



*Дугар Даніель Олексійович*

## **БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯТОРНИХ Т-КЛІТИН (TREG) ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ФУНКЦІОНУВАННЯМ CAR-T КЛІТИН**

Україна, Харків

Харківський національний медичний університет

Кафедра біологічної хімії

Науковий керівник: Ярмиш Наталія Василівна

**Актуальність.** Терапія з використанням CAR-T-клітинами стала проривом у лікуванні гематологічних злоякісних новоутворень, зокрема у пацієнтів з лімфомами і лейкеміями. Але ефективність технології обмежена через вплив імуносупресивного пухлинного мікрооточення, центральною ланкою якого є регуляторні Т-клітини (Treg). У зв'язку з цим дослідження механізмів дії регуляторних клітин та їх взаємодії з CAR-T- клітинами має важливе значення для вдосконалення імунотерапії.

**Мета роботи:** проаналізувати механізми дії регуляторних Т-клітин та визначити їх зв'язок із функціонуванням CAR-T клітин.

**Методи дослідження:** огляд наукової літератури за темою, ґрунтуючись на огляді сучасної наукової літератури та аналізі актуальних публікацій із бази даних PubMed.

**Результати.** Перші CAR були розроблені у 1995 році японським імунологом Шимон Сакагучі, який експериментально довів існування особливої субпопуляції CD4<sup>+</sup> (Cluster of Differentiation 4) Т-клітин, видалення яких призводило до розвитку аутоімунних захворювань. Подальше відкриття транскрипційного фактора FOXP3 довело, що регуляторні Т-лімфоцити є окремим типом клітин, експресія генів яких контролюється FOXP3. А вже у 2025 році троє вчених Шимон Сакагучі, Мері Брунков і Фред Ремсделл були відзначені Нобелівською премією за відкриття механізмів імунної толерантності Т-клітин.

**Принцип дії:** Регуляторні Т-лімфоцити (Treg: Regulatory T cells) є однією з головних ланок імунної рівноваги, запобігаючи надмірній або патологічній імунній відповіді. Основною їх функцією є пригнічення імунної відповіді, що дозволяє зберігати толерантність до власних антигенів і контролювати запальні



процеси. Центральним регулятором Treg-клітин є транскрипційний фактор FOXP3 (Forkhead box P3), який координує експресію генів, що й забезпечує здатність Treg-клітин гальмувати імунну відповідь через клітинну диференціацію та зміни метаболічного гомеостазу. FOXP3 інгібує програми, що характерні для ефektorних T-клітин, наприклад, гліколіз у T-кілерів або T-хелперів. Натомість в Treg-клітинах домінує окисне фосфорилування та  $\beta$ -окиснення жирних кислот, за рахунок цього клітини забезпечуються енергією, навіть в умовах обмеженого доступу до поживних речовин, зокрема в пухлинному мікрооточенні.

Важливим механізмом дії Treg-клітин є продукція певних цитокінів. Регуляторні T-клітини самостійно експресують високий рівень CD25 (Cluster of Differentiation 25), що є складовою рецептора інтерлейкіну-2 (IL-2). Завдяки цьому Treg-клітини зв'язують IL-2, зменшуючи його доступність для ефektorних T-клітин, тим самим пригнічуючи їх активність.

Додатковим механізмом дії Treg-клітин є контакт-залежна супресія з боку регуляторних T-лімфоцитів, що реалізується через експресію молекули CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4). Остання взаємодіє з CD80 і CD86 (Cluster of Differentiation 80/86), які розташовані на поверхні макрофагів та B-лімфоцитів. Взаємодія призводить до зменшення сигналів до ефektorних T-клітин, що, в свою чергу, знижує їх активність. Treg-клітини також здатні експресувати екзоферменти CD39 (Ectonucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase-1) та CD73 (5'-Nucleotidase), які забезпечують деградацію позаклітинного АТФ до аденозину. Аденозин, що накопився в міжклітинному просторі, зв'язується з аденозиновими рецепторами на ефektorних T-клітинах, тим самим інгібуючи рецептор-залежний сигнальний каскад T-клітин, знову пригнічуючи їх активацію, проліферацію та цитотоксичні функції.

Усі зазначені вище механізми дії Treg-клітин мають вплив на ефективність CAR-T-терапії (Chimeric Antigen Receptor T cells). Ці клітини є генетично модифікованими T-лімфоцитами, які експресують штучний химерний антигенний рецептор (а саме CAR), який здатний розпізнавати пухлинні антигени незалежно від головного комплексу гістосумісності. Після



модифікації клітини повертають до організму пацієнта, а CAR-T-клітини мігрують у пухлинне мікрооточення, де будуть зазнавати впливу численних імуносупресивних факторів, зокрема й з боку регуляторних T-клітин.

У пухлинному мікрооточенні активність Treg-клітин проявляється у зниженні здатності CAR-T-клітин до проліферації, послабленні їх цитотоксичної активності та порушенні клітинного метаболізму, тобто дія, подібна, як й на ефекторні T-клітини. Причинами цього процесу є дефіцит IL-2 та накопичення аденозину, а також додаткова конкуренція за поживні субстрати, такі як глюкоза та жирні кислоти. Ці фактори сприяють виснаженню CAR-T-клітин та підвищують терапевтичну ефективність метода.

Висновки. Отже, Treg-клітини через низку біохімічних механізмів пригнічують активність ефекторних T-лімфоцитів та CAR-T-клітин. Глибоке розуміння цих механізмів створює основу для майбутнього вдосконалення CAR-T-клітинної терапії, що надасть можливості для ефективного лікування онкологічних хвороб.

*Іонашку Еммануїл Русланович*

## **ПОЛІМОРФІЗМ ЦИТОХРОМІВ P450 ТА ЇХ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІКІВ**

Україна, Харків

Харківський національний медичний університет

Кафедра біологічної хімії

Науковий керівник: к.б.н. Ярмиш Н. В.

Актуальність. У біохімії метаболізм медикаментів розглядається як сукупність ферментних реакцій, що забезпечують хімічну трансформацію ксенобіотиків з метою їх знешкодження та виведення з організму. Водночас численні експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що одна й та сама активна речовина лікарського засобу може проявляти різну ефективність і навіть може викликати токсичний ефект у деяких пацієнтів.

Центральну роль у цих процесах відіграє велика родина цитохромів P450 (CYP 450) - гемвісних монооксигеназ, що каталізують окиснення більшості ліків,