

## НА СВЕТЕ ЕСТЬ ТОЛЬКО ОДИН ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ Недоспасов С.А.

ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия  
Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи, Россия

**Резюме.** Фактор некроза опухолей (TNF) – важный провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин с несколькими уникальными защитными и гомеостатическими функциями. Поскольку он является медиатором нескольких патологий и участником «цитокинового шторма», то его значение для клинической иммунологии состоит в том, что именно этот цитокин является мишенью широко применяемой антицитокиновой терапии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. В научной литературе и многих учебниках TNF часто проходит под обозначением TNF $\alpha$  (альфа), что предполагает существование хотя бы TNF $\beta$  (действительно, этим термином в течение примерно 10 лет в 80-90 гг. прошлого века называли лимфотоксин). Однако еще 25 лет назад такое обозначение лимфотоксина было отменено «по научным показаниям». Следовательно, термин «TNF» и по-русски, и по-английски должен использоваться без добавки «альфа». Реагенты на TNF $\beta$ , продвигаемые различными фирмами, просто вводят исследователей в заблуждение.

*Ключевые слова:* фактор некроза опухолей, лимфотоксин, цитокины, вырожденность

## THERE EXISTS ONLY ONE TUMOR NECROSIS FACTOR Nedospasov S.A.

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation  
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation  
Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russian Federation

**Abstract.** Tumor necrosis factor (TNF) is an important proinflammatory and immunoregulatory cytokine with several unique protective and homeostatic functions. Since TNF is a mediator of several pathologies and is a part of “cytokine storm”, its significance for clinical immunology is due to the fact that this cytokine is a target of commonly used anti-cytokine therapy in autoimmune and inflammatory diseases. In scientific literature and textbooks TNF is often goes as “TNF $\alpha$ ”, implying the existence of at least TNF $\beta$  (indeed, such term was used for about 10 years in 80s and 90s to designate lymphotoxin). However, already 25 years ago such designation of lymphotoxin was cancelled “on scientific grounds”. Therefore, both in Russian and in English the term TNF should be used without “alpha”. Labels of the reagents related to TNF $\beta$  that are offered by commercial companies are misleading.

*Keywords:* tumor necrosis factor, lymphotoxin, cytokines, redundancy

### Адрес для переписки:

Недоспасов Сергей Артурович  
ФГБУН «Институт молекулярной биологии  
имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук  
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.  
Тел.: 8 (499) 135-99-64.  
Факс: 8 (499) 135-14-05.  
E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

### Address for correspondence:

Nedospasov Sergei A.  
Engelhardt Institute of Molecular Biology,  
Russian Academy of Sciences  
119991, Russian Federation, Moscow, Vavilov str., 32.  
Phone: 7 (499) 135-99-64.  
Fax: 7 (499) 135-14-05.  
E-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

### Образец цитирования:

С.А. Недоспасов «На свете есть только один фактор некроза опухолей» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6. С. 1221-1224.  
doi: 10.15789/1563-0625-TEO-000  
© Недоспасов С.А., 2020

### For citation:

S.A. Nedospasov “There exists only one tumor necrosis factor”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 6, pp. 1221-1224.  
doi: 10.15789/1563-0625-TEO-000  
DOI: 10.15789/1563-0625-TEO-000

TNF и лимфотоксин исторически являются одними из первых цитокинов (наряду с интерферонами), которые были первоначально охарактеризованы как «факторы» на основании своих активностей в конкретных экспериментальных системах [8, 22]. Слово «фактор» отнюдь не означало, что речь в каждом случае идет об одной молекуле, так что молекулярная идентичность этих и многих других цитокинов была установлена только после их очистки, клонирования и воспроизведения биологических активностей с рекомбинантными белками. Для TNF и лимфотоксина это произошло в 1984-1985 гг. [3, 11, 19].

Впоследствии TNF оказался родоначальником TNF-семейства из примерно 20 родственных молекул, причем большинство из них были «открыты» с помощью биоинформатического анализа экспрессионных кДНК библиотек, что позволило наработать индивидуальные белки и изучить их свойства в конкретных экспериментальных системах. Параллельно изучалось еще большее по размеру семейство рецепторов, родственных рецепторам TNF (TNFR), что позволило постепенно построить карту взаимодействий, которая оказалась достаточно сложной [16].

Как участник молекулярных работ по TNF и лимфотоксину, начиная с 1985 года [2], я был свидетелем острой полемики на конференциях и в литературе по поводу классификации и номенклатуры цитокинов этого семейства в частности, и в вопросе переименования лимфотоксина в TNF $\beta$ , против чего активно возражала Н. Раддл из Йельского Университета, впервые описавшая активность лимфотоксина [22]. В течение примерно 10 лет считалось, что лимфотоксин – не что иное, как растворимый TNF-подобный фактор (т.е. способный вызывать «геморрагический некроз опухолей», как и TNF [11]), но производимый лимфоцитами и действующий через те же рецепторы, что и классический TNF. Плюс в то время господствовало мнение, что тот, кто проклонировал ген, и является «царем горы», особенно если патенты на ген и белок принадлежат компании.

Первый момент истины наступил в 1993-1994 гг., когда был открыт новый ген и белок TNF семейства лимфотоксин-бета, образующий мембранный комплекс с TNF $\beta$  (последний тут же было предложено переименовать в лимфотоксин-альфа) [6] и новый рецептор семейства TNFR, названный LT $\beta$ R [9], который мог взаимодействовать с этим мембранным комплексом лимфотоксина.

Второй момент истины наступил тогда, когда были созданы мыши с генетическим дефицитом по TNF [14, 17, 18], LT $\alpha$  (переименованный из TNF $\beta$ ) [10, 15, 20] и LT $\beta$  [4, 12]. Несмотря на некоторые отличия в фенотипах нокаутных мышей у разных групп исследователей (это, скорее всего, объясняется техническими аспектами (см. [15]), так как все три гена сцеплены между собой [1]), общий вывод был очевиден – фенотип TNF-дефицитных мышей принципиально отличается от фенотипов LT $\alpha$  и LT $\beta$ -дефицитных мышей (хотя между последними есть некоторые различия). Таким образом, и по критерию *in vivo veritas* ни лимфотоксин-альфа, ни лимфотоксин-бета не должны классифицироваться как TNF $\beta$  (или TNF $\gamma$ ). Именно TNF, а не какая-то из молекулярных форм лимфотоксина, является провоспалительным цитокином и мишенью антицитокиновой терапии. Интересно, что один из клинически применяемых блокаторов TNF человека – этанерцепт – должен блокировать и растворимый LT $\alpha$  [7], но доказательств того, что это реально происходит, нет. Отметим, что имеются генетические работы, указывающие на уникальные физиологические функции LT $\alpha$ , не зависящие от мембранного комплекса с LT $\beta$  [13], в то время как публикации о независимой от TNF защитной функции LT $\alpha$  в инфекционном иммунитете [21], скорее всего, ошибочны (см. [5]).

На основании вышесказанного считаю неправильным продолжать именовать TNF в статьях, учебниках и диссертациях как TNF $\alpha$  и тем более использовать термин TNF $\beta$ , даже если коммерческие фирмы продолжают продавать реагенты или киты, используя эти устаревшие и вводящие в заблуждения термины.

## Список литературы / References

1. Купраш Д.В., Алимжанов М.Б., Похолок Д.К., Козлов С.В., Новобранцева Т.И., Турецкая Р.Л., Недоспасов С.А. Характеристика локуса хромосомы 17 мыши, содержащего три гена семейства фактора некроза опухолей, включая ген трансмембранной субъединицы лимфотоксина (LT-бета) // Доклады Российской академии наук, 1994. Т. 337, № 5. С. 683-686. [Kuprash D.V., Alimzhanov M.B., Pokholok D.K., Kozlov S.V., Novobrantseva T.I., Turetskaya R.L., Nedospasov S.A. Characteristics of murine chromosome 17 containing three

tumor necrosis factor family genes, including the gene of the transmembrane subunit of lymphotoxin. *Doklady Rossiyskoy akademii nauk = Reports of the Russian Academy of Sciences*, 1994, Vol. 337, no. 5, pp. 683-686.

2. Недоспасов С.А., Шахов А.Н., Турецкая Р.Л., Метт В.А., Георгиев Г.П. Молекулярное клонирование генов, кодирующих факторы некроза опухолей человека: тандемное расположение альфа и бета генов в коротком сегменте (6 тыс. пар нуклеотидов) генома человека // Доклады Академии наук СССР, 1985. Т. 285, № 6. С. 1487-1490. [Nedospasov S.A., Shakhov A.N., Turetskaya R.L., Mett V.A., Georgiev G.P. Molecular cloning of human genes coding tumor necrosis factors: tandem arrangement of alpha- and beta-genes in a short segment (6 thousand nucleotide pairs) of human genome. *Doklady Akademii nauk SSSR = Reports of the USSR Academy of Sciences*, 1985, Vol. 285, no. 6, pp. 1487-1490.

3. Aggarwal B.B., Kohr W.J., Hass P.E., Moffat B., Spencer S.A., Henzel W.J., Bringman T.S., Nedwin G.E., Goeddel D.V., Harkins R.N. Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization. *J. Biol. Chem.*, 1985, Vol. 260, no. 4, pp. 2345-2354.

4. Alimzhanov M.B., Kufresh D.V., Kosco-Vilbois M.H., Luz A., Turetskaya R.L., Tarakhovskiy A., Rajewsky K., Nedospasov S.A., Pfeffer K. Abnormal development of secondary lymphoid tissues in lymphotoxin  $\beta$ -deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, no. 17, pp. 9302-9307.

5. Allie N., Keeton R., Court N., Abel B., Fick L., Vasseur V., Vacher R., Olleros M.L., Drutskaya M.S., Guler R., Nedospasov S.A., Garcia I., Ryffel B., Quesniaux V.F., Jacobs M. Limited Role for Lymphotoxin  $\alpha$  in the Host Immune Response to Mycobacterium tuberculosis. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 7, pp. 4292-4301.

6. Browning J.L., Ngam-ek A., Lawton P., DeMarinis J., Tizard R., Pingchang Chow E., Hession C., O'Brine-Greco B., Foley S.F., Ware C.F. 1993 Lymphotoxin  $\beta$ , a novel member of the TNF family that forms a heteromeric complex with lymphotoxin on the cell surface. *Cell*, 1993, Vol. 72, no. 6, pp. 847-856.

7. Buch M.H., Conaghan P.G., Quinn M.A., Bingham S.J., Veale D., Emery P. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin  $\alpha$ ? *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, Vol. 63, no. 10, pp. 1344-1346.

8. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, Vol. 72, no. 9, pp. 3666-3670.

9. Crowe P.D., VanArsdale T.L., Walter B.N., Ware C.F., Hession C., Ehrenfels B., Browning J.L., Din W.S., Goodwin R.G., Smith C.A. A lymphotoxin- $\beta$ -specific receptor. *Science*, 1994, Vol. 264, pp. 707-710.

10. de Togni P., Goellner J., Ruddle N.H., Streeter P.R., Fick A., Mariathasan S., Smith S.C., Carlson R., Shornick L.P., Strauss-Schoenberger J. Abnormal development of peripheral lymphoid organs in mice deficient in lymphotoxin. *Science*, 1994, Vol. 264, no. 5159, pp. 703-707.

11. Gray P.W., Aggarwal B.B., Benton C.V., Bringman T.S., Henzel W.J., Jarrett J.A., Leung D.W., Moffat B., Ng P., Svedersky L.P., Palladino M.A., Nedwin G.E. Cloning and expression of cDNA for human lymphotoxin, a lymphokine with tumour necrosis activity. *Nature*, 1984, Vol. 312, no. 5996, pp. 721-724.

12. Koni P.A., Sacca R., Lawton P., Browning J.L., Ruddle N.H., Flavell R.A. Distinct roles in lymphoid organogenesis for lymphotoxins  $\alpha$  and  $\beta$  revealed in lymphotoxin  $\beta$ -deficient mice. *Immunity*, 1997, Vol. 6, no. 4, pp. 491-500.

13. Kruglov A.A., Grivennikov S.I., Kuprash D.V., Winsauer C., Prepens S., Seleznik G.M., Eberl G., Littman D.R., Heikenwalder M., Tumanov A.V., Nedospasov S.A. Nonredundant function of soluble LT $\alpha$ 3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science*, 2013, Vol. 342, no. 6163, pp. 1243-1246.

14. Kuprash D.V., Tumanov A.V., Liepinsh D.J., Koroleva E.P., Drutskaya M.S., Kruglov A.A., Shakhov A.N., Southon E., Murphy W.J., Tessarollo L., Grivennikov S.I., Nedospasov S.A. Novel tumor necrosis factor-knockout mice that lack Peyer's patches. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 5, pp. 1592-1600.

15. Liepinsh D.J., Grivennikov S.I., Klarmann K.D., Lagarkova M.A., Drutskaya M.S., Lockett S.J., Tessarollo L., McAuliffe M., Keller J.R., Kuprash D.V., Nedospasov S.A. Novel lymphotoxin alpha (LT $\alpha$ ) knockout mice with unperturbed tumor necrosis factor expression: reassessing LT $\alpha$  biological functions. *Molecular and Cellular Biology*, 2006, Vol. 26, no. 11, pp. 4214-4225.

16. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*, 2001, Vol. 104, no. 4, pp. 487-501.

17. Marino M.W., Dunn A., Grail D., Inglese M., Noguchi Y., Richards E., Jungbluth A., Wada H., Moore M., Williamson B., Basu S., Old L.J. Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1997, Vol. 94, no. 15, pp. 8093-8098.

18. Pasparakis M., Alexopoulou L., Episkopou V., Kollias G. Immune and inflammatory responses in TNF $\alpha$ -deficient mice: a critical requirement for TNF $\alpha$  in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response. *J. Exp. Med.*, 1996, Vol. 184, no. 4, pp. 1397-1411.

19. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*, 1984, Vol. 312, no. 5996, pp. 724-729.

20. Riminton D.S., Körner H., Strickland D.H., Lemckert F.A., Pollard J.D., Sedgwick J.D. Challenging cytokine redundancy: inflammatory cell movement and clinical course of experimental autoimmune encephalomyelitis are normal in lymphotoxin-deficient, but not tumor necrosis factor-deficient, mice. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, no. 9, pp. 1517-1528.

21. Roach D.R., Briscoe H., Saunders B., France M.P., Riminton S., Britton W.J. Secreted lymphotoxin- $\alpha$  is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 193, no. 2, pp. 239-246.

22. Ruddle N.H., Waksman B.H. Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity. II. Correlation of the *in vitro* response with skin reactivity. *J. Exp. Med.*, 1968, Vol. 128, no. 6, pp. 1255-1265.

---

**Автор:**

*Недоспасов С.А. — д.б.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных механизмов иммунитета ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук; заведующий кафедрой иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва; научный руководитель направления «Иммунобиология и биомедицина», Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи, Россия*

**Author:**

*Nedospasov S.A., PhD, MD (Biology), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Mechanisms of Immunity, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; Head, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow; Head of the Section "Immunobiology and Biomedicine", Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russian Federation*

---

Поступила 20.07.2020  
Принята к печати 20.08.2020

Received 20.07.2020  
Accepted 20.08.2020