

**Сплайс-варианты FoxP3 в регуляторных Т-клетках пациентов с аутоиммунными заболеваниями**

**Научный руководитель – Жданов Дмитрий Дмитриевич**

**Блинова Варвара Глебовна**

*Аспирант*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
Москва, Россия

*E-mail: varya.blinova@list.ru*

Регуляторные Т-клетки (Трег) занимают центральное место в регуляции потери механизмов аутоотолерантности. Трег супрессируют аутоактивированные лимфоциты при различных аутоиммунных заболеваниях, включая рассеянный склероз (РС), боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Шегрена (БШ) и др [1]. Патогенетически данные заболевания сопряжены с понижением количества Трег и нарушением их способности ингибировать пролиферацию таргетных клеток. Для реализации Трег функциональной активности, а также для их дифференцировки и пролиферации необходим белок, транскрипционный фактор Forkhead box P3 (FoxP3). В ходе альтернативного сплайсинга пре-мРНК FoxP3 в Трег человека возможно включение/делеция экзонов 2 и/или 7. Идентифицировано четыре основных сплайс-варианта FoxP3: полноразмерный вариант (full-length-FoxP3FL), вариант с делецией экзона 2 (FoxP3Δ2), вариант с делецией экзона 7 (FoxP3Δ7), а также сплайс-вариант с делецией обоих экзонов (FoxP3Δ2Δ7) [2].

Исследовали Трег, полученные из периферической крови здоровых доноров и пациентов с РС, БАС и БШ. Методом градиентного центрифугирования выделяли мононуклеарные клетки крови, после чего посредством иммуномагнитной сепарации получали популяцию Трег. Уровни мРНК сплайс-вариантов FoxP3 определяли методом количественной ПЦР. Было выявлено, что в Трег периферической крови здоровых доноров преобладает экспрессия полноразмерного сплайс-варианта FoxP3FL (среднее значение  $47,6 \pm 10,4\%$ ; медиана 44,2%) и сплайс-варианта FoxP3Δ2 (среднее значение  $44,2 \pm 8,7\%$ ; медиана 46,7%). Экспрессия сплайс-вариантов FoxP3Δ7 (среднее значение  $5,5 \pm 4,6\%$ ; медиана 3,6%) и FoxP3Δ2Δ7 (среднее значение  $2,8 \pm 1,9\%$ ; медиана 2,2%) менее выражена. Однако, в Трег периферической крови пациентов с РС преобладает FoxP3Δ2 (среднее значение  $30,7 \pm 12,1\%$ ; медиана 27,9%) и FoxP3Δ7 (среднее значение  $33,4 \pm 13,3\%$ ; медиана 31,05%). В группе пациентов с БАС в Трег преобладает экспрессия FoxP3FL (среднее значение  $32,1 \pm 12,5\%$ ; медиана 33,6%) и FoxP3Δ2 (среднее значение  $27,5 \pm 10,5\%$ ; медиана 31,2%), однако уровень их экспрессии снижен, и значительно повышены уровни экспрессии сплайс-вариантов FoxP3Δ7 (среднее значение  $24,5 \pm 14,7\%$ ; медиана 20,9%) и FoxP3Δ2Δ7 (среднее значение  $16,0 \pm 13,0\%$ ; медиана 11,3%). В Трег пациентов с БШ преобладает экспрессия сплайс-варианта FoxP3Δ7 (среднее значение  $43,7 \pm 14,3\%$ ; медиана 38,6%). Полученные данные о преобладающих сплайс-вариантах FoxP3 в Трег пациентов, при дальнейшем изучении, могут стать основой для понимания дисфункции этих клеток при развитии аутоиммунных процессов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00326, <https://rscf.ru/project/23-24-00326>

За кураторство и поддержку в исследовании выражаю благодарность д.б.н., Жданову Дмитрию Дмитриевичу

**Источники и литература**

- 1) Zhdanov, D.D., et al. Induction of FoxP3 Pre-mRNA Alternative Splicing to Enhance the Suppressive Activity of Regulatory T Cells from Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *Biomedicines* 2024, 12, 1022. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051022>
- 2) Blinova, V.G., et al. Modulation of Suppressive Activity and Proliferation of Human Regulatory T Cells by Splice-Switching Oligonucleotides Targeting FoxP3 Pre-mRNA. *Cells* 2024, 13, 77. <https://doi.org/10.3390/cells13010077>