до відкриття механізму периферичної толерантності та ролі регуляторних Т-лімфоцитів у його реалізації, яке зробили Мері Бранкоу, Фред Рамсделл і Сімон Сакагуті — нобелівські лауреати з фізіології або медицини 2025 р. Що таке периферична толерантність? Як регуляторні Т-лімфоцити запобігають атакам імунної системи на власний організм? І чи можна використати ці відкриття для того, щоб керувати імунною системою з метою лікування різноманітних захворювань людини?

Імунна система є унікальним винаходом еволюції, оскільки вона здатна знешкоджувати чужорідні агенти, що проникли в організм, зокрема бактерії, віруси, паразити та грибки, а також змінені власні структури, наприклад мутовані клітини, які стали пухлинними. Без виконання цієї функції життя вищих організмів було б неможливим. Тривалий час вчені не

<sup>6</sup> Shimon Sakaguchi. Wikipedia.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Shimon\\_Sakaguchi](https://en.wikipedia.org/wiki/Shimon_Sakaguchi)

могли зрозуміти, як імунна система відрізняє «своє» від «чужого», адже «своє» складається з тих самих органічних речовин (протеїнів, жирів і вуглеводів), що й «чуже». Більше того, часто інфекційні агенти застосовують молекулярну мімікрію (маскування), щоб бути максимально подібними в хімічному плані до структур організму й обманути імунну систему. Ще однією загадкою було, чому під час вагітності імунна система не атакує плід, який містить чужорідні для організму матері сполуки, успадковані дитиною від батька.

Явище, коли імунна система не реагує на певний антиген (молекулу, структурні елементи якої можна розпізнати), назвали імунною толерантністю. Порушення цієї толерантності до антигенів плоду під час вагітності призводить до безпліддя, а порушення толерантності до власних антигенів спричиняє тяжкі автоімунні захворювання (такі як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, діабет I типу тощо), за яких імунна система атакує клітини власного організму, що викликає сильне запалення. Зрозуміло, що з'ясування молекулярних механізмів імунної толерантності відкриває шлях до керування роботою імунної системи і можливості для лікування численних захворювань людини і тварин.

Уперше термін «толорантність» використав Рей Оуен (Ray D. Owen) у 1945 р. в описі експерименту з переливанням крові між телятами-близнюками з різними групами крові (які мали спільний плацентарний кровообіг і розвинули химеризм), у результаті чого було встановлено, що в цих телят не виробляються антитіла до чужорідних антигенів групи крові один одного [1]. Подібні результати отримали також чехословацький вчений Мілан Гаšek (Milan Hašek), вивчаючи яйця зі з'єднаними судинними системами курячих ембріонів [2], а також Пітер Медавар (Peter B. Medawar) і Руперт Біллінгем (Rupert E. Billingham), які під час ембріонального розвитку переносили клітини плодів різних ліній мишей з одного плода в інший і виявили згодом у цих мишей відсутність відторгнення чужорідних шкірних трансплантатів [3]. Отримані результати утвердили ідею про те, що то-

лерантність є набутим станом, який формується під час розвитку імунної системи шляхом впливу антигенів у її безпосередньому оточенні. Цю ідею було покладено в основу сформульованої Френком Бернетом (Frank M. Burnet) гіпотези клонального відбору, яка постулювала, що кожний лімфоцит має на поверхні специфічний антигенний рецептор, який може активувати зрілі лімфоцити, якщо зв'яжеться з чужорідним антигеном, але він також може призвести до клональної делеції (загибелі специфічних лімфоцитів), які розпізнають будь-який власний антиген під час розвитку [4, 5]. У 1960 р. за відкриття набутої імунної толорантності Френк Бернет і Пітер Медавар отримали Нобелівську премію з фізіології або медицини.

Експериментальне обґрунтування клонально-селекційної теорії Бернета відбулося набагато пізніше, коли було створено інструменти для спостереження за клонами лімфоцитів під час їхнього розвитку в центральних органах імунної системи — кістковому мозку (для В-лімфоцитів) та тимусі (для Т-лімфоцитів). До речі, функцію тимуса (або виличкової залози, що розташована за грудиною) з'ясував у 1961 р. Жак Міллер (Jacques Miller), коли він експериментально показав, що видалення цього органу у новонароджених мишей призводить до тяжкого імунодефіциту та відсутності специфічних субпопуляцій лімфоцитів [6]. І лише наприкінці 1980-х років Філіппа Маррак (Philippa Marrack) і Джон Капплер (John Kappler) експериментально довели, що автореактивні Т-лімфоцити знищуються шляхом негативного відбору в тимусі [7]. Як відбувається цей процес на молекулярному рівні, вдалося з'ясувати через 10 років завдяки дослідженням груп Ліни Пелтонен (Leena Peltonen) і Нобуйосі Сімізу (Nobuyoshi Shimizu), які у 1997 р. відповідно ідентифікували та клонували ген автоімунного регулятора (AIRE), вивчаючи рідкісне захворювання — автоімунний поліендокринний синдром I типу (APS-1), а також завдяки дослідженням команди Діани Матіс (Diane Mathis), яка розкрила механізм дії транскрипційного фактора AIRE [8]. Виявилося, що AIRE активує у клітинах медулярного епітелію ти-

муса експресію основних тканинспецифічних антигенів з інших частин тіла для перевірки новоутворених Т-лімфоцитів на автореактивність. Якщо Т-лімфоцити зв'язуються з цими антигенами, вони гинуть унаслідок апоптозу, а якщо не реагують на власні антигени організму, то без перешкод виходять з тимуса в кровообіг. Протягом багатьох років вважали, що відкритий механізм толерантності є єдиним механізмом, який запобігає реакції Т-лімфоцитів проти власних тканин організму [9].

Остаточне з'ясування того, чому імунна система не розпізнає «своє» як «чуже», було неможливим без відповіді на питання: як вона розпізнає «чуже». Значного прогресу у дослідженні цього питання було досягнуто у 1980-х роках. Тоді вже було відомо, що лімфоцити, які відповідають за формування імунітету, розпізнають антиген за допомогою «антигенних» рецепторів: TCR — Т-клітинного рецептора для Т-лімфоцитів і BCR — В-клітинного рецептора для В-лімфоцитів. Але як вдається досягти величезного різноманіття цих рецепторів, щоб розпізнати будь-яку потенційну чужорідну структуру (так звану «антигенну детермінанту»), з якою ми можемо зіткнутися протягом життя? Адже геном людини нібито не здатний вмістити таку величезну кількість варіантів антигенних рецепторів. Знайти рішення цієї головоломки вдалося японському вченому Сусуму Тонегаві (Susumu Tonegawa), який отримав за своє відкриття Нобелівську премію з фізіології або медицини 1987 р. Він показав, що існує три набори генів (V, D і J), які комбінуються один з одним під час формування В-лімфоцита, утворюючи унікальні послідовності VDJ для двох важких ланцюгів і VJ — для двох легких ланцюгів, з яких складається BCR [10]. Рік потім аналогічні V, D та J локуси ідентифікували для TCR наукові групи Марка Девіса (Mark M. Davis) [11] і Така Мака (Tak Wah Mak) [12], причому комбінація генів VJ була необхідною для утворення  $\alpha$ -ланцюга, а VDJ — для  $\beta$ -ланцюга TCR. Слід зауважити, що крім  $\alpha\beta$ -TCR, характерного для більшості Т-лімфоцитів, існують  $\gamma\delta$ -TCR, які утворюються аналогічним комбінуванням генів.

Другим важливим відкриттям стало з'ясування ролі молекул головного комплексу гістосумісності (МНС) у розпізнаванні антигенів імунними клітинами. МНС відкрили Джордж Снелл (George D. Snell) у мишей в 1948 р. і Жан Доссе (Jean Dausset) у людини (як HLA) в 1958 р. завдяки здатності цих молекул викликати відторгнення чужорідного трансплантата [9]. Пізніше, в середині 1970-х років, Пітер Догерті (Peter C. Doherty) та Рольф Цинкернагель (Rolf M. Zinkernagel) продемонстрували, що Т-лімфоцити реагують на віруси лише в контексті молекул МНС, що називають рестрикцією МНС [13]. Це явище пояснювалося тим, що антигенні рецептори TCR розпізнавали антиген лише у вигляді коротких фрагментів, представлених на поверхні клітини в комплексі з молекулами МНС. Обидва відкриття було удостоєно Нобелівської премії з фізіології або медицини, яку Снелл, Доссе і Барух Бенасераф (Baruj Benacerraf) отримали у 1980 р., а Догерті та Цинкернагель — у 1996 р.

Існування складної системи розпізнавання, в якій задіяно величезне різноманіття антигенних рецепторів, що розпізнають крихітні антигенні пептиди в комплексі з МНС, відкрило розуміння того, що помилкове розпізнавання власних антигенів, яке призводить до аутоімунних захворювань, є своєрідною платнею за можливість розпізнавання будь-яких чужорідних антигенів і що має бути багаторівневий захист від подібних помилок. До того ж почали з'являтися свідчення того, що іноді автореактивні Т-клітини уникають загибелі в тимусі і все ж потрапляють у кровообіг. Це спонукало дослідників припустити існування додаткових механізмів стримування таких клітин, які б діяли за межами центральних органів імунної системи, на периферії організму. Відтоді стали розрізняти імунну толерантність центральну і периферичну.

З'ясовуючи механізми периферичної імунної толерантності, вчені припускали, що вони можуть бути пов'язані з такими структурами:

1) коstimуляторними молекулами на поверхні клітин, взаємодія між якими є необхідною для активації Т-лімфоцитів;

2) дендритними клітинами, що активують наївні Т-клітини;

3) регуляторними В-лімфоцитами, які за допомогою цитокінів пригнічують імунну відповідь;

4) регуляторними Т-лімфоцитами, які можуть пригнічувати активацію інших Т-лімфоцитів.

Активні дослідження за першими трьома напрямками дали змогу отримати докази існування таких механізмів периферичної імунної толерантності.

По-перше, Марк Дженкінс (Marc K. Jenkins) та Рон Шварц (Ronald H. Schwartz) продемонстрували важливість коstimуляції, за відсутності якої взаємодія Т-клітинного рецептора з антигеном призводить до анергії (нечутливості) Т-лімфоцитів. Згодом, у 1990 р., було відкрито кілька таких коstimуляторних молекул: CD28 на Т-клітинах — в лабораторіях Крейга Томпсона (Craig B. Thompson) та Джеймса Еллісона (James P. Allison), а також CD80 або CD86 на антигенпрезентуючих клітинах — в лабораторії Джефрі Ледбеттера (Jeffrey A. Ledbetter). До речі, у 2018 р. Джеймс Еллісон удостоєно Нобелівської премії з фізіології або медицини за відкриття того, що антитіла проти інгібіторної коstimуляторної молекули CTLA4 (CD152), яка також зв'язується з CD80 та CD86, можуть активувати відповідь Т-лімфоцитів проти пухлин.

По-друге, Ральф Стейнман (Ralph M. Steinman) відкрив толерогенні дендритні клітини та дослідив, за яких умов вони індукують толерантність Т-лімфоцитів. У 2011 р. він отримав Нобелівську премію з фізіології або медицини за відкриття дендритних клітин та вивчення їхньої ролі для набутого імунітету.

По-третє, група Ентоні Бастена (Antony Basten) продемонструвала можливість клональної анергії В-клітин миші. Було також описано регуляторні В-клітини, які продукують ІЛ-10, цитокінів, який є важливим для пригнічення імунної відповіді [9].

На питання, чи може якась популяція Т-лімфоцитів пригнічувати активацію інших Т-лімфоцитів, тривалий час не було однозначної відповіді. Історія досліджень цього питання скла-

далася доволі драматично, і саме за відкриття механізмів периферичної імунної толерантності за участі регуляторних Т-лімфоцитів Мері Бранкоу, Фред Рамсделл і Сімон Сакагуті отримали Нобелівську премію з фізіології або медицини 2025 р. Що ж передувало цьому відкриттю?

У 1970 р. Річард Гершон (Richard K. Gershon) і Кента Кондо (Kenta Kondo) показали, що певні популяції Т-клітин можуть пригнічувати імунну відповідь [14]. Так виникла гіпотеза про існування Т-клітин-«супресорів», які нібито належать до CD8<sup>+</sup> Т-клітин, а їхні функціонально важливі детермінанти кодується у мишей локусом I-J. Існування Т-супресорів було підтверджено також результатами експериментів з новонародженими лабораторними тваринами, в яких було видалено тимус. Так, Ясуакі Нісізука (Yasuaki Nishizuka) і Теруїо Сакакура (Teruio Sakakura) показали, що у таких мишей спонтанно розвиваються ознаки автоімунних захворювань (недостатність яєчників, гастрит і тиреоїдит) [15]. У 1973 р. Вільям Дж. Пенхейл (William J. Penhale) підтвердив ці результати, спостерігаючи в аналогічному експерименті розвиток у щурів автоантитіл до щитоподібної залози, а через три роки продемонстрував, що автоімунному тиреоїдиту можна запобігти, якщо лімфоцити здорових тварин вводили тимектомованим щурам [16]. У 1982 р. лабораторія Ясутомі Нісідзуки в Науково-дослідному інституті онкологічного центру Аїті, до якої приєднався Сімон Сакагуті після закінчення Кіотського університету, в експериментах на мишах підтвердила результати Пенхейла про те, що автоімунний процес можна скасувати перенесенням певної фракції імунних клітин, які характеризувалися експресією поверхневого маркера CD5 (Lyt-1) та низьким рівнем CD45RB [17].

Слід зазначити, що у ті часи було складно досліджувати окремі субпопуляції Т-лімфоцитів, оскільки не було специфічних маркерів і ефективних методів ідентифікації клітин. З розвитком технологій секвенування генів стало зрозуміло, що локусу I-J не існує. Тому існування супресорних Т-клітин почали ставити під сумнів, а згодом дослідження в цьому напрямі припинилися на десятиліття.

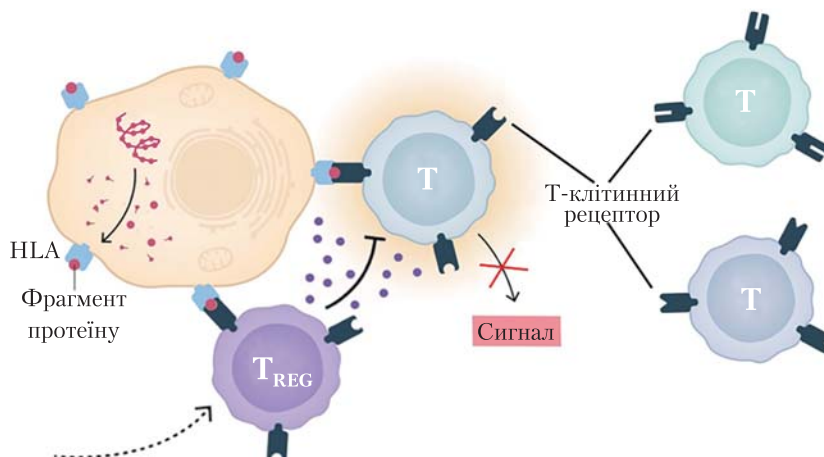
У світі залишилося лише кілька ентузіастів, які продовжили шукати субпопуляцію Т-супресорів. Серед них були Ніколь Ле Дуарен (Nicole M. Le Douarin), Фіона Поурі (Fiona Powrie) та Сімон Сакагуті. Ніколь Ле Дуарен у своїх експериментах на ембріонах курчат, яким пересаджували бруньки крил перепілок, показала, що крила не відторгалися, якщо було також пересаджено і прототимус. Це означало, що в тимусі утворювалися Т-клітини, які підтримували толерантність на периферії. Фіона Поурі та Сімон Сакагуті, використовуючи новий інструмент — моноклональні антитіла проти різних антигенів клітинної поверхні, незалежно один від одного виділили популяцію CD4+Т-лімфоцитів, що рятувала мишей з видаленим тимусом від автоімунних захворювань [18, 19]. Сімон Сакагуті зробив це пізніше, але на відміну від Поурі, правильно визначив, що ці клітини експресували поверхневий маркер CD25 (альфа-ланцюг рецептора IL-2). Невдовзі його результати підтвердила лабораторія Ітана Шевача (Ethan Shevach) в Національному інституті охорони здоров'я. Цікаво, що австралійські дослідники Брюс Холл (Bruce Hall) і Сьюзен Дорш (Susan Dorsch) раніше за Сакагуті описали субпопуляцію CD4+CD25+Т-клітин [20] з інгібіторною функцією у мишей-реципієнтів серцевих алотрансплантатів, яким вводили циклоsporин А, але вони не досліджували, чи відігравали ідентифіковані ними клітини певну роль у формуванні толерантності до свого організму за нормальних фізіологічних умов (без лікування). У 2000 р. Сакагуті офіційно назвав визначену субпопуляцію «Treg-клітинами» [21] та ідентифікував CTLA-4 як додатковий маркер цих клітин (одночасно з групою Поурі) [22].

Однак визначені клітинні маркери траплялися й на інших субпопуляціях клітин, зокрема, CD25 присутній на звичайних активованих Т-лімфоцитах, що не дозволяло чітко ідентифікувати субпопуляцію регуляторних Т-клітин.

Вирішити проблему допомогли американські дослідники Мері Бранкоу та Фред Рамсделл, які тоді працювали у компанії Celltech Chiroscience Inc., що розробляла ліки проти

автоімунних захворювань. Історія їхнього відкриття розпочалася ще у 1940-х роках, коли в рамках Манхеттенського проєкту в Національній лабораторії Оук-Ридж Міністерства енергетики в Теннессі під керівництвом Вільяма Рассела (William L. Russell) вчені вивчали вплив ядерної зброї на живі організми. Для цього у 1949 р. автомобіль, завантажений лабораторними мишами, було відправлено до Нью-Мексико для проведення безпосереднього дослідження впливу іонізуючого випромінювання на мишей під час ядерного випробування. Одним із випадкових результатів цих дослідів була спонтанна мутація у миші, яка через зовнішній вигляд отримала назву *scurfy* («вкрита лупою»). У самців мишей цієї лінії розвивалися мультисистемні порушення, які призводили до смерті через три тижні після народження, тоді як самки залишалися неураженими. Отже, було зрозуміло, що мутація, відповідальна за розвиток порушень, знаходиться в Х-хромосомі. Лінія мишей *scurfy* не викликала тоді особливої цікавості і була охарактеризована лише в 1991 р. Вірджинією Годфрі (Virginia L. Godfrey), яка разом з колегами описала характерні патологічні ознаки, зокрема проникнення лімфоїдних та мієлоїдних клітин у численні органи та виражену автоімунну патологію. Ці миші зовні нагадували тварин, які не експресують важливий регуляторний протеїн CTLA4 Т-лімфоцитів. Саме тому кілька груп вчених, зокрема й Мері Бранкоу і Фред Рамсделл, вирішили картувати та клонувати ген, що відповідає за мутацію мишей *scurfy*. Вони провели кропітку роботу з пошуку цієї мутації серед приблизно 170 млн пар основ, що складають Х-хромосому миші. Причому ці досліді з мишами вони робили в переобладнаній комірчині для прибирання, оскільки приміщення для тварин ще не було побудовано. Поступово зону картування в Х-хромосомі вдалося звузити до 20 генів, 9 з яких були абсолютно новими послідовностями, невідомими раніше. Секвенування генів проводили по черзі, а їх послідовності порівнювали з відповідними генами людини та семи інших ліній мишей. Лише на останньому етапі вдалося отримати результат.

Механізм периферичної толерантності за участі регуляторних Т-лімфоцитів (Treg), які блокують передачу сигналу від Т-лімфоцитів (Т), що розпізнали власний антиген, іншим клітинам імунної системи (адаптовано з Nobel Committee for Physiology or Medicine. III. Mattias Karlén)



А саме: двадцятий ген містив вставку з двох пар основ, яка призводила до утворення передчасного стоп-кодона. На той час цього гена не було в базах даних, але він виявився подібним до генів, що кодують протеїни з ДНК-зв'язувальним доменом forkhead box. Тому йому дали назву Forkhead box P3 (Foxp3). Для отримання незаперечних доказів, що мутація в гені Foxp3 спричиняє автоімунні проблеми мишей scurfy, вчені провели серію генетичних експериментів, у яких мишей scurfy схрещували з п'ятьма трансгенними лініями мишей, які несли різну кількість копій повноцінного гена Foxp3. Усі новонароджені миші з мутацією scurfy були нормальними та життєздатними, оскільки мали також нормальний ген Foxp3, який рятував самців мишей цієї лінії від автоімунних уражень [23].

Того самого року Бранкоу і Рамсделл у співпраці з Гансом Оксом (Hans D. Ochs) з кафедри педіатрії Вашингтонського університету в Сіетлі та Робертом Вайлдіном (Robert S. Wildin) з Орегонського університету медичних наук у Портленді показали, що мутації в людському аналогу гена мишей Foxp3 спричиняють рідкісне спадкове автоімунне захворювання людини, відоме як синдром XLAAD (пізніше перейменований на синдром IPEX), який є смертельним для хлопчиків, якщо їм не проводять трансплантацію стовбурових клітин [24], і що цей синдром є людською версією автоімунного синдрому мишей scurfy [25]. Відомо, що роком

раніше подібні дослідження провела команда Талала Чатілі (Talal A. Chatila) з Медичної школи Вашингтонського університету в Сент-Луїсі, які також вивчали пацієнтів з IPEX/XLAAD і зосередилися на генах двох транскрипційних факторів Tcfe3 і JM2 (Foxp3), в останньому з яких було ідентифіковано вставку [26]. Однак не було експериментально доведено, що саме мутація в гені Foxp3 спричиняє розвиток цього автоімунного захворювання.

У 2003 р. три групи вчених одночасно склали цей пазл, поєднавши здобутки Мері Бранкоу і Фреда Рамсделла з результатами, отриманими Сімоном Сакагуті. По перше, команда Сакагуті продемонструвала, що Foxp3 селективно експресується в CD4+CD25+Т-лімфоцитах і що перенесення гена Foxp3 перетворює звичайні CD4+Т-клітини на Treg-клітини [27]. По друге, група Рамсделла показала, що у мишей scurfy відсутні Treg-клітини, а у мишей з надмірною експресією Foxp3 їхня кількість підвищена [28]. По третє, Олександр Руденський, співробітник Медичного інституту Говарда Г'юза та Вашингтонського університету, показав, що одержані ним трансгенні миші з дефіцитом Foxp3 за своїм зовнішнім виглядом дуже нагадують мишей scurfy [29]. У 2007 р. він отримав трансгенних мишей, які експресували рецептор до дифтерійного токсину (proHB-EGF), злитий із зеленим флуоресцентним протеїном (GFP), під контролем локусу Foxp3. Введення таким мишам дифтерійного токсину знищило

Treg-клітини, що експресували Foxp3, і призвело до швидкого початку фатального лімфопроліферативного захворювання [30]. Цей експеримент елегантно довів важливість Treg-клітин для підтримання імунного гомеостазу протягом усього життя.

Отже, було повністю доведено, що відсутність регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) або мутації в одному локусі їхнього гена Foxp3 призводять до порушення периферичної імунної толерантності та спричиняють фатальні аутоімунні порушення як у миші, так і у людини. Стало зрозумілим, що відкрито новий фундаментальний механізм підтримання імунної толерантності до власних антигенів зокрема й гомеостазу організму загалом (див. рис.), що дає нові можливості для розроблення підходів до маніпулювання імунною системою залежно від конкретних клінічних цілей і потреб.

Вплив цих відкриттів на наукову спільноту був величезним: регуляторні Т-клітини перетворилися з нішевої галузі, яку не схвалювали, на основу для всіх уявлень про те, як працює імунна система. Відбулося експоненційне зростання кількості статей, присвячених дослідженню функціонування регуляторних Т-клітин та їх зв'язку з різними захворюваннями.

Результатом 20 років інтенсивних досліджень стала безліч накопичених фактичних даних, що стосувалися біології та генетики регуляторних Т-лімфоцитів (Treg). Однак вичерпної відповіді на питання щодо молекулярного механізму дії та ролі Foxp3 у функціонуванні цих клітин так і не було отримано, оскільки система регулювання імунної системи за допомогою Treg-клітин виявилася доволі складною. Зокрема, з'ясували, що Foxp3 є фактором транскрипції, який контролює експресію великого набору генів (приблизно 700), і з ним взаємодіють понад 360 протеїнів. Також стало відомо, що Treg-клітини застосовують з десяток різних способів пригнічення імунної відповіді, серед яких можна виокремити п'ять основних:

1) виділення імуносупресивних цитокінів IL-10, TGFβ та IL-35. Крім того, хемокіни CCL3 та CCL4 є хемоатрактантами, які приваблюють клітини-мішені до Treg-клітин;

2) цитоліз (руйнування) клітин за допомогою гранзимів А та В і перфोरину. Молекули перфोरину прикріплюються до мембрани клітини-мішені, полімеризуються й утворюють пори, через які в клітину проникають гранзими — ферменти, які викликають запрограмовану загибель клітини, тобто апоптоз;

3) порушення метаболізму клітини, що включає різні механізми, зокрема конкуренцію за IL-2 завдяки наявності у Treg-клітин CD25 (α-ланцюга рецептора до IL-2), що призводить до дефіциту цього інтерлейкіну в середовищі і сприяє апоптозу клітин-мішеней;

4) модуляція дозрівання або функції дендритних клітин завдяки контакту з ними регуляторних молекул на поверхні Treg-клітин. Наприклад, інгібіторна молекула CTLA4 (CD152) на Treg-клітині взаємодіє з CD80/CD86 на дендритній клітині, пригнічуючи здатність останньої активувати Т-лімфоцити;

5) секреція Treg-клітинами позаклітинних везикул (EV), які містять біоактивні молекули (IL-35, CTLA-4), мікроРНК тощо і здатні проникати в клітини-мішені, впливаючи на проліферацію, синтез інтерлейкінів та інші важливі процеси [31].

З'ясовано, що є різні типи регуляторних Т-лімфоцитів:

1) tTregs (тимічні), що розвиваються в тимусі, стабільно експресують Foxp3 і переважно виконують функцію забезпечення толерантності до аутоантигенів;

2) pTregs (периферичні), що розвиваються після стимуляції антигеном наївних Т-клітин у периферичних лімфоїдних тканинах (наприклад, пов'язаних з кишечником); вони передусім беруть участь у запобіганні запаленню в присутності зовнішніх антигенів;

3) iTregs (індуковані), які одержують штучно шляхом стимулювання *in vitro* звичайних CD4+Т-клітин антитілами проти CD3 у присутності цитокінів IL-2 та TGFβ і які націлені на чужорідні антигени або на змінені власні антигени (наприклад, неоантигени пухлин).

Останні дві групи характеризуються нестабільною експресією Foxp3. У своїх нещодавніх дослідженнях команда Сімона Сакагуті ви-

значила некодувальні генетичні елементи, які контролюють експресію Foxp3, впливаючи на розвиток і підтримку Treg-клітин, а також репресорні комплекси, що пригнічують експресію Foxp3 і на які можна впливати для підвищення продукції iTreg з метою їх використання у клінічних дослідженнях [32].

Складність дослідження регуляторних Т-лімфоцитів зумовлена також їхньою неоднорідністю та пластичністю: різні субпопуляції Treg-клітин різняться за своїм походженням, поверхневими маркерами і спектром молекулярних механізмів, які вони використовують для імуносупресії. За певних умов (зокрема, під впливом цитокінів) одні субпопуляції можуть перетворюватися на інші або ставати схожими на певні різновиди Т-клітин. Саме тому неможливо знайти універсальний маркер для всіх типів Treg-клітин. Хоча останнім часом на роль такого маркера претендує область деметилування TSDR у гені Foxp3. Прикладом вузько-спеціалізованої субпопуляції Treg-клітин є RORγt+ Treg-клітини, які контролюють імунну відповідь у кишечнику та експресують маркери RORγt і CD196 (CCR6) на додаток до Foxp3 і CD25. Утворення цих клітин індуюють коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), які продукує кишкова мікробіота. RORγt+ Treg-клітини здатні інгібувати продукцію IL-17 клітинами Th17, пригнічуючи тим самим прозапальну реакцію, а також продукувати супресивний IL-10. Вони відіграють головну роль у формуванні толерантності до антигенів у просвіті кишечника (зокрема, антигенів мікробіоти), а також у профілактиці харчової алергії<sup>7</sup>.

Незважаючи на те, що регуляторні Т-лімфоцити становлять близько 1—2 % усіх Т-лімфоцитів, вони впливають на широкий спектр процесів: від підтримання толерантності до власних антигенів і запобігання автоімунітету до запобігання відторгненню плода під час вагітності, контролю хронічного запалення та стримування надмірної активності імунних реакцій при інфекційних захворюваннях [33]. Тому зараз розробляють численні стратегії мо-

дуляції активності Treg-клітин, які мають значний терапевтичний потенціал. Оскільки при деяких автоімунних захворюваннях у крові пацієнтів міститься надто мало регуляторних Т-клітин або вони неналежно функціонують, провідні фармацевтичні компанії фінансують розроблення терапевтичних підходів, спрямованих на вироблення цих клітин або на їх доставку до місця запалення. Зокрема, зараз проходять клінічні випробування розробки компанії Eli Lilly для лікування діабету I типу, автоімунного гепатиту та реакції «трансплантат проти господаря». Минулого року компанія Sonoma Biotherapeutics розпочала два клінічні випробування, в яких тестують препарати регуляторних CAR-T-клітин, одержаних з використанням власних регуляторних Т-клітин учасників, для лікування ревматоїдного артриту [34]. Компанії, що беруть участь у клінічних випробуваннях, як правило, фінансуються відомими фармацевтичними гігантами, наприклад, Sonoma Biotherapeutics підтримується американським виробником ліків Regeneron, Quell Therapeutics співпрацює з AstraZeneca, а BlueRock — з Bayer<sup>8</sup>. Наразі триває понад 200 клінічних випробувань методів використання Treg-клітин для поліпшення стану пацієнтів після трансплантації органів, для лікування таких захворювань, як бронхіальна астма, запальні захворювання кишечника, захворювання шкіри, чи лікування злоякісних пухлин.

Слід зазначити, що Treg-клітини не завжди відіграють позитивну роль у боротьбі із захворюваннями. Так, їхня активність зростає при інфікуванні ВІЛ, туберкульозі, лейшманіозі та малярії, що заважає імунній системі успішно боротися з цими хворобами. Крім того, пухлини, які виділяють хемокини і TGF-β, можуть приманювати Treg-клітини та використовувати їх для пригнічення імунних реакцій і уникнення руйнування, що є ключовим механізмом імуносупресивного мікрооточення пухлини (TME). Фактично найсильнішу захисну систему організму — імунну систему — обманом змушу-

<sup>7</sup> Regulatory T cell. Wikipedia.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Regulatory\\_T\\_cell](https://en.wikipedia.org/wiki/Regulatory_T_cell)

<sup>8</sup> American, Japanese scientists win Nobel prize in medicine for immune system discoveries. *Thomson Reuters*. 06.10.2025. <https://surl.li/cytuzg>

ють захищати свого найбільшого ворога — рак. Тому в лікуванні онкологічних захворювань використовують протилежний підхід: блокування або відключення цих клітин-«миротворців» для підсилення імунної атаки на пухлини.

Які ж терапевтичні підходи, спрямовані на Treg-клітини, досліджують і пропонують для впровадження? Для збільшення кількості Treg-клітин пацієнтам вводять низькі дози IL-2 чи агоніста рецептора IL-2 — резпегальдеслейкіну [35] або ж використовують IL-2 для стимулювання *in vitro* виділених Treg-клітин, які надалі повертають в організм пацієнта [36]. Для підвищення специфічності до Treg-клітин та подовження періоду напіввиведення використовують модифікації IL-2 (його мутантні варіанти, кон'югати з поліетиленгліколем, генетично злиті протеїни з одноланцюговими антитілами і цитокінами тощо).

Для знешкодження Treg-клітин при лікуванні пухлин випробовують сучасний аналог відомого препарату ONTAK (IL-2, злитого з дифтерійним токсином) — E7777, а також розроблений AstraZeneca антисенсовий олігонуклеотид, націлений на Foxp3 [37]. Крім того, з цією метою використовують моноклональні антитіла проти специфічного клітинного маркера Treg-клітин CCR8 [38], антитіла проти інших клітинних маркерів або інгібітори ензимів. Наприклад, антитіло проти CTLA-4 іпілімумаб схвалено для пацієнтів із запущеною меланою, а інгібітор тирозинкінази, задіяної в сигналізації TCR, дазатиніб, що пов'язаний з пригніченням Treg, використовують для лікування хронічного мієлоїдного лейкозу [39]. Водночас слід зазначити, що більшість терапевтичних стратегій, спрямованих на пухлиноінфільтруючі Treg-клітини, часто визнають невдалими в клінічній практиці, оскільки вони або не здатні достатньо зменшити імносупресію в пухлині, або призводять до автоімунних чи інших побічних ефектів.

Нове покоління розробок використовує досягнення наномедицини та синтетичної біології, спрямовані на пошук точніших способів адаптації функції Treg-клітин. Так, завдяки успіху мРНК-вакцин проти COVID-19 спостерігається вибуховий інтерес до викорис-

тання біорозкладних наноліків для впливу на Treg-клітини. Наночастинки можна навантажити або мРНК, що кодує автоантиген, або речовинами, що стимулюють Treg-клітини, кон'югованими з антитілами для їхнього адресного націлювання на певні анатомічні ділянки (таргетування) [37].

Для таргетування Treg-клітин також використовують CAR-Tregs — Treg-клітини з химерним антигенним рецептором, який містить домен цільового антитіла, здатного зв'язуватися з антигенами, специфічними для певних тканин [39]. CD19-CAR Treg-клітини можуть бути придатними для лікування автоімунних захворювань, у яких В-клітини та/або антитіла відіграють патологічну роль. Наприклад, CAR Treg-клітини, націлені на фактор VIII зсідання крові, виявилися ефективними в мишах та гуманізованих моделях гемофілії [37]. Іншим типом штучно сконструйованих Treg-клітин є TCR-Tregs — Treg-клітини з Т-клітинним антигенним рецептором, здатним розпізнавати патогенний епітоп, специфічний для певного захворювання [40]. Підхід мультиредагування зараз застосовує в медичній практиці компанія GentiBio (США) для лікування цукрового діабету I типу.

Перспективним видається також перепрограмування більш численних звичайних Т-клітин або індукованих плюрипотентних стовбурових (iPS) клітин у Treg-клітини з використанням методів редагування геному на основі CRISPR, наприклад для створення Treg-клітин з надмірною експресією Foxp3. Застосування такої клітинної терапії при трансплантації нирки від живого донора з метою мінімізації потреби в імносупресивних препаратах успішно пройшло випробування [37]. Останнім часом розвиток технології CRISPR вийшов за рамки редагування геному і тепер охоплює активацію генів, метилювання ДНК і редагування РНК. Ця технологія дозволяє точно вбудовувати антигенні рецептори та редагувати гени, що регулюють функцію Treg-клітин. Тому вчені досліджують можливість проведення епігенетичної модифікації цих клітин для того, щоб не знешкоджувати їх, а перетворювати на клітини з менш супресивними або навіть прозапальними властивостями. По-

єднання CRISPR з високопродуктивними технологіями та біоінформатикою матиме вирішальне значення для оптимізації терапії на основі Treg-клітин, і попри наявні труднощі її очікує багатонадійне майбутнє з потенціалом значного підвищення ефективності та безпеки лікування [41].

Оглядаючись на історію розвитку імунології, можна зробити висновок, що протягом останніх 30 років відбувся істотний прогрес у розумінні тонкого функціонування імунної системи завдяки опису, виділенню та дослідженню регуляторних Т-лімфоцитів, а також унаслідок визначення їхньої ролі в розвитку різноманітних захворювань та підтриманні здоров'я людей. Нобелівський комітет своїм рішенням визнав не лише наукові досягнення цього річних лауреатів, а й їхнє бачення регуляторних Т-клітин як чогось, що має складнішу і багатограннішу організацію, ніж просто вимикач або гальма. Адже Treg-клітини більшою мірою нагадують «диригента» тонко налаштованого оркестру, який забезпечує відтворення правильних нот у потрібний час і заглушає ті, що можуть спричинити хаос. Новий погляд на функціонування імунної системи та роль Treg-клітин у ній став можливим завдяки зусиллям багатьох вчених, які досі продовжують наполегливо працювати задля пошуку відповідей на численні питання щодо молекулярних механізмів роботи цих клітин. Отже, цілком можливо, що це не остання Нобелівська премія, присуджена за відкриття, пов'язані з регуляторними Т-лімфоцитами. Мабуть, з цим би погодився професор Адріан Гайдей (Adrian C. Hayday), співробітник Ко-

ролівського коледжу Лондона та Інституту Френсіса Кріка, який зазначив: «Ми справді досі не знаємо величезної кількості інформації про Treg-клітини, і можливість регулярно використовувати ці клітини та їхні властивості в клінічній практиці ще не реалізована. Однак я цілком впевнений, що це станеться»<sup>9</sup>.

Розроблені терапевтичні підходи із залученням Treg-клітин мають усі шанси з часом змінити способи запобігання та лікування широкого спектру захворювань: від автоімунних до онкологічних. Навчившись делікатно регулювати активність імунних клітин, медицина вступить у нову еру. Зараз ми вже перебуваємо на межі деактивації пухлинного щита та розкриття всієї сили нашої власної імунної системи в боротьбі проти захворювань. Недарма Джо Гандельсман (Jo E. Handelsman), директорка Вісконсинського інституту відкриттів при Університеті Вісконсин—Медісон, так прокоментувала історію вивчення Treg-клітин: «Фундаментальні дослідження — це те, з чого починаються значні практичні досягнення. Все почалося з видалення тимуса у миші. Хто б міг подумати, що це приведе до народження захопливої ідеї, яка наближує майбутнє медицини?»<sup>10</sup>.

<sup>9</sup> Davis N. Nobel prize in medicine awarded to scientists for immune system research. *The Guardian*. 06.10.2025. <https://www.theguardian.com/science/2025/oct/06/nobel-prize-medicine-awarded-scientists-immune-system-research>

<sup>10</sup> Miller K. Nobel Prizes this year offer three cheers for slow science. *The New York Times*. 09.10.2025. <https://www.nytimes.com/2025/10/09/science/nobel-prizes-science-basic-research.html>

## REFERENCES

- Owen R.D. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945. **102**(2651): 400—401. <https://doi.org/10.1126/science.102.2651.400>
- Hašek M. Parabiosis of birds during their embryonic development. *Chekhoslovatskaia Biol*. 1953. **2**(1): 29—31.
- Billingham R.E., Brent L., Medawar P.B. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature*. 1953. **172**(4379): 603—607. <https://doi.org/10.1038/172603a0>
- Burnet F.M. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge: University Press, 1959.
- Burnet F.M. The immunological significance of the thymus: an extension of the clonal selection theory of immunity. *Australas. Ann. Med*. 1962. **11**: 79—91. <https://doi.org/10.1111/imj.1962.11.2.79>
- Miller J.F. Analysis of the thymus influence in leukaemogenesis. *Nature*. 1961. **191**: 248—249. <https://doi.org/10.1038/191248a0>

7. Kappler J.W., Roehm N., Marrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell*. 1987. **49**(2): 273—280. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90568-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90568-x)
8. Anderson M.S. et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science*. 2002. **298**(5597): 1395—1401. <https://doi.org/10.1126/science.1075958>
9. Karlsson Hedestam G.B. Immune tolerance. The identification of regulatory T cells and FOXP3. <https://www.nobelprize.org/uploads/2025/10/advanced-medicineprize2025.pdf>
10. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature*. 1983. **302**(5909): 575—581. <https://doi.org/10.1038/302575a0>
11. Hedrick S.M., Cohen D.I., Nielsen E.A., Davis M.M. Isolation of cDNA clones encoding T cell-specific membrane-associated proteins. *Nature*. 1984. **308**(5955): 149—153. <https://doi.org/10.1038/308149a0>
12. Yanagi Y., Yoshikai Y., Leggett K., Clark S.P., Aleksander I., Mak T.W. A human T cell-specific cDNA clone encodes a protein having extensive homology to immunoglobulin chains. *Nature*. 1984. **308**(5955): 145—149. <https://doi.org/10.1038/308145a0>
13. Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature*. 1974. **248**(5450): 701—702. <https://doi.org/10.1038/248701a0>
14. Gershon R.K., Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology*. 1970. **18**(5): 723—737.
15. Nishizuka Y., Sakakura T. Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science*. 1969. **166**(3906): 753—755. <https://doi.org/10.1126/science.166.3906.753>
16. Penhale W.J., Irvine W.J., Inglis J.R., Farmer A. Thyroiditis in T cell-depleted rats: suppression of the autoallergic response by reconstitution with normal lymphoid cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1976. **25**(1): 6—16.
17. Sakaguchi S., Takahashi T., Nishizuka Y. Study on cellular events in postthymectomy autoimmune oophoritis in mice. I. Requirement of Lyt-1 effector cells for oocytes damage after adoptive transfer. *J. Exp. Med.* 1982. **156**(6): 1565—1576. <https://doi.org/10.1084/jem.156.6.1565>
18. Powrie F., Mason D. OX-22 high CD4+ T cells induce wasting disease with multiple organ pathology: prevention by the OX-22 low subset. *J. Exp. Med.* 1990. **172**(6): 1701—1708. <https://doi.org/10.1084/jem.172.6.1701>
19. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995. **155**(3): 1151—1164.
20. Hall B.M., Jelbart M.E., Dorsch S.E. Suppressor T cells in rats with prolonged cardiac allograft survival after treatment with cyclosporine. *Transplantation*. 1984. **37**(6): 595—600. <https://doi.org/10.1097/00007890-198406000-00014>
21. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*. 2000. **101**(5): 455—458. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80856-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80856-9)
22. Takahashi T., Tagami T., Yamazaki S., Uede T., Shimizu J., Sakaguchi N., Mak T.W., Sakaguchi S. Immunologic self-tolerance maintained by CD25(+)CD4(+) regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J. Exp. Med.* 2000. **192**(2): 303—310. <https://doi.org/10.1084/jem.192.2.303>
23. Brunkow M.E., Jeffery E.W., Hjerrild K.A., Paepers B., Clark L.B., Yasayko S.A., Wilkinson J.E., Galas D., Ziegler S.F., Ramsdell F. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat. Genet.* 2001. **27**(1): 68—73. <https://doi.org/10.1038/83784>
24. Bennett C.L., Christie J., Ramsdell F., Brunkow M.E., Ferguson P.J., Whitesell L., Kelly T.E., Saulsbury F.T., Chance P.F., Ochs H.D. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat. Genet.* 2001. **27**(1): 20—21. <https://doi.org/10.1038/83713>
25. Wildin R.S. et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat. Genet.* 2001. **27**(1): 18—20. <https://doi.org/10.1038/83707>
26. Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., Lederman H.M., Voulgaropoulos C., Helms C., Bowcock A.M. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J. Clin. Invest.* 2000. **106**(12): R75—R81. <https://doi.org/10.1172/JCI11679>
27. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003. **299**(5609): 1057—1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
28. Khattry R., Cox T., Yasayko S.A., Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat. Immunol.* 2003. **4**(4): 337—342. <https://doi.org/10.1038/ni909>
29. 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**(4): 330—336. <https://doi.org/10.1038/ni904>

30. Kim J.M., Rasmussen J.P., Rudensky A.Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat. Immunol.* 2007. **8**(2): 191—197. <https://doi.org/10.1038/ni1428>
31. Grover P., Goel P.N., Greene M.I. Regulatory T cells: regulation of identity and function. *Front. Immunol.* 2021. **12**: 750542. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750542>
32. Chen K.Y. et al. Genome-wide CRISPR screen in human T cells reveals regulators of FOXP3. *Nature.* 2025. **642**(8066): 191—200. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08795-5>
33. Brown C.C., Rudensky A.Y. Spatiotemporal regulation of peripheral T cell tolerance. *Science.* 2023. **380**(6644): 472—478. <https://doi.org/10.1126/science.adg6425>
34. Naddaf M., Gibney E. Medicine Nobel goes to scientists who revealed secrets of immune system ‘regulation’. *Nature.* 2025. **646**(8085): 521—522. <https://doi.org/10.1038/d41586-025-03193-3>
35. Silverberg J.I. et al. The regulatory T cell-selective interleukin-2 receptor agonist rezpegaldesleukin in the treatment of inflammatory skin diseases: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1b trials. *Nat. Commun.* 2024. **15**(1): 9230. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53384-1>
36. Bender C. et al. A phase 2 randomized trial with autologous polyclonal expanded regulatory T cells in children with new-onset type 1 diabetes. *Sci. Transl. Med.* 2024. **16**(746): eadn2404. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn2404>
37. Wardell C.M., Boardman D.A., Levings M.K. Harnessing the biology of regulatory T cells to treat disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2025. **24**(2): 93—111. <https://doi.org/10.1038/s41573-024-01089-x>
38. Roider H.G. et al. Selective depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells with BAY 3375968, a novel Fc-optimized anti-CCR8 antibody. *Clin. Exp. Med.* 2024. **24**(1): 122. <https://doi.org/10.1007/s10238-024-01362-8>
39. Wardell C.M., Fung V.C.W., Chen E., Haque M., Tan D.F.H., Leca M., Spanier J.A., Mojibian M., Fife B.T. et al. CAR Treg cells mediate linked suppression and infectious tolerance in islet transplantation in mice. *Sci. Transl. Med.* 2025. **17**(812): eadp6519. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp6519>
40. Porret R. et al. T cell receptor precision editing of regulatory T cells for celiac disease. *Sci. Transl. Med.* 2025. **17**(790): eadr8941. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr8941>
41. Wang L., Liang Y., Zhao C., Ma P., Zeng S., Ju D., Zhao M., Yu M., Shi Y. Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025. **10**(1): 345. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02326-4>

Svitlana I. Romaniuk

*Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3900-6755>

Serhiy V. Komisarenko

*Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3244-3194>

# MECHANISMS OF PERIPHERAL IMMUNE TOLERANCE, OR HOW REGULATORY T-LYMPHOCYTES RESTRAIN THE IMMUNE SYSTEM FROM ATTACKING ITS OWN BODY

Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2025

The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to three researchers: molecular biologist Mary E. Brunkow from the Institute for Systems Biology in Seattle (USA), scientific advisor in the biotechnology company Sonoma Biotherapeutics (USA) Fred Ramsdell, and Japanese professor of immunology at University of Osaka Shimon Sakaguchi for “discoveries concerning peripheral immune tolerance”. As noted in a press release from the Nobel Committee, this year’s laureates identified the immune system’s security guards, regulatory T cells, thus laying the foundation for a new field of research. The discoveries have also led to the “development of potential medical treatments that are now being evaluated in clinical trials. The hope is to be able to treat or cure autoimmune diseases, provide more effective cancer treatments and prevent serious complications after stem cell transplants”.

**Keywords:** Nobel Prize in Physiology or Medicine 2025, Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell, Shimon Sakaguchi, T-lymphocytes, immune system.

**Cite this article:** Romaniuk S.I., Komisarenko S.V. Mechanisms of peripheral immune tolerance, or how regulatory T-lymphocytes restrain the immune system from attacking its own body (Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2025). *Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.* 2025. (12): 3—19. <https://doi.org/10.15407/visn2025.12.003>