

# Улога регулаторних $T$ лимфоцита у модулацији имунског одговора на малигне ћелије

Гордана Д. Радосављевић<sup>1</sup>, Иван П. Јовановић<sup>1</sup>, Татјана В. Кањевац<sup>1</sup>, Небојша Н. Арсенијевић<sup>1</sup>

Центар за молекулска истраживања, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

Регулаторни  $T$  лимфоцити ( $T_{reg}$ ) су посебна субпопулација  $CD4^+$   $T$  лимфоцита и имају значајну улогу у спречавању и ограничавању имунског одговора. Ови лимфоцити се могу поделити на две субпопулације: урођени  $T_{reg}$  лимфоцити (енгл. *natural* –  $nT_{reg}$  лимфоцити), који своје регулаторне функције стичу у тимусу, и адаптивни (индуцибилни)  $T_{reg}$  лимфоцити (енгл. *inducible* –  $iT_{reg}$  лимфоцити), који настају диференцијацијом зрелих конвенционалних  $T$  лимфоцита на периферији. Већина ових ћелија конститутивно испољава  $\alpha$  ланац рецептора за интерлеукин 2 ( $CD25$ ), као и транскрипциони фактор *Foxp3* (важан фактор настанка, развоја и супресорске активности  $T_{reg}$  лимфоцита). Малигне ћелије могу да модулирају антитуморски одговор посредством  $T_{reg}$  лимфоцита. Показано је да уклањање ових лимфоцита омогућује развој ефикасног антитуморског имунског одговора, док повећање њиховог броја спречава уништење тумора.  $NT_{reg}$  лимфоцити појачано експримирају *CTLA-4* и мембрански *TGF- $\beta$* , којима спречавају стварање цитокина и пролиферацију ефекторских лимфоцита.  $IT_{reg}$  лимфоцити луче имunosупресивне цитокине *IL-10* и *TGF- $\beta$* .  $T_{reg}$  лимфоцити су значајна препрека антитуморској имуности.

**Кључне речи:** регулаторни  $T$  лимфоцити; тумори; антитуморски имунски одговор

## УВОД

$T$  лимфоцити су ћелије са специфичним рецептором за антиген и имају главну улогу у ћелијском имунском одговору. Настају у тимусу, одакле мигрирају у периферне лимфне органе и рециркулишу кроз организам као функционално зреле, али неактивне ћелије. Постоје две основне субпопулације  $T$  лимфоцита: помагачки (енгл. *T helper* –  $Th$ ,  $CD4^+$   $T$  лимфоцити) и цитотоксични (енгл. *cytotoxic T lymphocytes* –  $CTLs$ ,  $CD8^+$   $T$  лимфоцити). Наивни помагачки  $T$  лимфоцити ( $Th0$  лимфоцити) могу да диференцирају у одговарајуће ефекторске ћелије које стварају различите цитокине, па тако обављају и различите ефекторске функције ( $Th1$ ,  $Th2$ ,  $Th17$ ,  $Th9$  и  $Th22$ ) и регулаторне  $T$  лимфоците (Слика 1).

Регулаторни  $T$  лимфоцити ( $T_{reg}$ ) су посебна субпопулација  $CD4^+$   $T$  лимфоцита и имају значајну улогу у спречавању и ограничавању имунског одговора. Уопштено говорећи,  $T_{reg}$  лимфоцити се могу поделити на две субпопулације ћелија на основу различите специфичности и механизма деловања [1]. Прва популација су урођени  $T_{reg}$  лимфоцити (енгл. *natural* –  $nT_{reg}$  лимфоцити), који своје регулаторне функције стичу у тимусу и не мењају их на периферији [2]. Друга популација су адаптивни (индуцибилни)  $T_{reg}$  лимфоцити (енгл. *inducible* –  $iT_{reg}$  лимфоцити), који настају диференцијацијом зрелих конвенционалних  $T$  лимфоцита под специфичним условима субоптималног излагања антиге-

нима и/или костимулацији [3]. Поред ових  $CD4^+$   $T_{reg}$  лимфоцита, постоје и урођени и индуцибилни  $CD8^+$   $T_{reg}$  лимфоцити, који се такође бележе код особа оболелих од карцинома [4, 5]. У овом прегледном раду пажњу смо поклонили модулаторној улози  $CD4^+$   $T_{reg}$  лимфоцита у расту и прогресији тумора.

## ФЕНОТИПСКЕ И ФУНКЦИОНАЛНЕ ОСОБИНЕ РЕГУЛАТОРНИХ $T$ ЛИМФОЦИТА

Досадашња истраживања још нису открила специфичан маркер  $T_{reg}$  лимфоцита. Показано је да ове ћелије конститутивно испољавају различите молекуле:  $CD25$  ( $\alpha$  ланац рецептора за интерлеукин 2), *CTLA-4* (енгл. *cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) и *GITR* (енгл. *glucocorticoid induced TNFR family related gene*) [3]. Већина поменутих молекула је испољена и на активираним ефекторским  $CD4^+$   $T$  лимфоцитима, што представља проблем у препознавању. Откриће транскрипционог фактора *Foxp3* је велики помак у проучавању ових ћелија [6]. Показано је да овај молекул функционише као супресор гена за интерлеукин 2 (*IL-2*), интерлеукин 4 (*IL-4*) и интерферон гама (*IFN- $\gamma$* ), те да је важан фактор настанка, развоја и супресорске активности  $T_{reg}$  лимфоцита [7].

Многе студије *in vitro* показују да  $T_{reg}$  лимфоцити супримирају активацију и/или пролиферацију различитих типова имунокомпетентних ћелија. Након антигенске сти-

## Correspondence to:

Nebojša ARSENIJEVIĆ  
Centar za molekulska istraživanja  
Medicinski fakultet  
Svetozara Markovića 69  
34000 Kragujevac  
Srbija  
nebojsa\_arsenijevic@yahoo.com









