10.15789/1563-0625-TRO-3215

РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ Т-КЛЕТОК В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Горшков Г. С. [1],
Быков А. С. [1],
Свитич О. А. [1, 2]

[1] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.
[2] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

THE ROLE OF MECHANICAL PROPERTIES OF T-CELLS IN SHAPING THE IMMUNE RESPONSE

Gorshkov G. S. [a],
Bykov A. S. [a],
Svitich O. A. [a, b]

[a] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.
[b] I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

Резюме

Современные исследования в области иммунологии указывают на немаловажное значение механических факторов в формировании иммунного ответа. Механоиммунология, как новое междисциплинарное направление, изучает влияние механических стимулов на поведение иммунных клеток, в частности Т-лимфоцитов. Доказано, что жесткость микросреды, механические взаимодействия с внеклеточным матриксом, а также изменение мембранного натяжения способны модулировать активацию, миграцию, пролиферацию и эффекторные функции Т-клеток. Оптимальная механическая среда способствует повышению Т-клеточной активности, в то время как увеличение жесткости микросреды, изменение свойств внеклеточного матрикса, могут снижать их функциональные возможности. Известные молекулы такие, как Piezo 1, интегрины, Yes-ассоциированный белок, являются ключевыми регуляторами механотрансдукции в иммунных клетках. Постепенное развитие представлений об их участии в иммунном ответе свидетельствует о значительной сопряженности их модулирующих влияний, формирующих систему, обеспечивающую комплексное реагирование на механические стимулы. Механомодуляция приводит к изменению внутриклеточной среды, выступая в качестве фактора, определяющего метаболический профиль Т-клеток. Кроме того, исследования показывают, что механочувствительные сигнальные пути могут участвовать в регуляции межклеточных взаимодействий и адаптивного иммунного ответа, что предоставляет широкие возможности для модификации иммунных реакций. Понимание механизмов механотрансдукции открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий. Механические сигналы могут быть использованы для повышения эффективности CAR-T-клеток за счет оптимизации их активации, пролиферации и инфильтрации в опухолевую ткань, что особенно важно в лечении злокачественных новообразований, в частности солидных опухолей, где CAR-T-клеточная терапия сталкивается с серьезными ограничениями. Механоиммунологические подходы рассматриваются также в контексте лечения аутоиммунных заболеваний. Предполагается, что механочувствительные пути могут регулировать избыточную активацию Т-клеток, препятствуя развитию аутоиммунных процессов и патологической гиперактивации иммунной системы. Не исключено создание эффективных методик предотвращения реакций трансплантат-против-хозяина и отторжения трансплантата, а также методов лечения хронических инфекций. Спектр возможных фармакологических методик включает в себя применение активаторов и ингибиторов Piezo 1, интегринов и Yes-ассоциированного белка. Разрабатываются и биоинженерные подходы. Одним из перспективных направлений является использование наномоторов для ex vivo активации Т-клеток, что может повысить эффективность клеточных иммунных технологий в лечении различных заболеваний. Кроме того, настройка иммунных реакций с использованием механических свойств может позволить направленно

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

регулировать иммунный ответ в зависимости от специфики патологического процесса.

Ключевые слова: иммунология, механоиммунология, Т-клетка, механочувствительность, механотрансдукция, CAR-Т-клеточная терапия, наномоторы.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

Abstract

Recent studies in immunology highlight the critical role of mechanical factors in shaping the immune response. Mechanoimmunology, as an emerging interdisciplinary field, investigates the influence of mechanical stimuli on immune cell behavior, particularly T-lymphocytes. It has been demonstrated that microenvironment stiffness, mechanical interactions with the extracellular matrix, and changes in membrane tension can modulate T-cell activation, migration, proliferation, and effector functions. An optimal mechanical environment enhances T-cell activity, whereas increased stiffness of the microenvironment and alterations in extracellular matrix properties can reduce their functional capacity. Key molecules such as Piezo 1, integrins, and Yes-associated protein serve as central regulators of mechanotransduction in immune cells. The gradual expansion of knowledge regarding their role in the immune response indicates a high degree of interconnected modulation, forming a system that enables a coordinated reaction to mechanical stimuli. Mechanomodulation alters the intracellular environment, acting as a determinant of the metabolic profile of T-cells. Additionally, studies indicate that mechanosensitive signaling pathways may regulate intercellular interactions and adaptive immune responses, offering broad opportunities for modifying immune reactions. Understanding mechanotransduction mechanisms provides new prospects for the development of therapeutic strategies. Mechanical signals can be leveraged to enhance the efficacy of CAR-T cells by optimizing their activation, proliferation, and infiltration into tumor tissue, which is particularly important in treating malignant neoplasms, especially solid tumors, where CAR-T cell therapy faces significant limitations. Mechanoimmunological approaches are also being explored in the context of autoimmune disease treatment. It is hypothesized that mechanosensitive pathways may regulate excessive T-cell activation, preventing autoimmune processes and pathological hyperactivation of the immune system. Moreover, the development of effective methods for preventing graft-versus-host disease and transplant rejection, as well as strategies for treating chronic infections, remains an important goal. The spectrum of potential pharmacological interventions includes the use of activators and inhibitors of Piezo 1, integrins, and Yes-associated protein. Bioengineering approaches are also being actively developed. One promising direction involves the use of nanomotors for ex vivo T-cell activation, which may improve the efficacy of cellular immunotherapy in various diseases. Furthermore, fine-tuning immune responses through mechanical properties could enable precise regulation of immune activity based on the specific characteristics of pathological processes.

Keywords: immunology, mechanoimmunology, T-cell, mechanosensitivity, mechanotransduction, CAR-T cell therapy, nanomotors.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

1 **Введение**

Традиционный иммунологический подход рассматривает иммунный ответ как результат взаимодействия между клетками посредством системы сигнальных молекул и рецепторов, инициирующих активацию иммунокомпетентных клеток в ответ на чужеродные агенты. Согласно этому подходу, иммунная система реагирует на инфекционные агенты и другие угрозы организма путем активации клеток, что приводит к целенаправленной защите от патогенов. Подобная модель, однако, не вполне полноценно способна объяснить ряд наблюдаемых аутоиммунных процессов [7, 85], парадоксальные иммунологические явления при онкологии, например, отсутствие ответа на Т-клеточную терапию при солидных опухолях [11, 57, 76], феноменальное реагирование иммунных клеток на микросреду [38, 52, 71] и ряд других свойственных иммунной системе эффектов. Постепенное развитие смежных областей привело к понимаю того, что инициация и регуляция биохимических путей может осуществляться и посредством механических стимулов [13, 41, 60]. Клетки способны ощущать механическую жесткость своего окружения и собственных компонентов, изменяя ряд клеточных функций [37]. Кроме того, немаловажную роль в клеточном взаимодействии играют физические силы, создаваемые клетками при помощи биохимических каскадов [37, 83]. Рассмотрение подобной двунаправленной регуляторной системы в иммунологическом контексте послужило основанием к созданию особой области иммунологи, именуемой механоиммунологией [2, 12, 17, 48, 92, 96].

Клетки адаптивного иммунитета занимают центральное место в иммунном ответе. Они не только обеспечивают специфическое распознавание антигенов, но и формируют долговременную иммунную память. Особое место в адаптивном иммунном ответе занимают Т-лимфоциты. Различные популяции Т-клеток обеспечивают выполнение своей специфичной функции. Уникальность Т-клеток заключается в их способности распознавать антигены в комплексе с молекулами МНС, что обеспечивает высокую точность иммунного ответа [1]. Широкое распространение получают биоинженерный методики, связанные с Т-клетками, в частности CAR-T клеточная терапия, основанная на генетической модификации Т-клеток ex vivo [15, 81].

Накопленные за последние годы данные указывают на значительную роль механической регуляции в Т-клеточном ответе [2, 48, 82]. Исследования показали, что механические сигналы могут модулировать миграцию, пролиферацию и дифференцировку Т-клеток, а также изменять их способность к распознаванию антигенов. Несмотря на это механоиммунология, особенно в контексте Т-лимфоцитов, является сравнительно новой областью, ряд фундаментальных и прикладных медицинских вопросов в которой остается недостаточно изученным. Так, например, не до конца понятно место механической регуляции иммунных функций в патологических процессах при заболеваниях. До сих пор нет попыток устанавливать корреляции, которые подтверждали бы имеющиеся

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

предположения. Кроме того, нет разработанных терапевтических методик, которые бы использовали новейшие фармакологические достижения с целью механорегуляции Т-клеточного ответа. Однако прогресс в данной области, видимый уже сейчас, позволяет утверждать, что понимание реагирования Т-клеток на механические стимулы может открыть новые горизонты в иммунотерапии и лечении аутоиммунных и онкологических заболеваний [34, 84, 104].

В связи с ростом числа исследований, проводимых в данной области, возникает необходимость систематизации имеющихся знаний. Предпринятые попытки, как правило, не рассматривают механоиммунологический вопрос с медико-фармакологической точки зрения [2, 12, 48, 66, 70]. Детальный анализ, включающий обзор существующих исследований, посвященных влиянию механических факторов на Т-лимфоциты, анализ молекулярных и клеточных механизмов, через которые механические стимулы влияют на функцию Т-клеток, исследование роли механических факторов в патогенезе различных заболеваний, а также обзор перспективных биоинженерных и фармакологических методик, способных оказывать влияние на восприятие механических стимулов, способствовал бы более быстрому развитию области и направил бы исследования в сторону изучения не только фундаментальных, но и прикладных аспектов механической регуляции.

Целью данного обзора является систематизация современных данных о механоиммунологии Т-лимфоцитов, анализ ключевых механорегуляторных путей и их влияния на иммунный ответ. В работе рассматриваются основные механосенсорные свойства, вовлеченные в функционирование Т-клеток, а также их медицинская значимость. Отдельное место отведено анализу возможных фармакологических методик.

Механизмы механочувствительности

Рассмотрение механоиммунологии Т-лимфоцитов следует начать с краткого описания механизмов механочувствительности. Принято выделять следующие ключевые молекулы, участвующие в реакциях механосенсинга.

Piezo 1 – это механочувствительный ионный канал, который активируется в ответ на механическое растяжение мембраны. Он представляет собой крупный трансмембранный белок, формирующий тримерную структуру, которая реагирует на деформацию липидного бислоя. При механическом воздействии конформационные изменения в структуре Piezo1 приводят к открытию канала и входу ионов кальция в клетку. Это инициирует каскад сигнальных событий, что, в свою очередь, приводит к изменению клеточной пролиферации, миграции и дифференцировки [18, 36, 97].

Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, связывающие внеклеточный матрикс с актиновым цитоскелетом клетки. Эти белки формируют фокальные контакты, которые участвуют в механотрансдукции – процессе преобразования механических сигналов в биохимические каскады. При механическом напряжении или изменении жесткости внеклеточного матрикса интегрины активируются, что приводит к

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

рекрутированию белков фокального адгезионного комплекса, таких как талин и винкулин. Это запускает сигнальные пути, за счет активации киназы фокальной адгезии FAK и RhoA, регулируя клеточную адгезию, миграцию и активацию. Интегрины также взаимодействуют с другими механочувствительными путями, например, с YAP/TAZ, что обеспечивает интеграцию механических сигналов с различными клеточными программами [32, 43, 106].

YAP (Yes-ассоциированный белок; механосенсор, механотрансдуктор) – это транскрипционный кофактор, играющий важную роль в механочувствительной регуляции генной экспрессии. Он активируется в ответ на механические сигналы, такие как натяжение клеточного цитоскелета, жесткость внеклеточного матрикса и межклеточные взаимодействия. В неактивном состоянии YAP удерживается в цитоплазме за счёт фосфорилирования киназами Hippo-пути, такими как LATS1/2. При механическом растяжении или увеличении клеточного напряжения этот тормозящий механизм ослабляется, и YAP транслоцирует в ядро, где он взаимодействует с факторами транскрипции TEAD, активируя экспрессию генов, регулирующих пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток [9, 44, 67].

Актин играет центральную роль в механочувствительности, обеспечивая структурную поддержку клетки и реагируя на механические сигналы путем перестройки цитоскелета. Полимеризация и деполимеризация актина регулирует клеточную жесткость, миграцию и передачу механических сигналов к ядру. Актиновый цитоскелет взаимодействует с интегринами, Piezo 1 и YAP, формируя механическую систему, которая регулирует клеточный ответ на внешние воздействия. Изменения в организации актина могут модулировать активацию механочувствительных путей, что критически важно для ответа на механические стимулы [54, 77, 77].

Активация Т-клеток напряжением сдвига

Находясь в организме Т-клетки, постоянно подвергаются воздействию напряжения сдвига, возникающего в кровотоке и лимфатической системе [3, 21, 22, 62]. Современные исследования показывают, что Т-клетки способны реагировать на сдвиговое напряжение [19, 31, 74, 95]. Понимание механизмов взаимодействия потоков жидкости и путей механочувствительности является ключевым фактором для объяснения наблюдаемых реакций.

Обнаружено, что Т-клетки способны дополнительно усиливать CD3/CD28-опосредованную активацию в ответ на действие напряжения сдвига жидкости [31, 74]. Исследования показали, что в клетках линии Jurkat и в человеческих $CD4^+$-, а также $CD8^+$-Т-лимфоцитах при одночасовом воздействии постоянным и равномерным напряжением сдвига жидкости 5 дин/см^2 усиливается приток ионов кальция через механочувствительные каналы Piezo 1. Предполагается, что, выступая в качестве вторичного мессенджера, ион кальция активирует кальциневрин, инициируя фосфорилирование ZAP70. При этом усиливается экспрессия

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

транскрипционных факторов NF-κB, NFAT и AP-1, а также увеличивается продукция цитокинов IL-2, TNF-α, IFN-γ [31, 74]. Изучение динамики подобного стимула в течении 10 дней позволило установить, что максимум активации NF-κB наблюдался на 3 день и даже на 7 день уровень фосфорилирования NF-κB оставался значительно выше в клетках, подвергавшихся воздействию сдвигового напряжения [74]. Немаловажно, что сразу после подобной сочетанной стимуляции происходило значимое повышение уровня фосфорилирования c-Fos, а также усиление ядерной транслокации NFATc1. Исследователи также отмечают, что уровень усиления переноса NFATc1 в ядро даже при воздействии только напряжением сдвига жидкости сопоставим с усилением соответствующей величины при стимуляции антителами к CD3/CD28 в статических условиях. Кроме того, воздействие напряжением сдвига жидкости значимо усиливало пролиферацию Т-клеток, экспрессию CD107, гранзима B и перфорина в $CD8^+$-Т-лимфоцитах [74].

Изначально предполагалось, что данное свойство может лечь в основу объяснения синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с гипертензией, а также явления усугубления аутоиммунных заболеваний у данной группы пациентов [31]. Однако в более позднем исследовании, основываясь на непостоянстве напряжения сдвига крови и данных о невозможности активации Т-клеток прерывистым потоком кальция, был сделан вывод о нецелесообразности такой идеи [74]. Между тем аналогичный механизм активации, но под действием сил динамического давления частиц, наблюдается, по всей видимости, в исследованиях ex vivo активации Т-клеток под действием наномоторов [19, 95]. При этом очевидно, что движение наномотора представляет собой неравномерный процесс, а значит в данных работах наблюдалась активация Т-клеток меняющимся механическим стимулом. Косвенно это подтверждает предположение об участии напряжения сдвига крови в аутоиммунных процессах при гипертензии. Кроме того, активно обсуждается применение данного свойства для активации Т-клеток ex vivo при Т-клеточных терапиях как возможного варианта дешевого повышения их эффективности [31, 74]. Список гипотетических приложений можно продолжать. Сюда, например, могут входить и реакция трансплантат-против-хозяина, и отторжение трансплантата, при которых локальное уменьшение кровотока теоретически способно увеличить вероятность приживления.

Стоит отметить, что до сих пор остается непонятной физиологическая роль указанного механизма. В представленных статьях часто наблюдалась значимое увеличение уровня активации различных факторов даже при воздействии только напряжением сдвига [74]. Можно предположить, что подобным путем в циркулирующих биологических жидкостях создается фон активированных Т-клеток. Помимо создания фона функционирующих Т-клеток, активация посредством сдвигового напряжения, очевидно, упрощает включение клеточного ответа в биологических жидкостях. Это может

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

означать, что попадание антигенов в кровь, лимфу и другие движущиеся физиологические жидкости распознается организмом как более серьезная угроза по сравнению с их нахождением в периферических тканях. Тем не менее по-прежнему неясен рабочий диапазон напряжений сдвига Piezo 1.

Механозависимость миграции

Миграция Т-лимфоцитов является ключевым процессом в поддержании иммунного гомеостаза и эффективного иммунного ответа. Она включает несколько видов, которые регулируются различными молекулярными механизмами. Интегрин-зависимая миграция характеризуется взаимодействием интегринов с внеклеточным матриксом и связана ретроградным поток актина [6, 33, 68, 72, 79, 87]. Она представляет собой ключевой процесс, при помощи которого реализуется в том числе и проникновение Т-клеток через эндотелий [75]. В последние годы установлена возможность перемещения Т-лимфоцитов без прикрепления к внеклеточному матриксу. Оно получило название интегрин-независимой миграции [5, 45, 69, 93]. Исследователи отмечают, что данные два механизма движения не являются взаимоисключающими и могут реализовываться одновременно.

Удалось установить, что интегрин-зависимая хемокиновая миграция Т-лимфоцитов является механозависимым процессом [49]. Было показано, что при стимуляции хемокином происходит фосфорилирование FAK, приводящее к формированию фокальных контактов. Наблюдаемое далее локальное увеличение натяжения мембраны обуславливает активацию ионного канала Piezo 1 и приток ионов кальция внутрь Т-клеток. Активация кальпаина способствует полимеризации F-актина и привлечению интегринов к переднему краю. Интегриновая индукция запускает PI3K/Akt-сигнальный путь, активирующий Rho ГТФазу. Увеличивается полимеразция F-актина, и за счет актомиозиновых сокращений F-актин ретроградно перемещается в заднюю часть клетки, что позволяет клеткам двигаться по градиенту хемокинов вперед. В недавнем исследовании было также показано снижение миграционной способности Т-клеток в ориентированном пространстве по сравнению с геометрически неправильным, что, возможно, связано с воздействием внеклеточного матрикса на мембрану Т-клеток [73]. Логично предположить, что в геометрически неправильном пространстве сила натяжения мембраны выше, что облегчает открытие канала Piezo 1.

Подобное участие механизма механотрансдукции в Т-клеточной миграции открывает новые возможности для объяснения снижения миграционной способности Т-клеток при ряде патологических состояний, связанных с изменением плотности их окружения. Так, например, при хронических инфекциях и заболеваниях, а также при опухолевых процессах возможно изменение внеклеточного матрикса, что усложняет образование фокальных контактов и миграцию Т-лимфоцитов в очагах воспаления и возле опухолевых клеток [11, 52, 91].

Кроме того, участие Piezo 1 в миграции Т-лимфоцитов позволяет использовать данный канал в качестве инновационной терапевтической

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

мишени. Например, при лечении аутоиммунных заболеваний возможно снижение миграции Т-клеток за счет разобщения внешних и внутренних активационных процессов посредством ингибирования Piezo 1. Усиление миграционной способности Т-клеток за счет активации Piezo 1 гипотетически может способствовать улучшению проникновения Т-клеток внутрь опухоли и как следствие повышению эффективности Т-клеточных терапий. Уже существует ряд фармакологических методик, направленных на указанный канал, однако до сих пор их применение в рамках иммунологического контекста не обсуждалось [42].

Не очень ясны также механизмы интегрин-независимой миграции. Исследования показали, что Т-клетки сохраняют способность к миграции даже в отсутствии фокальных контактов. Ключевую роль в подобном виде перемещения играет, по-видимому, геометрия окружения [69]. Нельзя исключать возможность участия в данном процессе Piezo 1, так как различная пространственная топология, очевидно, влияет на величину поверхностного натяжения. В одном из недавних исследований было установлено, что на суспензированных эритроцитах увеличение угла наклона микропипетки приводило к сильному входу кальция через Piezo 1, коррелирующему с потоком F-актина в область притока кальция [88]. Вероятно, могут существовать неустановленные механизмы сопряжения активации Piezo 1 и перемещения F-актина, которые, в частности, обуславливают и миграционную способность неадгезированных Т-клеток в геометрически нестандартном окружении.

Жесткость микросреды

Жесткость внеклеточного матрикса существенно меняется в различных тканях и при различных состояниях [20, 26, 27, 51, 56, 59]. При сравнении здоровых легких и костного мозга жесткость изменяется от 0,4 до 7-10 кПа соответственно [59]. Между нормальными и опухолевыми тканями она может варьировать от 0,5 до 48 кПа [56].

Оказалось, что Т-клетки способны воспринимать жесткость микросреды. Многие исследователи сходятся во мнении, что ключевую роль в восприятии жесткости микросреды играет YAP. В мягкой среде YAP1, фосфорилированный по Ser397, связывается с IQGAP1 в цитоплазме, что способствует взаимодействию IQGAP1 и фосфорилированного NFAT1, в результате чего NFAT1 не перемещается в ядро [55]. В жесткой же среде уровень фосфорилирования YAP1 по Ser397 снижен [55]. Уменьшается взаимодействие IQGAP1 и NFAT1, что дает возможность кальциневрину дефосфорилировать остатки серина и треонина NFAT1, влияя на его транслокацию в ядро [55]. Подобная регуляция при переходе от жесткого окружения к мягкому хорошо согласуется со снижением активации Т-клеток. Было показано, что в активированных $CD8^+$-Т-клетках, увеличивается экспрессия YAP1, что, по всей видимости, способствует ограничению активации цитотоксических Т-лимфоцитов для предотвращения чрезмерных эффектов [46]. При нокауте YAP1 в этих клетках происходило увеличение

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

экспрессии воспалительных цитокинов и повышалась цитотоксичность. Кроме того, YAP1 влияет на T_{reg}-клетки. В условиях дефицита YAP1 наблюдается снижение иммунносупрессивной функции T_{reg}-лимфоцитов [4, 61]. Индукция YAP1 усиливает активацию сигнальных путей, опосредованных TGFβ и SMAD в T_{reg}-клетках [61].

В недавнем исследовании обнаруживается еще один интересный результат. Ингибирование YAP1 приводило к более выраженной активации Т-клеток в геометрически неправильном пространстве по сравнению с ориентированным [73]. Особенно ярко это проявлялось в изменении профиля таких маркеров, как PD1, CD44, CD69, а также цитокинов IL-2 и IFNγ. Примечательно, что в свете обсуждений о возможности участия Piezo 1 в активации YAP1 [30, 103] наблюдаемое явление гипотетически может свидетельствовать о превалирующей роли оси Piezo 1-YAP1 в Т-клеточной регуляции по сравнению с другими активирующими YAP механизмами. Косвенно это указывает на участие Piezo 1 в сигнальном пути Hippo, однако не исключено существование других механизмов механочувтсвительности, задействующих YAP.

Не менее важным аспектом подобного вида регуляции иммунного ответа является YAP-индуцированное метаболическое перепрограммирование активированных Т-клеток [4, 55]. При нокауте YAP наблюдается увеличение гликолитической способности, усиление митохондриального дыхания, увеличение скорости потребления кислорода, резервной дыхательной способности.

Стоит, однако, отметить, что YAP-опосредованная активация Т-клеток в жестком микроокружении влияет, скорее на пролиферацию и дифференцировку, чем на исполнение цитотоксических функций. В солидных опухолях, несмотря на жесткое микроокружение цитотоксические функции Т-лимфоцитов снижены, что связно, вероятно, с ухудшением презентации антигена [25, 56].

Обсуждение данного механизма проводится в основном в контексте воспалительных и аутоиммунных процессов. Предполагается, что ингибирование цитотоксических функций при переходе от воспаленного микроокружения к невоспаленному защищает ткани от аутоиммунитета, опосредованного Т-клетками [17]. Так например, на модели мышей было показано, что более быстрое развитие диабета I типа наблюдается у мышей с отсутствием YAP в Т-клетках, который по предположению исследователей, реагируя на мягкую микросреду должен подавлять аутоиммунный процесс [55].

Использование субстратов различной жесткости открывает также возможности для активации Т-клеток ex vivo, что может способствовать повышению эффективности Т-клеточных терапий [34, 99]. Использование ингибиторов и активаторов YAP в лабораторных условиях и в качестве лекарственных препаратов также может служить методикой модуляции Т-клеточного ответа.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

Иммунный синапс

Цитотоксические Т-лимфоциты образуют иммунные синапсы с клетками-мишенями для их уничтожения за счет «окутывания» антиген-презентирующих клеток [65, 66, 70]. Цитолитические факторы такие, как перфорины и гранзимы высвобождаются непосредственно в синапс, что усиливает уничтожение клеток-мишеней и минимизирует побочный ущерб за счет ограничения диффузии гранзимов и перфоринов. Миозин II и динеин совместно способствуют антероградному транспорту литических гранул [10, 16], причем первый управляет антероградным движением литических гранул от задней части клетки к ядру, а последний отвечает за транспортировку литических гранул вокруг ядра и к синапсу [58, 65].

Было установлено, что синапсы цитотоксических Т-клеток можно разделить на две зоны: периферический ободок, в котором преобладает положительная средняя кривизна, и внутреннюю часть, характеризующийся отрицательно изогнутыми углублениями, разделенными плоскими или положительно изогнутыми гребнями и рельефами [23]. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что усиление цитотоксической функции Т-лимфоцитов связано с волнообразным контуром центральной части иммунологических синапсов из-за образования ряда локальных выпуклостей, которые более чувствительны к перфорину [14, 23].

За счет актомиозина формируются силы, прикладываемые к клетке-мишени, в результате чего увеличивается натяжение мембраны, что способствует образованию пор перфорина, доступу гранзима к цитоплазме клетки-мишени и уничтожению клетки-мишени [65, 66, 70]. Эти силы усиливают образование пор перфорина также и за счет увеличения натяжения и изменения топографии мембраны целевой клетки. Возникающие противоположно силы натяжения мембраны Т-лимфоцита увеличиваются от периферии к центру и, по всей видимости, достигают максимума в центре, где и происходит высвобождение цитолитических факторов.

Несмотря на данные об активации цитотоксических Т-лимфоцитов за счет напряжения сдвига, реализуемой через Piezo 1 [74], в недавнем исследовании было показано, что при ингибировании данного белкового канал наблюдается увеличение тянущей силы и снижение ремоделирования актина в иммунологических синапсах [63]. Исследователи связали данные эффекты с угнетением пути сигнализации, проходящему по оси Piezo 1–Grhl 3–Rnf 114 [63]. Хотя на первый взгляд это кажется противоречивым, такое сочетание явлений возможно, если предположить, что Piezo 1 в цитотоксических Т-лимфоцитах выполняет роль переключателя. Изначально натяжение мембраны цитотоксического Т-лимфоцита увеличивается вследствие миграции актина к краям иммунологического синапса, что необходимо для реализации киллерной функции. Однако по мере увеличения мембранного натяжения происходит активация Piezo 1, которая служит для ограничения избыточного иммунного ответа и переводит цитотоксический Т-лимфоцит из киллерного состояния в фоновое. В этом случае повышение

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

экспрессии перфорина и гранзима B за счет активации Piezo 1 обеспечивает накопление цитолитических факторов внутри клетки.

Эффективность уничтожения клеток-мишеней обеспечивается за счет кластеризации актиновых нитей. Исследователи утверждают, что кластеры сильнее деформируют клетку-мишень, оставляя при этом больше пространства для дегрануляции литических агентов [66, 89].

На формирование иммунного синапса могут оказывать влияние внешние условия. Так, например, на поверхности с более высокой жесткостью был замедлен транспорт ЦОМТ (Центр организации микротрубочек) к центру иммунной клетки [37]. В геометрически ориентированном пространстве снижается содержание актина в активированных Т-клетках, что может нарушать формирование иммунного синапса [73].

Фармакологические и биоинженерные методики модуляции механочувствительсноти Т-клеток и их потенциальное значение

Описанные механоиммунологические механизмы, взаимодействуя друг с другом, оказывают широкий спектр разносторонних эффектов. Один и тот же каскад может лежать в основе нескольких механических свойств Т-клеток и определять явления при различных заболеваниях. Важным аспектом практического применения данных знаний является поиск методик модуляции механоиммунологических процессов. Имеющиеся достижения (Табл. 1) дают надежду на возможность создания препаратов и модернизацию уже известных методик, однако их применение в рамках клинической медицины все еще требует изучения.

Обнаружен агонист механочувтсвительного канал Piezo 1 – Yoda 1. Механизм действия данного агониста достоверно неизвестен. Последние данные свидетельствуют о том, что Yoda 1 связывается с Piezo 1 в трансмембранных областях канала между повторами A и B и стабилизирует открытые каналы. Исследователи отмечают низкую эффективность Yoda 1, и предполагают возможность наличия неактивных сайтов связывания. Несмотря на это, использование Yoda 1 в качестве методики для ex vivo активации Т-клеток может потенциально способствовать повышению эффективности Т-клеточной терапии [35, 84, 90].

Разработаны также ингибиторы Piezo 1. Существует 2 различных механизма блокировки. Один из них реализуется за счет связывания с компонентами мембраны или встраивания в нее, что либо препятствует локальному увеличению поверхностного натяжения мембраны вблизи ионного канала, либо увеличивает сжимающее давление на ионный канал, сдерживая его открытие или способствуя его стабилизации в закрытом состоянии [42, 86, 94, 102]. При этом не происходит непосредственного связывания ингибитора с компонентами Piezo 1. Среди подобных веществ упоминаются гадолиний, рутениевый красный, механотоксин GsMTx4, полученный из яда тарантула, бета-амилоиды Aβ1-40 и Aβ1-42, а также маргариновая кислота [42, 86]. Они, как правило, являются неселективными ингибиторами Piezo 1, что означает возможность наличия серьезных

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

побочных эффектов при их применении. Тем не менее их использования в качестве дополнительных компонентов при лечении локализованных аутоиммунных заболеваний, при трансплантациях на поверхности органа или в качестве ex vivo метода может быть перспективной методикой для повышения эффективности лечения аутоиммунных процессов, а также снижения взаимных иммунных реакций в системе трансплантат-хозяин.

Другой механизм основан на связывании ингибиторов непосредственно с Piezo 1 [42, 86, 94, 102]. Вещества, действующие подобным способом, как правило являются антагонистами Yoda 1, при этом довольно часто точный механизм их действия неизвестен. В данную группу входят такие вещества, как Dooku 1, Тубеймозид I, сальвианоловая кислота B и, по всей видимости, эсцин [42, 50, 86]. Обладая большей селективностью по сравнению с веществами предыдущей группы, они имеют больший потенциал при местном использовании, однако вероятность их удачного системного применения остается такой же низкой.

Существуют также и биоинженерные методики. Выше уже упоминалась активации Piezo 1 в Т-клетках посредством наномоторов. В in vitro исследованиях на наномоторах Au-Zn в виде трубок и шиповатых наномоторах Pd-Au было показано увеличение активации Т-клеток посредством Piezo 1 [19, 95]. Движение системы в первом случае осуществлялось за счет реакции цинка с водой, в то время как во втором случае использовали реакцию разложения перекиси водорода. Более дешевым способом представляется воздействие потоком жидкости [31, 42, 74]. Наиболее очевидное применение данной методики – ex vivo активация Т-клеток при Т-клеточных терапиях.

Известно множество ингибиторов YAP. Большинство из них влияют на взаимодействие YAP и TEAD. К ним относятся вертепорфин, CA3, Super-TDU, TED-347, GNE-7883, IAG933 [29, 80, 98, 100, 101]. Проникновение данных веществ в клетку, по всей видимости, осуществляется путем пассивной диффузии вследствие их липофильности. Их изучение в контексте иммунных клеток порой приводит к неожиданным результатам. Было показано, что вертепорфин подавляет T_h17-клетки, что реализуется через иной механизм, не связанный с YAP [8]. Изучаются также и непрямые ингибиторы YAP. Так, например, TDI-011536 и TRULI рассматриваются в качестве супрессоров LATS киназ [39, 40]. BAY-593, воздействуя на RhoA, способен блокировать сопряжение интегринов и YAP [24]. Существуют и другие вещества, подавляющие действие YAP, а также стратегии его непрямой блокировки [100]. Применение ингибиторов YAP представляет собой перспективное направление в контексте противоопухолевых терапий и лечения хронический инфекций. Их использование в качестве средств, способствующих увеличению цитотоксической активности $CD8^+$-Т-лимфоцитов может усиливать подавленный иммунитет [46]. За счет угнетения иммуносупрессивной функции T_{reg}-клеток возможно поддержание активности цитотоксической функции на более длительном промежутке времени [61]. Тем

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

не менее остаются непонятными методики избегания избыточного иммунного ответа.

К активаторам YAP относят PY-60. Проникая сквозь мембрану клеток, он ингибирует аннексин A2, препятствующий ядерной транслокации YAP [78]. Это способствует усилению YAP-опосредованного ответа. Изучение данного активатора в отношении иммунных клеток не проводилось. Тем не менее можно предположить, что за счет угнетения цитотоксичности, наблюдаемого при активации YAP [46, 61], лекарственные средства на основе PY-60 могли бы использоваться при лечении аутоиммунных заболеваний, а разработка поддерживающих методик представляется перспективным направлением в контексте трансплантации.

Стоит, однако, отметить, что как ингибиторы, так и активаторы YAP при их применении в составе лекарственных средств могут обладать широким спектром побочных эффектов за счет отсутствия селективности к типу клеток. Важной задачей является поиск методики селективной доставки, при которой молекулы активатора или ингибитора высвобождались бы вблизи Т-клеток. Разработка подобной методики способствовала бы снижению выраженности побочных эффектов и повышала бы эффективность по отношению к основному применению.

Еще одной логически вытекающей методикой является активация Т-клеток жёсткими подложками. Использование жесткости субстрата в качестве лабораторной методики активации Т-клеток может способствовать повышению эффективности Т-клеточных терапий [34, 99]. Интересным вопросом остается возможность модуляции внеклеточного матрикса внутри организма с целью создания благоприятных условий для усиления Т-клеточного ответа. Не понятно, однако, какие условия можно считать благоприятными. Жесткое внеклеточное микроокружение, как было упомянуто выше, способствует пролиферации и дифференцировке Т-клеток, но препятствует исполнению цитотоксических функций [11, 25, 56]. Увеличение жесткости внеклеточного матрикса внутри организма в этом случае приведет к усилению пролиферации и дифференцировки, но не к повышению эффективности Т-клеточного ответа. Более перспективной в этом плане выглядит гипотетическая методика, основанная на модуляции Т-клеточного ответа за счет параллельного введения растворимых молекул, имитирующих жесткий внеклеточный матрикс. Подобный подход позволит, с одной стороны, усилить пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. С другой стороны, за счет растворимости молекул они не станут препятствием для презентации антигенов Т-клеткам. Возможен и другой подход. Исследователи установили, что увеличение жесткости мембраны опухолевой клетки стимулирует цитотоксический иммунный ответ [47]. Целенаправленное уплотнение мембраны опухолевых клеток является одной из перспективных методик повышения эффективности Т-клеточной терапии [47].

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

Более разработанными представляются ингибиторы и активаторы интегринов, в частности LFA-1 [53, 64, 105]. Одним из последних достижений в этой области является обнаружение ингибирующей активности GDF-15 за счет редукции адгезии Т-клеток [28].

Заключение

Современные достижения в области механоиммунологии указывают на существенную значимость механочувствительности в формировании Т-клеточного иммунного ответа. Высокая степень сопряжения механизмов обеспечивает широкий спектр механических свойств, влияющих на активацию, пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции Т-лимфоцитов (Рис. 1). Детальное изучение этих процессов открывает новые возможности для развития медицинских и фармакологических приложений, а также для поиска инновационных биоинженерных подходов к иммунотерапиям.

Значительный прогресс достигнут в понимании того, как жесткость микроокружения регулирует сигнальные каскады в Т-клетках. Выявлены ключевые медиаторы (интегрины, YAP, транскрипционные факторы, актин), играющие центральную роль в передаче механических стимулов подобной природы. Показана и значимость канала Piezo 1 в механизмах механочувствительности Т-клеток. Регуляция кальциевого потока посредством мембранного натяжения оказывается значимой в миграции и активации под действием напряжения сдвига. Эти открытия создают основу для разработки новых стратегий модуляции иммунного ответа, что особенно важно в контексте аутоиммунных заболеваний, онкологии и регенеративной медицины.

Текущие фармакологические методики предоставляют возможности для создания лекарственных препаратов, способных воздействовать на механочувствительные пути. Применение активаторов и ингибиторов Piezo 1, YAP, LFA-1 может стать основой для иммуномодуляторов, способных подавлять гиперактивированные иммунные ответы при аутоиммунных заболеваниях или, напротив, усиливать Т-клеточную активность при терапии онкологий.

Значительный потенциал имеет развитие биоинженерных методик. Последние исследования указывают на возможность разработки искусственных матриксов с целью управления активацией Т-лимфоцитов. Современные достижения в области нанотехнологий расширяют перспективы в создании методик модуляции Т-клеток ex vivo.

Несмотря на значительные успехи, остается и ряд нерешенных вопросов. Не в полной мере изучены механизмы механочувствительности Т-клеток в сложных физиологических условиях, приближенных к организму. Обнаруженные in vitro, многие механоиммунологические свойства требуют детального изучения на клинически значимых моделях in vivo. Кроме того, не исследован и фармакологический аспект. Имеющиеся вещества часто обладают низкой эффективностью и неизвестной фармакокинетикой.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

Применение ряда из них не было опробовано на Т-клеток и предполагает большое количество побочных эффектов.

Таким образом, механоиммунология представляет собой быстро развивающуюся область. Изучение механизмов механочувствительности иммунных клеток указывает на их возможное участие в патологических процессах и открывает перспективы для модернизации или создания новых подходов к лечению широкого спектра заболеваний. Дальнейшее изучение фармакологических и биоинженерных стратегий механомодуляции иммунных функций может привести к созданию современных лекарственных препаратов и терапевтических методик, учитывающих внутреннюю среду.

 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Фармакологические и биоинженерные методики модуляции механочувствительности Т-клеток.

Table 1. Pharmacological and bioengineering techniques to modulate T-cell mechanosensitivity.

Механизм Mechanism	Заболевания Diseases	Фармакологическая методика Pharmacological method	Эффекты Effects
Piezo 1	Опухоли Tumors	Агонисты: Yoda 1 Наномоторы Au-Zn, Pd-Au Поток жидкости Agonists: Yoda 1 Nanomotors Au-Zn, Pd-Au Fluid Flow	Усиление активации, пролиферации, дифференцировки Усиление продукции IL-2, TNF-α, IFN-γ, гранзима B и перфорина Усиление экспрессии NF-κB, NFAT и AP-1 Активация ex vivo для Т-клеточных терапий Повышение миграционной способности Enhanced activation,

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

			proliferation and differentiation Enhanced production of IL-2, TNF-α, IFN-γ, granzyme B and perforin Enhanced expression of NF-κB, NFAT and AP-1 Ex vivo activation for T-cell therapies Increased migration
	Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases	Ингибиторы: GsMTx4, Dooku 1, гадолиний, рутениевый красный, Aβ1-40, Aβ1-42, маргариновая кислота, Тубеймозид I, сальвианоловая кислота B, эсцин Inhibitors: GsMTx4, Dooku 1, gadolinium, ruthenium red, Aβ1-40, Aβ1-42, margaric acid, Tubeimoside I,	Снижение активации, пролиферации, дифференцировки Снижение продукции IL-2, TNF-α, IFN-γ, гранзима B и перфорина Снижение экспрессии NF-κB, NFAT и AP-1 Снижение миграционной способности
	Реакция трансплантат-против-хозяина Graft-versus-host disease		
	Отторжение трансплантата Transplant rejection		

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

		salvianolic acid B, escin	Reduced activation, proliferation and differentiation Reduced production of IL-2, TNF-α, IFN-γ, granzyme B and perforin Reduced expression of NF-κB, NFAT and AP-1 Decreased migration
YAP	Хронические инфекции Chronic infections	Ингибиторы: вертепорфин, CA3, пептид 17, Super-TDU, TED-347, GNE-7883, IAG933, VT103, цитохалазин D, TDI-0115 и TRULI Inhibitors: verteporfin, CA3, peptide 17, Super-TDU, TED-347, GNE-7883, IAG933, VT103, cytochalasin D, TDI-0115 and TRULI	Стабилизация цитотоксических Т-лимфоцитов Стабилизация пролиферации и дифференцировки Т-клеток Stabilization of cytotoxic T-lymphocytes Stabilization of T-cell proliferation and differentiation
	Аутоиммунные заболевания	Активаторы: PY-60	Иммуносупрессия Снижение активации

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

 10.15789/1563-0625-TRO-3215

	Autoimmune diseases	Activators: PY-60	цитотоксических Т-лимфоцитов
	Сахарный диабет Diabetes mellitus		Immunosuppression Decreased activation of cytotoxic T-lymphocytes
Интегрины (LFA-1) Integrins (LFA-1)	Опухоли Tumors	Жесткий субстрат Rigid substrate	Активация ex vivo для Т-клеточных терапий Ex vivo activation for T-cell therapies
	Хронические инфекции Chronic infections	Ингибиторы: BIRT-377, A-286982, BMS-688521, HY-19344A Inhibitors: BIRT-377, A-286982, BMS-688521, HY-19344A	Снижение миграционной способности Decreased migration
	Аутоиммунные заболевания Autoimmune diseases		

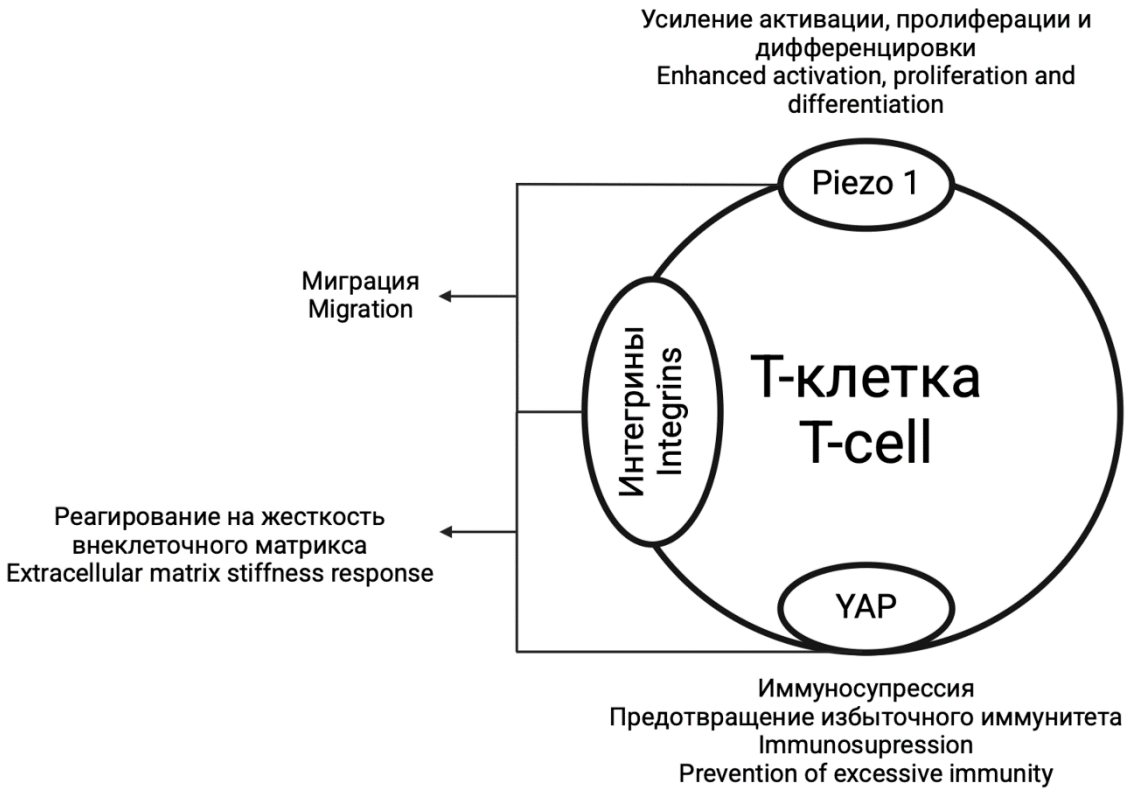
 ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

10.15789/1563-0625-TRO-3215

РИСУНКИ

Рисунок 1. Механизмы механочувствительности и их участие в Т-клеточном иммунном ответе.

Figure 1. Mechanisms of mechanosensitivity and their involvement in the T-cell immune response.



ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку
Горшков Григорий Сергеевич – студент, кафедра медицинской и биологической физики, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
адрес: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а;
телефон: 8(917)132-09-10;
e-mail: gorshkov.grigoriy@mail.ru
Grigory S. Gorshkov – student, Department of Medical and Biological Physics of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
address: 105064, Russian Federation, Moscow, 5a Malyi Kazenniy Lane;
telephone: 8(917)132-09-10;
e-mail: gorshkov.grigoriy@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах
Быков Анатолий Сергеевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
Anatoliy S. Bykov – PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of Microbiology, Virology and Immunology department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

Свитич Оксана Анатольевна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
Oxana A. Svitich – PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, The Head of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, The Head of Laboratory of Molecular Immunology of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia, Professor of Microbiology, Virology and Immunology department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia.

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

Блок 3. Метаданные статьи

РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ Т-КЛЕТОК В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

THE ROLE OF MECHANICAL PROPERTIES OF T-CELLS IN SHAPING THE IMMUNE RESPONSE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
МЕХАНОИММУНОЛОГИЯ Т-КЛЕТОК

MECHANOIMMUNOLOGY OF T-CELLS

Ключевые слова: иммунология, механоиммунология, Т-клетка, механочувствительность, механотрансдукция, CAR-T-клеточная терапия, наномоторы.

Keywords: immunology, mechanoimmunology, T-cell, mechanosensitivity, mechanotransduction, CAR-T cell therapy, nanomotors.

Обзоры.
Количество страниц текста – 13,
Количество таблиц – 1,
Количество рисунков – 1.
05.04.2025

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1.	Acuto O. T-cell virtuosity in ‘‘knowing thyself”. Front. Immunol., 2024, Vol. 15, 1343575.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2024.1343575
2.	Alatoom A., ElGindi M., Sapudom J., Teo J. C. M. The T Cell Journey: A Tour de Force. Advanced Biology, 2023, Vol. 7, no. 1, 2200173.	–	DOI: 10.1002/adbi.202200173
3.	Angeli V., Lim H. Y. Biomechanical control of lymphatic vessel physiology and functions. Cell. Mol. Immunol., 2023, Vol. 20, no. 9, pp. 1051-1062.	–	DOI: 10.1038/s41423-023-01042-9
4.	Bai J., Yan M., Xu Y., Wang Y., Yao Y., Jin P., Zhang Y., Qu Y., Niu L., Li H. YAP enhances mitochondrial OXPHOS in tumor-	–	DOI: 10.1136/jitc-2024-010463

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	infiltrating Treg through upregulating Lars2 on stiff matrix. J. Immunother. Cancer, 2024, Vol. 12, no. 11, e010463.		
5.	Bergert M., Erzberger A., Desai R. A., Aspalter I. M., Oates A. C., Charras G., Salbreux G., Paluch E. K. Force transmission during adhesion-independent migration. Nat. Cell. Biol., 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 524-529.	–	DOI: 10.1038/ncb3134
6.	Bertoni A., Alabiso O., Galetto A., Baldanzi G. Integrins in T Cell Physiology. IJMS, 2018, Vol. 19, no. 2, p. 485.	–	DOI: 10.3390/ijms19020485
7.	Boesen E. I., Kakalij R. M. Autoimmune-mediated renal disease and hypertension. Clinical Science, 2021, Vol. 135, no. 17, pp. 2165-2196.	–	DOI: 10.1042/CS20200955
8.	Brosinsky P., Leister H., Cheng N., Varelas X., Visekruna A., Luu M. Verteporfin protects against Th17 cell-mediated EAE independently of YAP inhibition. Eur. J. Immunol., 2022, Vol. 52, no. 9, pp. 1523-1526.	–	DOI: 10.1002/eji.202149564
9.	Cai X., Wang K. C., Meng Z. Mechanoregulation of YAP and TAZ in Cellular Homeostasis and Disease	–	DOI: 10.3389/fcell.2021.673599

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Progression. Front. Cell Dev. Biol., 2021, Vol. 9, 673599.		
10.	Calvo V., Izquierdo M. Role of Actin Cytoskeleton Reorganization in Polarized Secretory Traffic at the Immunological Synapse. Front. Cell Dev. Biol., 2021, Vol. 9, 629097.	–	DOI: 10.3389/fcell.2021.629097
11.	Cheever A., Townsend M., O'Neill K. Tumor Microenvironment Immunosuppression: A Roadblock to CAR T-Cell Advancement in Solid Tumors Cells, 2022, Vol. 11, no, 22, 3626.	–	DOI: 10.3390/cells11223626
12.	Chen D.S. Immunity as biophysics at the surface of a T cell. Immunity, 2024, Vol. 57, no. 2, pp.193-195.	–	DOI: 10.1016/j.immuni.2024.01.015
13.	Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E., Patapoutian A. Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels. Science, 2010, Vol. 330, no. 6000, pp. 55-60.	–	DOI: 10.1126/science.1193270
14.	de Jesus M., Settle A. H., Vorselen D., Gaetjens T. K., Galiano M., Wong Y. Y., Fu T. M., Santosa E., Winer B. Y., Tamzalit F.,	–	DOI: 10.1101/2023.04.16.537078

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Wang M. S., Bao Z., Sun J. C., Shah P., Theriot J. A., Abel S. M., Huse M. Topographical analysis of immune cell interactions reveals a biomechanical signature for immune cytolysis, Biorxiv, 2023.		
15.	De Marco R. C., Monzo H. J., Ojala P. M. CAR T Cell Therapy: A Versatile Living Drug. IJMS, 2023, Vol. 24, no. 7, 6300.	–	DOI: 10.3390/ijms24076300
16.	Douanne T, Griffiths G. M. Cytoskeletal control of the secretory immune synapse. Current Opinion in Cell Biology, 2021, Vol. 71, pp. 87-94.	–	DOI: 10.1016/j.ceb.2021.02.008
17.	Du, H., Bartleson, J. M., Butenko, S., Alonso, V., Liu, W. F., Winer, D. A., Butte, M. J. Tuning immunity through tissue mechanotransduction. Nat. Rev. Immunol., 2023, Vol. 23, no. 3, pp. 174-188.	–	DOI: 10.1038/s41577-022-00761-w
18.	Fang, X. Z., Zhou, T., Xu, J. Q., Wang, Y. X., Sun, M. M., He, Y. J., Pan, S. W., Xiong, W., Peng, Z. K., Gao, X. H., & Shang, Y. Structure, kinetic properties and biological function of mechanosensitive Piezo channels. Cell Biosci., 2021, Vol. 11, no. 1, p. 13.	–	DOI: 10.1186/s13578-020-00522-z

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

19.	Fu D., Xie D., Wang F., Chen B., Wang Z., Peng F. Mechanically Optimize T Cells Activation by Spiky Nanomotors. Front. Bioeng. Biotechnol., 2022, Vol. 10, 844091.	–	DOI: 10.3389/fbioe.2022.844091
20.	Ge H., Tian M., Pei Q., Tan F., Pei H. Extracellular Matrix Stiffness: New Areas Affecting Cell Metabolism. Front. Oncol., 2021, Vol. 11, 631991.	–	DOI: 10.3389/fonc.2021.631991
21.	Geng L., Zhang C., He C., Zhang K., Kan H., Mao, A., Ma X. Physiological levels of fluid shear stress modulate vascular function through TRPV4 sparklets. ABBS, 2022, Vol. 54, no. 9, pp. 1268-1277.	–	DOI: 10.3724/abbs.2022118
22.	Geng X., Ho Y. C., Srinivasan R.S. Biochemical and mechanical signals in the lymphatic vasculature. Cell Mol. Life Sci., 2021, Vol. 78, no. 16, pp. 5903-5923.	–	DOI: 10.1007/s00018-021-03886-8
23.	Govendir M. A., Kempe D., Sianati S., Cremasco J., Mazalo J. K., Colakoglu F., Golo M., Poole K., Biro M. T cell cytoskeletal forces shape synapse topography for targeted lysis via membrane curvature bias of perforin. Developmental. Cell., 2022, Vol. 57, no. 18, pp. 2237-2247.	–	DOI: 10.1016/j.devcel.2022.08.012

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

24.	Graham K., Lienau P., Bader B., Prechtl S., Naujoks J., Lesche R., Weiske J., Kuehnlenz J., Brzezinka K., Potze L., Zanconato F., Nicke B., Montebaur A., Bone W., Golfier S., Kaulfuss S., Kopitz C., Pilari S., Steuber H., Hayat S., Kamburov A., Steffen A., Schlicker A., Buchgraber P., Braeuer N., Font N. A., Heinrich T., Kuhnke L., Nowak-Reppel K., Stresemann C., Steigemann P., Walter A. O., Blotta S., Ocker M., Lakner A., von Nussbaum F., Mumberg D., Eis K., Piccolo S., Lange M. Discovery of YAP1/TAZ pathway inhibitors through phenotypic screening with potent anti-tumor activity via blockade of Rho-GTPase signaling. Cell Chemical Biology, 2024, Vol. 31, no. 7, pp. 1247-1263.	–	DOI: 10.1016/j.chembiol.2024.02.013
25.	Gunzer M., Schäfer A., Borgmann S., Grabbe S., Zänker K. S., Bröcker E. B., Kämpgen E., Friedl P. Antigen Presentation in Extracellular Matrix: Interactions of T Cells with Dendritic Cells Are Dynamic, Short Lived, and Sequential. Immunity, 2000, Vol. 13, no. 3, pp. 323-332.	–	DOI: 10.1016/S1074-7613(00)00032-7
26.	Guo T., He C., Venado A., Zhou Y. Extracellular Matrix Stiffness in Lung Health	–	DOI: 10.1002/cphy.c210032

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	and Disease. Compr. Physiol., 2022, Vol. 12, no. 3, pp. 3523-3558.		
27.	Guo T., Wantono C., Tan Y., Deng F., Duan T., Liu D. Regulators, functions, and mechanotransduction pathways of matrix stiffness in hepatic disease. Front. Physiol., 2023, Vol. 14, 1098129.	–	DOI: 10.3389/fphys.2023.1098129
28.	Eiring P., Vashist N., Wedekink F., Genssler S., Fischer B., Dahlhoff J., Mokhtari F., Kuzkina A., Welters M. J. P., Benz T. M., Sorger L., Thiemann V., Almanzar G., Selle M., Thein K., Späth J., Gonzalez M. C., Reitinger C., Ipsen-Escobedo A., Wistuba-Hamprecht K., Eichler K., Filipski K., Zeiner P. S., Beschorner R., Goedemans R., Gogolla F. H., Hackl H., Rooswinkel R. W., Thiem A., Roche P. R., Joshi H., Pühringer D., Wöckel A., Diessner J. E., Rüdiger M., Leo E., Cheng P. F., Levesque M. P., Goebeler M., Sauer M., Nimmerjahn F., Schuberth-Wagner C., von Felten S., Mittelbronn M., Mehling M., Beilhack A., van der Burg S. H., Riedel A., Weide B., Dummer R., Wischhusen J. Tumor-derived GDF-15 blocks LFA-1 dependent T cell recruitment and suppresses	–	DOI: 10.1038/s41467-023-39817-3

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	responses to anti-PD-1 treatment. Nat. Commun., 2023, Vol. 14, no. 1, p. 4253.		
29.	Hagenbeek T. J., Zbieg J. R., Hafner M., Mroue R., Lacap J. A., Sodir N. M., Noland C. L., Afghani S., Kishore A., Bhat K. P., Yao X., Schmidt S., Clausen S., Steffek M., Lee W., Beroza P., Martin S., Lin E., Fong R., Di Lello P., Kubala M. H., Yang M. N., Lau J. T., Chan E., Arrazate A., An L., Levy E., Lorenzo M. N., Lee H. J., Pham T. H., Modrusan Z., Zang R., Chen Y. C., Kabza M., Ahmed M., Li J., Chang M. T., Maddalo D., Evangelista M., Ye X., Crawford J. J., Dey A. An allosteric pan-TEAD inhibitor blocks oncogenic YAP/TAZ signaling and overcomes KRAS G12C inhibitor resistance. Nat. Cancer, 2023, Vol. 4, no. 6, pp. 812-828.	–	DOI: 10.1038/s43018-023-00577-0
30.	Hasegawa K., Fujii S., Matsumoto S., Tajiri Y., Kikuchi A., Kiyoshima T. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation. The Journal of Pathology, 2021, Vol. 253, no. 1, pp. 80-93.	–	DOI: 10.1002/path.5553
31.	Hope J. M., Dombroski J. A., Pereles R. S., Lopez-Cavestany M., Greenlee J. D.,	–	DOI: 10.1186/s12915-022-01266-7

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Schwager S. C., Reinhart-King C. A., King M. R. Fluid shear stress enhances T cell activation through Piezo1. BMC Biol., 2022, Vol. 20, no. 1, p. 61.		
32.	Humphries J. D., Chastney M. R., Askari J. A., Humphries M. J. Signal transduction via integrin adhesion complexes. Current Opinion in Cell Biology, 2019, Vol. 56, pp. 14-21.	–	DOI: 10.1016/j.ceb.2018.08.004
33.	Huttenlocher A., Horwitz A. R. Integrins in Cell Migration. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2011, Vol. 3, no. 9, a005074-a005074.	–	DOI: 10.1101/cshperspect.a005074
34.	Hyun J., Kim S. J., Cho S. D., Kim H. W. Mechano-modulation of T cells for cancer immunotherapy. Biomaterials, 2023, Vol. 297, 122101.	–	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2023.122101
35.	Jiang W., Wijerathne T. D., Zhang H., Lin Y. C., Jo S., Im W., Lacroix J. J., Luo Y. L. Structural and thermodynamic framework for PIEZO1 modulation by small molecules. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2023, Vol. 120, no. 50, e2310933120.	–	DOI: 10.1073/pnas.2310933120

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

36.	Jiang Y., Yang X., Jiang J., Xiao B. Structural Designs and Mechanogating Mechanisms of the Mechanosensitive Piezo Channels. Trends in Biochemical Sciences, 2021, Vol. 46, no. 6, pp. 472-488.	–	DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.008
37.	Jin W., Tamzalit F., Chaudhuri P. K., Black C. T., Huse M., Kam L. C. T cell activation and immune synapse organization respond to the microscale mechanics of structured surfaces. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2019, Vol. 116, no. 40, pp. 19835-19840.	–	DOI: 10.1073/pnas.1906986116
38.	Jung P., Zhou X., Iden S., Bischoff M., Qu B. T cell stiffness is enhanced upon formation of immunological synapse. *Elife*, 2021, no. 10, e66643.	–	DOI: 10.7554/eLife.66643
39.	Kastan N., Gnedeva K., Alisch T., Petelski A. A., Huggins D. J., Chiaravalli J., Aharanov A., Shakked A., Tzahor E., Nagiel A., Segil N., Hudspeth A. J. Small-molecule inhibition of Lats kinases may promote Yap-dependent proliferation in postmitotic mammalian tissues. Nat. Commun., 2021, Vol. 12, no. 1, p. 3100.	–	DOI: 10.1038/s41467-021-23395-3
40.	Kastan N. R., Oak S., Liang R., Baxt L., Myers R. W., Ginn J., Liverton N., Huggins	–	DOI: 10.1073/pnas.2206113119

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	D. J., Pichardo J., Paul M., Carroll T. S., Nagiel A., Gnedeva K., Hudspeth A. J. Development of an improved inhibitor of Lats kinases to promote regeneration of mammalian organs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2022, Vol. 119, no. 28, e2206113119.		
41.	Kim T. J. Mechanobiology: A New Frontier in Biology. Biology, 2021, Vol. 10, no. 7, p. 570.	–	DOI: 10.3390/biology10070570
42.	Kinsella J. A., Debant M., Parsonage G., Morley L. C., Bajarwan M., Revill C., Foster R., Beech D. J. Pharmacology of PIEZO1 channels. British J Pharmacology., 2024m Vol. 181, no. 23, pp. 4714-4732.	–	DOI: 10.1111/bph.17351
43.	Kolasangiani R., Bidone T. C., Schwartz M. A. Integrin Conformational Dynamics and Mechanotransduction. Cells, 2022, Vol. 11, no. 22, 3584.	–	DOI: 10.3390/cells11223584
44.	Koo J. H., Guan K. L. Interplay between YAP/TAZ and Metabolism. Cell Metabolism, 2018, Vol. 28, no. 2, pp. 196-206.	–	DOI: 10.1016/j.cmet.2018.07.010
45.	Lämmermann T., Bader B. L., Monkley S. J., Worbs T., Wedlich-Söldner R., Hirsch K., Keller M., Förster R., Critchley D. R., Fässler	–	DOI: 10.1038/nature06887

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	R., Sixt M. Rapid leukocyte migration by integrin-independent flowing and squeezing. Nature, 2008, Vol. 453, no. 7191, pp. 51-55.		
46.	Lebid A., Chung L., Pardoll D. M., Pan F. YAP Attenuates CD8 T Cell-Mediated Anti-tumor Response. Front. Immunol., 2020, Vol. 11, p. 580.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2020.00580
47.	Lei K., Kurum A., Kaynak M., Bonati L., Han Y., Cencen V., Gao M., Xie Y. Q., Guo Y., Hannebelle M. T. M., Wu Y., Zhou G., Guo M., Fantner G. E., Sakar M. S., Tang L., Cancer-cell stiffening via cholesterol depletion enhances adoptive T-cell immunotherapy. Nat. Biomed. Eng., 2021. Vol. 5, no. 12, pp. 1411-1425.	–	DOI: 10.1038/s41551-021-00826-6
48.	Liu B., Kolawole E. M., Evavold B. D. Mechanobiology of T Cell Activation: To Catch a Bond. Annu Rev. Cell Dev. Biol., 2021, Vol. 37, no. 1, pp. 65-87.	–	DOI: 10.1146/annurev-cellbio-120219-055100
49.	Liu C. S. C., Mandal T., Biswas P., Hoque M. A., Bandopadhyay P., Sinha B. P., Sarif J., D'Rozario R., Sinha D. K., Sinha B., Ganguly D. Piezo1 mechanosensing regulates integrin-	–	DOI: 10.7554/eLife.91903

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	dependent chemotactic migration in human T cells. eLife, 2024, Vol. 12, RP91903.		
50.	Liu S., Pan X., Cheng W., Deng B., He Y., Zhang L., Ning Y., Li J. Tubeimoside I Antagonizes Yoda1-Evoked Piezo1 Channel Activation. Front. Pharmacol., 2020, Vol. 11, p. 768.	–	DOI: 10.3389/fphar.2020.00768
51.	Luthold C., Hallal T., Labbé D. P., Bordeleau F. The Extracellular Matrix Stiffening: A Trigger of Prostate Cancer Progression and Castration Resistance? Cancers, 2022, Vol. 14, no, 12, 2887.	–	DOI: 10.3390/cancers14122887
52.	Lv D., Fei Y., Chen H., Wang J., Han W., Cui B., Feng Y., Zhang P., Chen J. Crosstalk between T lymphocyte and extracellular matrix in tumor microenvironment. Front. Immunol., 2024, Vol. 15, 1340702.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2024.1340702
53.	Mancuso R. V., Schneider G., Hürzeler M., Gut M., Zurflüh J., Breitenstein W., Bouitbir J., Reisen F., Atz K., Ehrhardt C., Duthaler U., Gygax D., Schmidt A. G., Krähenbühl S., Weitz-Schmidt G. Allosteric targeting resolves limitations of earlier LFA-1 directed	–	DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115504

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	modalities. Biochemical Pharmacology, 2023, Vol. 211, 115504.		
54.	Martino F., Perestrelo A. R., Vinarský V., Pagliari S., Forte G. Cellular Mechanotransduction: From Tension to Function. Front. Physiol, 2018, Vol. 9, p. 824.	–	DOI: 10.3389/fphys.2018.00824
55.	Meng K. P., Majedi F. S., Thauland T. J., Butte M. J. Mechanosensing through YAP controls T cell activation and metabolism. Journal of Experimental Medicine, 2020, Vol. 217, no. 8, e20200053.	–	DOI: 10.1084/jem.20200053
56.	Mierke C.T. Extracellular Matrix Cues Regulate Mechanosensing and Mechanotransduction of Cancer Cells. Cells, 2024, Vol. 13, no. 1, p. 96.	–	DOI: 10.3390/cells13010096
57.	Montironi C., Muñoz-Pinedo C., Eldering E. Hematopoietic versus Solid Cancers and T Cell Dysfunction: Looking for Similarities and Distinctions. Cancers, 2021, Vol. 13, no. 2, p. 284.	–	DOI: 10.3390/cancers13020284
58.	Murugesan S., Hong J., Yi J., Li D., Beach J. R., Shao L., Meinhardt J., Madison G., Wu X., Betzig E., Hammer J. A. Formin-generated actomyosin arcs propel T cell	–	DOI: 10.1083/jcb.201603080

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	receptor microcluster movement at the immune synapse. Journal of Cell Biology, 2016, Vol. 215, no. 3, pp. 383-399.		
59.	Narciso M., Martínez Á., Júnior C., Díaz-Valdivia N., Ulldemolins A., Berardi M., Neal K., Navajas D., Farré R., Alcaraz J., Almendros I., Gavara N. Lung Micrometastases Display ECM Depletion and Softening While Macrometastases Are 30-Fold Stiffer and Enriched in Fibronectin. Cancers, 2023, Vol. 15, no. 8, 2404.	–	DOI: 10.3390/cancers15082404
60.	Nelson C. M., Xiao B., Wickström S. A., Dufrêne Y. F., Cosgrove D. J., Heisenberg C. P., Dupont S., Shyer A. E., Rodrigues A. R., Trepat X., Diz-Muñoz A. Mechanobiology: Shaping the future of cellular form and function. Cell, 2024, Vol. 187, no. 11, pp. 2652-2656.	–	DOI: 10.1016/j.cell.2024.04.006
61.	Ni X., Tao J., Barbi J., Chen Q., Park B. V., Li Z., Zhang N., Lebid A., Ramaswamy A., Wei P., Zheng Y., Zhang X., Wu X., Vignali P., Yang C. P., Li H., Pardoll D., Lu L., Pan D., Pan F. YAP Is Essential for Treg-Mediated Suppression of Antitumor	–	DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1124

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Immunity. Cancer Discovery, 2018, Vol. 8, no. 8, pp. 1026-1043.		
62.	Nicolas N., De Tilly A., Roux E. Blood shear stress during the cardiac cycle and endothelial cell orientation and polarity in the carotid artery of male and female mice. Front. Physiol., 2024, Vol. 15, 1386151.	–	DOI: 10.3389/fphys.2024.1386151
63.	Pang R., Sun W., Yang Y., Wen D., Lin F., Wang D., Li K., Zhang N., Liang J., Xiong C., Liu Y. PIEZO1 mechanically regulates the antitumour cytotoxicity of T lymphocytes. Nat. Biomed. Eng., 2024, Vol. 8, no. 9, pp. 1162-1176.	–	DOI: 10.1038/s41551-024-01188-5
64.	Pang X., He X., Qiu Z., Zhang H., Xie R., Liu Z., Gu Y., Zhao N., Xiang Q., Cui Y. Targeting integrin pathways: mechanisms and advances in therapy. Sig. Transduct. Target Ther., 2023, Vol. 8, no. 1, p. 1.	–	DOI: 10.1038/s41392-022-01259-6
65.	Pathni A., Özçelikkale A., Rey-Suarez I., Li L., Davis S., Rogers N., Xiao Z., Upadhyaya A. Cytotoxic T Lymphocyte Activation Signals Modulate Cytoskeletal Dynamics and Mechanical Force Generation. Front. Immunol., 2022, Vol. 13, 779888.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2022.779888

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

66.	Pathni A., Wagh K., Rey-Suarez I., Upadhyaya A. Mechanical regulation of lymphocyte activation and function. Journal of Cell Science, 2024, Vol. 137, no. 13, jcs219030.	–	DOI: 10.1242/jcs.219030
67.	Pocaterra A., Romani P., Dupont S. YAP/TAZ functions and their regulation at a glance. Journal of Cell Science, 2020, Vol. 133, no. 2, jcs230425.	–	DOI: 10.1242/jcs.230425
68.	Pribila J. T., Quale A. C., Mueller K. L., Shimizu Y. Integrins and T Cell–Mediated Immunity. Annu Rev. Immunol. 2004, Vol. 22, no. 1, pp. 157-180.	–	DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104649
69.	Reversat A., Gaertner F., Merrin J., Stopp J., Tasciyan S., Aguilera J., de Vries I., Hauschild R., Hons M., Piel M., Callan-Jones A., Voituriez R., Sixt M. Cellular locomotion using environmental topography. Nature, 2020, Vol. 582, no. 7813, pp. 582-585.	–	DOI: 10.1038/s41586-020-2283-z
70.	Rogers J., Bajur A. T., Salaita K., Spillane K. M. Mechanical control of antigen detection and discrimination by T and B cell receptors. Biophysical Journal, 2024, Vol. 123, no. 15, pp. 2234-2255.	–	DOI: 10.1016/j.bpj.2024.05.020

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

71.	Rømer A. M. A., Thorseth M. L., Madsen D. H. Immune Modulatory Properties of Collagen in Cancer. Front. Immunol., 2021, Vol. 12, 791453.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2021.791453
72.	Roy N. H., Kim S. H. J., Buffone A. Jr., Blumenthal D., Huang B., Agarwal S., Schwartzberg P. L., Hammer D. A., Burkhardt J. K. LFA-1 signals to promote actin polymerization and upstream migration in T cells. *J. Cell Sci*., 2020, Vol. 133, no. 17, jcs248328.	–	DOI: 10.1242/jcs.248328
73.	Sapudom J., Alatoom A., Tipay P. S., Teo J. Cm. Matrix stiffening from collagen fibril density and alignment modulates YAP-mediated T-cell immune suppression. Biomaterials, 2025, Vol. 315, 122900.	–	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122900
74.	Sarna N. S., Desai S. H., Kaufman B. G., Curry N. M., Hanna A. M., King M. R. Enhanced and sustained T cell activation in response to fluid shear stress. iScience, 2024, Vol. 27, no. 6, 109999.	–	DOI: 10.1016/j.isci.2024.109999
75.	Schoppmeyer R., van Steen A. C. I., Kempers L., Timmerman A. L., Nolte M. A., Hombrink P., van Buul J.D. The endothelial diapedesis synapse regulates transcellular migration of	–	DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110243

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	human T lymphocytes in a CX3CL1- and SNAP23-dependent manner. Cell Reports, 2022, Vol. 38, no. 3, 110243.		
76.	Secondino S., Canino C., Alaimo D., Muzzana M., Galli G., Borgetto S., Basso S., Bagnarino J., Pulvirenti C., Comoli P., Pedrazzoli P. Clinical Trials of Cellular Therapies in Solid Tumors. Cancers, 2023, Vol. 15, no. 14, 3667.	–	DOI: 10.3390/cancers15143667
77.	Seo J., Kim J. Regulation of Hippo signaling by actin remodeling. BMB Rep., 2018, Vol. 51, no. 3, pp. 151-156.	–	DOI: 10.5483/BMBRep.2018.51.3.012
78.	Shalhout S. Z., Yang P. Y., Grzelak E. M., Nutsch K., Shao S., Zambaldo C., Iaconelli J., Ibrahim L., Stanton C., Chadwick S. R., Chen E., DeRan M., Li S., Hull M., Wu X., Chatterjee A. K., Shen W., Camargo F. D., Schultz P. G., Bollong M. J. YAP-dependent proliferation by a small molecule targeting annexin A2. Nat. Chem. Biol., 2021, Vol. 17, no. 7, pp. 767-775.	–	DOI: 10.1038/s41589-021-00755-0
79.	Smith A., Stanley P., Jones K., Svensson L., McDowall A., Hogg N. The role of the integrin LFA-1 in T-lymphocyte migration.	–	DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00537.x

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Immunological Reviews, 2007, Vol. 218, no. 1, pp. 135-146.		
80.	Sturbaut M., Bailly F., Coevoet M., Sileo P., Pugniere M., Liberelle M., Magnez R., Thuru X., Chartier-Harlin M. C., Melnyk P., Gelin M., Allemand F., Guichou J. F., Cotelle P. Discovery of a cryptic site at the interface 2 of TEAD – Towards a new family of YAP/TAZ-TEAD inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2021, Vol. 226, 113835.	–	DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113835
81.	Sun D., Shi X., Li S., Wang X., Yang X., Wan M. CAR-T cell therapy: A breakthrough in traditional cancer treatment strategies (Review). Mol. Med. Rep., 2024, Vol. 29, no. 3, p. 47.	–	DOI: 10.3892/mmr.2024.13171
82.	Sundqvist K. G. T Cell Motility ─ How Is It Regulated? Front. Immunol., 2020, Vol. 11, 588642.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2020.588642
83.	Tamzalit F., Wang M. S., Jin W., Tello-Lafoz M., Boyko V., Heddleston J. M., Black C. T., Kam L. C., Huse M. Interfacial actin protrusions mechanically enhance killing by	–	DOI: 10.1126/sciimmunol.aav5445

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	cytotoxic T cells. Sci Immunol., 2019, Vol. 4, no. 33, eaav5445.		
84.	Tang H., Zeng R., He E., Zhang I., Ding C., Zhang A. Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1 (Piezo1): A Promising Therapeutic Target and Its Modulators: Miniperspective. J. Med. Chem., 2022, Vol. 65, no. 9, pp. 6441-6453.	–	DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00085
85.	Taylor E. B., Wolf V. L., Dent E., Ryan M. J. Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. British J. Pharmacology, 2019, Vol. 176, no. 12, pp. 1897-1913.	–	DOI: 10.1111/bph.14604
86.	Thien N. D., Hai-Nam N., Anh D. T., Baecker D. Piezo1 and its inhibitors: Overview and perspectives. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, Vol. 273, 116502.	–	DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116502
87.	Walling B. L., Kim M. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. Front. Immunol., 2018, Vol. 9, p. 952.	–	DOI: 10.3389/fimmu.2018.00952
88.	Wang H. J., Wang Y., Mirjavadi S. S., Andersen T., Moldovan L., Vatankhah P., Russell B., Jin J., Zhou Z., Li Q., Cox C. D., Su Q. P., Ju L. A. Microscale geometrical modulation of PIEZO1 mediated	–	DOI: 10.1038/s41467-024-49833-6

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	mechanosensing through cytoskeletal redistribution. Nat. Commun., 2024, Vol. 15, no. 1, 5521.		
89.	Wang M. S., Hu Y., Sanchez E. E., Xie X., Roy N. H., de Jesus M., Winer B. Y., Zale E. A., Jin W., Sachar C., Lee J. H., Hong Y., Kim M., Kam L. C., Salaita K., Huse M. Mechanically active integrins target lytic secretion at the immune synapse to facilitate cellular cytotoxicity. Nat. Commun., 2022, Vol. 13, no. 1, p. 3222.	–	DOI: 10.1038/s41467-022-30809-3
90.	Wijerathne T. D., Ozkan A. D., Lacroix J. J. Yoda1's energetic footprint on Piezo1 channels and its modulation by voltage and temperature. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2022, Vol. 119, no. 29, e2202269119.	–	DOI: 10.1073/pnas.2202269119
91.	Winkler J., Abisoye-Ogunniyan A., Metcalf K. J., Werb Z. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. Nat. Commun., 2020, Vol. 11, no. 1, p. 5120.	–	DOI: 10.1038/s41467-020-18794-x
92.	Wong D. C. P., Ding J. L. The mechanobiology of NK cells – "Forcing NK to Sense" target cells. Biochimica et	–	DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.188860

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer, 2023, Vol. 1878, no. 2, 188860.		
93.	Woolf E., Grigorova I., Sagiv A., Grabovsky V., Feigelson S. W., Shulman Z., Hartmann T., Sixt M., Cyster J. G., Alon R. Lymph node chemokines promote sustained T lymphocyte motility without triggering stable integrin adhesiveness in the absence of shear forces. Nat. Immunol., 2007, Vol. 8, no. 10, pp. 1076-1085.	–	DOI: 10.1038/ni1499
94.	Wu J., Lewis A. H., Grandl J. Touch, Tension, and Transduction – The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. Trends in Biochemical Sciences, 2017, Vol. 42, no. 1, pp. 57-71.	–	DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.004
95.	Xie D., Fu D., Fu S., Chen B., He W., Wilson D. A., Peng F. Mechanical Activation of Immune T Cells via a Water Driven Nanomotor. Adv. Healthcare Materials, 2022, Vol. 11, no. 12, 2200042.	–	DOI: 10.1002/adhm.202200042
96.	Yang C., Xie R., Cao T., Zhang Y., Xe Y., Fan Q., Wang X., Ye F. Mechanical communication and function regulation of	–	DOI: 10.1016/j.fmre.2024.04.008

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	immune cells. Fundamental Research, 2024, S2667325824001523.		
97.	Yang X., Lin C., Chen X., Li S., Li X., Xiao B. Structure deformation and curvature sensing of PIEZO1 in lipid membranes. Nature, 2022, Vol. 604, no. 7905, pp. 377-383.	–	DOI: 10.1038/s41586-022-04574-8
98.	Yong J., Li Y., Lin S., Wang Z., Xu Y. Inhibitors Targeting YAP in Gastric Cancer: Current Status and Future Perspectives. DDDT, 2021, Vol. 15, pp. 2445-2456.	–	DOI: 10.2147/DDDT.S308377
99.	Yuan D. J., Shi L., Kam L. C. Biphasic response of T cell activation to substrate stiffness. Biomaterials, 2021, Vol. 273, 120797.	–	DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120797
100.	Zagiel B., Melnyk P., Cotelle P. Progress with YAP/TAZ-TEAD inhibitors: a patent review (2018-present). Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2022, Vol. 32, no. 8, pp. 899-912.	–	DOI: 10.1080/13543776.2022.2096436
101.	Zhao B., Pobbati A. V., Rubin B. P., Stauffer S. Leveraging Hot Spots of TEAD–Coregulator Interactions in the Design of Direct Small Molecule Protein-Protein	–	DOI: 10.3390/ph16040583

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	Interaction Disruptors Targeting Hippo Pathway Signaling. Pharmaceuticals, 2023, Vol. 16, no. 4, p. 583.		
102.	Zhou Z., Martinac B. Mechanisms of PIEZO Channel Inactivation. IJMS, 2023, Vol. 24, no. 18, 14113.	–	DOI: 10.3390/ijms241814113
103.	Zhu B., Qian W., Han C., Bai T., Hou X. Piezo 1 activation facilitates cholangiocarcinoma metastasis via Hippo/YAP signaling axis. Molecular Therapy – Nucleic Acids, 2021, Vol. 24, pp. 241-252.	–	DOI: 10.1016/j.omtn.2021.02.026
104.	Zhuang C., Gould J. E., Enninful A., Shao S., Mak M. Biophysical and mechanobiological considerations for T-cell-based immunotherapy. Trends in Pharmacological Sciences, 2023, Vol. 44, no. 6, pp. 366-378.	–	DOI: 10.1016/j.tips.2023.03.007
105.	Zimmerman T., Blanco F. Inhibitors Targeting the LFA-1/ICAM-1 Cell-Adhesion Interaction: Design and Mechanism of Action. CPD, 2008, Vol. 14, no. 22, pp. 2128-2139.	–	DOI: 10.2174/138161208785740225
106.	Zuidema A., Wang W., Sonnenberg A. Crosstalk between Cell Adhesion Complexes	–	DOI: 10.1002/bies.202000119

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)

	in Regulation of Mechanotransduction. BioEssays, 2020, Vol. 42, no. 11, 2000119.		

ISSN 1563-0625 (Print)
ISSN 2313-741X (Online)