

РОЛЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК (Treg) В ИММУНОМОДУЛЯЦИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ТРАНСФУЗИЯМИ ГЕМОКОМПОНЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Бубнова Л.Н.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В обзорной статье приведены данные о воздействии трансфузий гемокомпонентов на иммунную систему реципиентов, об эффектах ассоциированной с гемотрансфузиями иммуномодуляции. Дано представление о Т-регуляторных лимфоцитах, их роли в развитии толерантности к собственным антигенам и снижении противоопухолевого и противоинфекционного иммунного ответа, и их вкладе в развитие ассоциированной с трансфузиями гемокомпонентов иммуномодуляции.

Ключевые слова: гемокомпоненты, трансфузии, иммунитет, Т-регуляторные лимфоциты, иммуномодуляция

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-409-416>

Одним из первых, кто изучал иммуномодулирующий эффект гемотрансфузий, был П. Медавар, который в серии экспериментов на животных показал общность антигенов клеток крови и других тканей. Возможность того, что переливание крови может влиять на донор-специфическую иммунологическую толерантность при трансплантации, была доказана еще в 1953 году на основании экспериментов на мышах [2]. С учетом этих данных, врачи, занимавшиеся органами трансплантациями, старались по мере возможности избегать переливаний крови, так как у пациентов, получивших чужеродные антигены при трансфузии, имелся реальный шанс, что в последующем сходные антигены могут быть презентованы трансплантату, и этот процесс может привести к его отторжению [2].

В 1970-х годах появились данные, свидетельствующие, что донор-специфичные переливания аллогенной крови, выполненные перед трансплантацией почки или во время нее, улучшают приживление трансплантата, и этот эффект свя-

зан с лейкоцитами, содержащимися в донорской крови. Дальнейшие исследования [45] показали, что донор и реципиент должны иметь как минимум один общий HLA-DR антиген или гаплотип и различаться по другому гаплотипу, и что CD4⁺ Т-клетки участвуют в модулирующем эффекте трансфузий.

В последующем клиницисты поняли, что переливание крови может защищать почечные трансплантаты от отторжения, и в 1973 году G. Opelz с коллегами [39] опубликовали большое ретроспективное исследование, которое показывало, что приживление трансплантата у реципиентов почки повышалось на 20% в тех случаях, когда они получали перед трансплантацией гемотрансфузии. Наиболее хорошие результаты были выявлены у пациентов, получивших пять и более трансфузий, что позволило считать переливание крови каким-то образом ответственным за угнетение иммунной системы реципиентов. С учетом этих данных за последующие годы тактика хирургов-трансплантологов несколько изменилась

Авторы:

Глазанова Т.В. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России, Санкт-Петербург, Россия

Розанова О.Е. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России, Санкт-Петербург, Россия

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России, Санкт-Петербург, Россия

Адрес для переписки:

Глазанова Татьяна Валентиновна

д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА» России

191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

Тел.: 8 (812) 717-08-90.

E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Поступила 21.02.2014

Отправлена на доработку 27.03.2014

Принята к печати 29.03.2014

© Глазанова Т.В. и соавт., 2014

и трансфузии в ряде случаев стали применяться, что привело к возрастанию 1-летнего выживания трансплантата с 40 до 60%.

Тот факт, что выполняемые перед операцией переливания гемокомпонентов (ГК) оказывают выраженное влияние на приживление трансплантата при пересадке почки, в настоящее время является уже общепризнанным. Эффект, обусловленный индукцией толерантности, рассматривают как одно из проявлений ассоциированной с трансфузиями иммуномодуляции (TRIM — transfusion-related immunomodulation). Другими же эффектами TRIM являются различные нарушения функций клеток иммунной системы, включая изменения соотношения Т-хелперы/супрессоры, содержания ряда минорных субпопуляций Т-лимфоцитов, активности НК-клеток, нарушение процессов антигенной презентации и гиперчувствительности замедленного типа [3, 11, 29]. Кроме того, отмечалось возрастание частоты рецидивов опухолевых заболеваний и развития бактериальных инфекций в послеоперационном периоде, активация эндогенной цитомегаловирусной или ВИЧ-инфекции, увеличение смертности в течение первых трех месяцев после операции [33]. Перечисленные эффекты, предположительно, обусловлены следующими факторами: растворимыми HLA-пептидами, циркулирующими в аллогенной плазме; растворимыми медиаторами, высвобождающимися из лейкоцитов и аккумулируемыми в супернатантах хранимых эритроцитных сред; присутствием аллогенных мононуклеарных клеток [10]. Действительно, множество клеточных и растворимых факторов, обусловленных содержащимися в компонентах крови лейкоцитами, могут действовать в качестве модуляторов иммунной системы в зависимости от типа гемокомпонента и факторов, вырабатываемых этими клетками в процессе хранения [34]. Нефильтрованные эритроцитные среды могут содержать живые и находящиеся в стадии раннего апоптоза лейкоциты, эритроциты, а также остаточные тромбоциты. Растворимые модуляторы иммунного ответа, накапливающиеся в процессе хранения, включают эластазу, гистамин, растворимые HLA молекулы, растворимый Fas-лиганд, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и провоспалительные цитокины — интерлейкин-1 β (IL-1 β), IL-6 и IL-8. При этом в опытах *in vitro* было обнаружено, что растворимые лейкоцитарные факторы из хранившихся эритроцитных сред при инкубации с лейкоцитами здоровых лиц могут повышать экспрессию

на этих лейкоцитах генов провоспалительных цитокинов [8].

В качестве борьбы с негативными эффектами переливаний ГК в трансфузиологической практике широко используются различные методы удаления лейкоцитов из гемокомпонентов. С помощью лейкофильтрации удается существенно снизить и количество лейкоцитов и, соответственно, уровень биологически активных медиаторов, в частности TNF α , IL-1 β , IL-6 и др. [4, 7].

Однако особое внимание исследователей привлекает ассоциированная с трансфузиями возможность усиления индукции толерантности при аллогенных трансплантациях [7, 19, 25, 44].

Несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе воздействия трансфузий ГК на последующее приживление трансплантата, еще не окончательно ясны, существует предположение, что предварительная экспозиция с аллоантигеном приводит к индукции выработки регуляторных CD25⁺CD4⁺Т-клеток, обладающих способностью контролировать эффекторное звено иммунного ответа — Т-регуляторных (Treg) клеток. Так, было показано, что однократная донор-специфичная трансфузия ГК не способна к индукции процессов доминантной регуляции, однако выполнение множественных трансфузий приводит к выработке Treg. При этом данные клетки вырабатываются также и в результате многократных трансфузий, не совпадающих по антигенам (неподобранных) ГК [12]. В настоящее время можно считать доказанным, что донор-специфичные трансфузии играют роль в индукции опосредуемой Treg иммунологической толерантности, и в осуществлении этого процесса участвуют Т-клетки с фенотипом FoxP3⁺CD4⁺CD25⁺ [25].

Treg являются субпопуляцией Т-клеток, обладающих функцией контроля иммунного ответа, включая направленность против собственных антигенов. Описаны различные популяции Treg: клетки, происходящие из тимуса в естественных условиях, и те, которые индуцируются на периферии после встречи с антигеном. Treg естественного происхождения составляют 1-2% от периферических мононуклеарных клеток или около 5-10% от CD4⁺Т-клеток и характеризуются коэкспрессией CD25⁺ (альфа-субъединицы IL-2 рецептора) и транскрипционного репрессора FoxP3 — белка, обладающего ДНК-связывающим доменом winged helix или forkhead box — Fox [6, 24]. Именно FoxP3 рассматривают в качестве фактора, определяющего супрессорную функцию Treg [18], поскольку было показано, что мутации гена FoxP3 сопровождаются угнетением супрессорной активности Treg и приводят к гиперак-

тивации Т-лимфоцитов и развитию аутоиммунных заболеваний. Treg активируются в результате презентации им аутоантигенов незрелыми дендритными клетками. При этом установлено, что повышению активности Treg способствуют такие цитокины, как TGF- β и IL-4, усиливающие их пролиферацию и супрессорную активность [47]. Основными клетками-мишенями Treg являются цитотоксические Т-лимфоциты, Т-эффекторы с фенотипом CD4⁺CD25⁻, а также В-лимфоциты [38].

За последние 20 лет появились многочисленные экспериментальные и клинические данные, доказывающие, что толерантность к некоторым видам аллотрансплантатов может быть вызвана путем инфузии препаратов различных донорских клеток [27, 40]. Так, было показано, что адаптивный перенос донорских Treg оказывает протективный эффект в отношении развития РТПХ у мышей [18], и донор-специфичные гемотрансфузии индуцируют снижение иммунного ответа и вызывают толерантность ко многим видам тканей, включая сердце, почки и печень. При этом нет свидетельств того, что удаление аллореактивных Т-клеток могло бы являться механизмом, посредством которого аллотрансплантаты могут быть защищены от острого отторжения. Кроме того, в опытах на крысах было продемонстрировано, что экспрессия иммунорегуляторных цитокинов TGF- β и IL-4, а также численность CD4⁺CD45RC⁺Т-клеток возрастает в случае развития толерантности к аллотрансплантату, свидетельствуя о присутствии Т-регуляторных клеток [26, 36]. В экспериментах показано, что донор-специфичные переливания компонентов крови, выполненные перед трансплантацией солидных органов, могут индуцировать длительное приживание аллотрансплантата даже в отсутствие иммуносупрессивной терапии [5]. Авторы на основании проведенного исследования на животных делают заключение, что образующиеся при этом CD4⁺Т-клетки сами по себе не являются Treg, но при переносе в организм реципиента приводят к формированию пула функционально полноценных CD4⁺CD45RC⁺FoxP3⁺Treg. С увеличением точности подбора по антигенам HLA II класса уровень экспрессии FoxP3 повышался. Этот феномен позволяет предположить, что локальная инфильтрация Treg может усиливаться под воздействием прямого распознавания антигенов трансплантата в контексте собственных HLA-антигенов II класса. J. Baumgartner и соавт. [7] в своих исследованиях также пришли к выводу, что аллогенные трансфузии гемокомпонентов способствуют выработке у реципиента Treg, ко-

торые вносят вклад в развитие иммуносупрессии. Этот процесс ослабляется при лейкофильтрации, проводимой до закладки порции крови на хранение, и усиливается в случае хранения нефилтрованного образца. Так, авторы показали, что супернатанты эритроцитной массы, полученные после хранения порции крови, способны индуцировать выработку Treg при совместной инкубации *in vitro* с лейкоцитами здоровых лиц, и на это свойство не оказывали влияние ни проводимая после хранения лейкофильтрация, ни длительность предшествующего хранения крови.

Как следует из вышеизложенного, вклад Treg в угнетение развития иммунного ответа привлек большое внимание исследователей, однако эта проблема имеет несколько аспектов. С одной стороны, ингибция иммунного ответа под воздействием Treg является позитивным фактором в плане предупреждения развития аутоиммунных реакций и поддержания толерантности к органам, тканевым и клеточным трансплантатам. С другой стороны, Treg предотвращают развитие эффективного иммунного ответа на опухоли и инфекционные агенты.

Так, было установлено, что на некоторых Treg экспрессирован рецептор комплемента CR1, в связи с чем выдвинута гипотеза, что активация комплемента через индукцию выработки Treg приводит к супрессии части лимфоцитов, реактивных к собственным антигенам, а также эффекторных Т-клеток, которые могли бы способствовать развитию вызванного инфекцией иммунопатологического состояния [51]. Существуют данные, что дефицит комплемента, который, как предполагается, может приводить к снижению активности Treg, связан с развитием аутоиммунных заболеваний [48]. Кроме того, показано, что наиболее тяжелые виды аутоиммунной патологии проявляются при наличии генетических дефектов, связанных с нарушением Treg: при генетически обусловленном дефиците IL-2, IPREX-синдроме, а также при нарушении экспрессии молекул, функционально значимых для Treg [21, 30, 43]. Течение заболеваний, вызванных данными дефектами, характеризуется тяжелым аутоиммунным поражением ряда органов, гиперактивацией CD4⁺Т-клеток и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [1].

В эксперименте показано, что полученные от реципиентов CD4⁺CD25⁺Treg обладали выраженными регуляторными свойствами в отношении как индукции толерантности к аллоантигенам, так и ее поддержания *in vivo* [13, 28]. Оказалось, что в процессе трансплантации костного мозга донорские CD4⁺CD25⁺Т-клетки,

присутствующие в трансплантате, обладают протективными свойствами в отношении развития реакции «трансплантат против хозяина», ингибируя формирование антигенспецифичного ответа [17, 23]. При этом $CD4^+CD25^+$ Т-клетки, которые вырабатываются в процессе трансплантации, оказались способны к супрессии отторжения трансплантата, вызванного 100-кратным избытком аллоантиген-специфичных к клеткам донора $CD8^+$ TCR-трансгенных Т-клеток, что ясно свидетельствует о силе их эффекта [42]. В экспериментах *in vivo* было показано, что аллоантиген-специфичные Treg предупреждают опосредуемое $CD4^+$ Т-клетками отторжение трансплантата при пересадке как органов [42], так и костного мозга [14], а обогащение Treg-клетками переливаемых животным компонентов крови приводило к задержке сроков развития реакции «трансплантат против хозяина» при ксеногенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, не вызывая при этом дополнительных токсических эффектов [22].

Х. Zheng и соавт. [52] была выдвинута гипотеза о том, что иммунный ответ организма на алло-трансплантат может состоять из двух компонентов, один из которых деструктивный, осуществляемый посредством цитотоксических Т-клеток и ассоциированных с ними молекул, а другой — протективный, опосредуемый воздействием регуляторных Т-клеток на транскрипционный фактор FoxP3. Соотношение между этими противоположными процессами может оказывать эффект на приживание трансплантата. Было показано, что у пациентов с признаками отторжения почечного трансплантата экспрессия FoxP3 коррелировала со степенью несовпадения по HLA II класса. У пациентов с числом несовпадений по DR-антигенам от 0 до 1 наблюдалась более высокая экспрессия FoxP3 по сравнению с пациентами, у которых было 2 и более несовпадения по DR-антигенам. Авторы проанализировали 80 образцов биопсии трансплантата почки (включая несколько образцов, взятых у донора), используя гистохимическое окрашивание транскрипционного фактора FoxP3 в сочетании с CD4 или CD8. FoxP3⁺ клетки с большей плотностью обнаруживались в интерстициальном пространстве при остром отторжении по клеточному типу, чем по гуморальному [46]. В дальнейшем на доклинических моделях было продемонстрировано, что при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток предупреждение развития реакции «трансплантат против хозяина» и индукция толерантности к трансплантату требует соблюдения баланса между

Т-регуляторными и эффекторными Т-клетками в пользу Treg, и впервые на клиническом материале было показано, что Treg донора предупреждают развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [32].

В качестве нежелательного супрессирующего эффекта Treg, как было упомянуто, способствуют снижению противоопухолевого и противои инфекционного иммунного ответа. Так, показано, что Treg, полученные из карциномы яичника или легочной ткани при раке легкого, могут подавлять активность эффекторных Т-лимфоцитов, способствуя опухолевому росту [15, 49]. Кроме того, Treg ингибируют иммунный ответ Th1 на мембранные протеины вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) и способствуют персистенции вируса в организме и индукции ВЭБ-ассоциированных опухолей [35]. Имеются данные о том, что Treg в различной степени ингибируют отдельные субпопуляции $CD8^+$ клеток: в меньшей степени — клетки памяти и в большей — эффекторные цитотоксические клетки. Кроме того, они обладают способностью ингибировать апоптоз клеток памяти, не влияя на апоптоз эффекторных клеток. В то же время Treg ингибировали антиген-специфическую пролиферацию общей популяции $CD8^+$ лимфоцитов и снижали синтез внутриклеточного IFN γ . При вирусных инфекциях активный ответ $CD8^+$ клеток, как правило, должен приводить к клиренсу вирусов из организма. Однако во многих случаях при этом развивается персистенция инфекции, несмотря на наличие выраженного ответа цитотоксических Т-лимфоцитов. С учетом приведенных выше данных это позволило предположить участие Treg в данном процессе [37]. Вместе с тем, в недавнем исследовании [16] было показано, что трансфузии Treg, выполненные перед гаплоидентичной трансплантацией, не оказывали ингибирующего воздействия на процессы иммунной реконституции и, наоборот, снижали частоту развития цитомегаловирусной инфекции. Авторами высказана гипотеза, что в условиях воспалительного микроокружения после кондиционирования Treg активируются антиген-презентирующими клетками реципиента, блокируют аллореактивные Т-клетки, приводя к увеличению пула Т-клеток, не обладающих аллореактивным потенциалом, что обеспечивает длительный иммунитет.

Следует отметить, что к настоящему времени исследователями обобщено достаточно сведений о Treg-клетках, их роли в регуляции иммунных процессов и иммуномодуляции, связанной с гемотрансфузиями, для того, чтобы попытаться найти практическое применение этим знаниям. Иммуноterapia с использованием Treg пред-

ставляет большой интерес в связи со способностью этих клеток индуцировать толерантность при трансплантации органов и тканей. Первое клиническое исследование с применением трансфузий Treg после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было начато сравнительно недавно, и в ближайшее время ожидается появление данных, которые бы позволили рекомендовать клиническое применение Treg для иммунотерапии при трансплантации [41]. В частности, было показано, что пуповинная кровь человека содержит большее количество Treg по сравнению с периферической кровью [50]. А в экспериментах на животных те же авторы показали, что Treg, полученные при культивировании пуповинной крови *ex vivo*, обладали свойством предупреждения развития острой реакции «трансплантат против хозяина» *in vivo*, модулируя выработку различных цитокинов и изменяя соотношение Treg / Th17 в сторону доминирования

Treg. Это может свидетельствовать о возможности использования культивирования Treg пуповинной крови в качестве терапевтического подхода при лечении реакции «трансплантат против хозяина».

Таким образом, Treg являются небольшой, но очень важной субпопуляцией Т-лимфоцитов, играющей двоякую, как позитивную, так и негативную, роль в регуляции иммунного ответа. Тем не менее, несмотря на возможность развития нежелательных последствий супрессирующего действия Treg, их вклад в осуществление иммуномодулирующих эффектов, ассоциированных с трансфузиями гемокомпонентов, в плане поддержания толерантности к собственным антигенам и супрессии развития аутоиммунного ответа, открывает перспективы для развития новых иммунотерапевтических подходов к лечению аутоиммунных заболеваний и улучшению приживления аллотрансплантата.

Список литературы / References

1. Акинфиева О.В., Бубнова Л.Н. Роль субпопуляции естественных регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-клеток в норме и при патологии // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, № 2. С. 5-16. [Akinfieva O.V., Bubnova L.N. Rol' subpopulyatsii estestvennykh regulatorynykh CD4⁺CD25⁺ T-kletok v norme i pri patologii [Role of subset of natural regulatory CD4⁺CD25⁺ cells in norm and pathology]. *Meditsinskiy akademichesky zhurnal = Medical Academical Journal*, 2010, Vol. 10, no. 2, pp. 5-16].
2. Глазанова Т.В. Характер иммунного ответа и его нарушения у больных, получающих гемотрансфузионную терапию // Вестник гематологии. 2007. № 4. С. 38-45. [Glazanova T.V. Harakter immunnogo otveta i ego narusheniya u bol'nykh, poluchayushchikh gemotransfuzionnyuyu terapiyu [Character of immune response and its disturnabce in patients receiving hemotransfusion therapy]. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*, 2007, Vol. 2, no. 4, pp. 38-45].
3. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Чубукина Ж.В., Шилова Е.Р., Солдатенков В.Е., Бубнова Л.Н. Влияние гемокомпонентной терапии на иммунный статус пациентов с заболеваниями системы крови // Medline.ru. 2011. Т. 12. С. 1197-1206. [Glazanova T.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E., Chubukina Zh.V., Shilova E.R., Soldatenkov V.E., Bubnova L.N. Vliyanie gemokomponentnoy terapii na immunnyy status patsientov s zabolevaniyami sistemy krovi [The influence of hemocomponent therapy on the immune status of patients with hematological diseases]. *Medline.ru = Medline.ru*, 2011, Vol. 12, pp. 1197-1206].
4. Чечеткин А.В., Пугина Н.В., Касьянов А.Д., Данилова А.В., Рыжкова Т.В. Иммунологические свойства лейкофилтрованных эритроцитных компонентов // Вестник гематологии. 2008. № 2. С. 36-41. [Chechetkin A.V., Pugina N.V., Kas'yanov A.D., Danilova A.V., Ryzhkova T.V. Immunologicheskie svoystva leykofil'trovannykh eritrotsitnykh komponentov [Immunologic properties of leukofiltered red blood cell components]. *Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology*, 2008, Vol. 3, no. 2, pp. 36-41].
5. Abe Y., Urakami H., Ostanin D., Zibari G., Hayashida T. Induction of FoxP3-expressing regulatory T-cells by donor blood transfusion is required for tolerance to rat liver allografts. *PLoS ONE*, 2009, Vol. 4, Issue 11, pp. 1-9.
6. Baecher-Allan C., Viglietta V., Hafler D.A. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Seminars in Immunology*, 2004, Vol. 16, pp. 89-98.
7. Baumgartner J., Silliman C., Moore E., Banerjee A., McCarter M. Stored red blood cell transfusion induces regulatory T cells. *Journal of American College of Surgery*, 2009, Vol. 208, pp. 110-119.
8. Bilgin Y.M., Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sanguinis*, 2008, Vol. 95, pp. 261-271.
9. Billingham R., Brent L., Medawar P. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature*, 1953, Vol. 172, pp. 603-605.
10. Blajchman M., Vamvakas E. Transfusion-related immunomodulation. / In: Practical transfusion medicine. 3rd Edition. Ed. by M. Murphy and D. Pamphilon. *Blackwell Publishing Ltd*, 2009, pp. 98-106.
11. Bordin J., Heddie N., Blajchman M. Biologic effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood*, 1994, Vol. 84, no 6, pp. 1703-1721.

12. Bushell A., Karim M., Kingsley C., Wood K. Pretransplant blood transfusion without additional immunotherapy generates CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells. *Transplantation*, 2003, Vol. 75, no. 3, pp. 449-455.
13. Chai J.G., Xue S.A., Coe D., Addey C., Bartok I., Scott D. Regulatory T cells by *in vitro* FoxP3 gene transfer, can induce transplantation tolerance. *Transplantation*, 2005, Vol. 79, pp. 1310-1316.
14. Cohen, J.L., Trenado A., Vasey D., Klatzmann D., Salomon B.L. CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. *Journal of Experimental Medicine*, 2002, Vol. 196, pp. 401-406.
15. Curiel T., Coukos G., Zou L. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Natural Medicine*, 2004, Vol. 10, pp. 942-949.
16. di Ianni M., Falzetti F., Carotti A., Terenzi A., Castellino F., Bonifacio E., Del Papa B. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation. *Blood*, 2011, Vol. 117, no. 14, pp. 3921-3928.
17. Edinger M., Hoffmann P., Ermann J. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Natural Medicine*, 2003, Vol. 9, pp. 1144-1150.
18. Edinger M., Hoffmann P. Regulatory T cells in stem cell transplantation: strategies and first clinical experiences. *Current Opinion in Immunology*, 2011, Vol. 23, no. 5, pp. 679-684.
19. Ensminger S. CD8⁺ T cells contribute to the development of transplant arteriosclerosis despite CD154 blockade. *Transplantation*, 2000, Vol. 69, pp. 2609-2612.
20. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Williams L.M., Dooley J.L., Farr A.G., Rudensky A.Y. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor FoxP3. *Immunity*, 2005, Vol. 22, pp. 329-341.
21. Gavin M., Rudensky A. Control of immune homeostasis by naturally arising regulatory CD4⁺ T cells. *Current Opinions in Immunology*, 2003, Vol. 15, pp. 690-696.
22. Hannon M., Lechanteur C., Lucas S., Somja J., Seidel L., Belle L., Bruck F., Baudoux E., Giet O., Chantillon A.M., Delvenne P., Drion P., Beguin Y., Humblet-Baron S., Baron F. Infusion of clinical-grade enriched regulatory T cells delays experimental xenogeneic graft-versus-host disease. *Transfusion*, 2013. doi: 10.1111/trf.12279. [Epub ahead of print].
23. Hoffmann P., Ermann J., Edinger M., Fathman C., Strober S. Donor-type CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress lethal acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Experimental Medicine*, 2002, Vol. 196, pp. 389-399.
24. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor FoxP3. *Science*, 2003, Vol. 299, pp. 1057-1061.
25. Ikemoto T., Takita M., Levy M.F., Shimada M., Naziruddin B. CD11b(+) cells in donor-specific transfusion prolonged allogeneic skin graft survival through indoleamine 2,3-dioxygenase. *Cellular Immunology*, 2013, Vol. 283, no. 1-2, pp. 81-90.
26. Josien R., Douillard P., Guillot C., Munchen M. A critical role for transforming growth factor-beta in donor transfusion-induced allograft tolerance. *Journal of clinical investigations*, 1998, Vol. 102, pp. 1920-1926.
27. Katz M., Barnhart G., Goldman M., Rider S. Pretransplant transfusion in cardiac allograft recipients. *Transplantation*, 1987, Vol. 43, pp. 499-501.
28. Kingsley C., Karim M., Bushell A. CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells prevent graft rejection: CTLA-4- and IL-10-dependent immunoregulation of alloresponses. *Journal of Immunology*, 2002, Vol. 168, pp. 1080-1086.
29. Lannan K., Sahler J., Spinelli J., Phipps R., Blumberg N. Transfusion immunomodulation – the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2013, Vol. 50, pp. 61-68.
30. Levings M.K., Roncarolo M.G. T-regulatory cells: a novel subset of CD4 T cells with immunoregulatory properties. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, Vol. 106, pp. 109-112.
31. Lin C.-Y., Graca L., Cobbold S., Waldmann H. Dominant transplantation tolerance impairs CD8⁺ T-cell function but not expansion. *Nature Immunology*, 2002, Vol. 3, pp. 1208-1213.
32. Michael M., Shimoni A., Nagler A. Regulatory T Cells in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013; Published online 2013. doi: 10.1155/2013/608951.
33. Raghavan M., Marik P. Anemia, allogeneic blood transfusion, immunomodulation in the critically ill. *Chest*, 2005, Vol. 127, pp. 295-307.
34. McFaul S., Govil A., Murphy C., Corley J. Pro-inflammatory characteristics of supernatants from packed red blood cells stored in AS-3, AS-5, and experimental eight-week additive solution. *Transfusion*, 2007, Vol. 47, no. 3S, p. 91A.
35. McGuirk P., Mills K.H. Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. *Trends in Immunology*, 2002, Vol. 23, pp. 450-455.
36. Miylanari N., Yamaguchi Y., Matsuno K., Tominaga A. Persistent infiltration of CD. *Hepatology*, 1997, Vol. 25, pp. 1008-1013.
37. Nikolova M., Lelievre J.-P., Carriere M., Bensussan A. Regulatory T cells modulate differentially the maturation and apoptosis of human CD8-T cell subsets. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 19, pp. 4556-4565.
38. Nishikawa H., Kato T., Tawara I. Definition of target antigens for naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2005, Vol. 201, no. 5, pp. 681-686.

39. Opelz G., Sengar D., Mickey M., Terasaki P. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transplantation Proceedings*, 1973, Vol. 5, pp. 253-259.
40. Opelz G., Vanrenterghem Y., Kirste G., Gray D., Horsburgh T. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients. *Transplantation*, 1997, Vol. 63, pp. 964-967.
41. Peters J.H., Koenen H.J., Hilbrands L.B., Joosten I. Immunotherapy with regulatory T cells in transplantation. *Immunotherapy*, 2009, Vol. 1, no. 5, pp. 855-871.
42. Sakaguchi S. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumour immunity and transplantation tolerance. *Immunology Review*, 2001, Vol. 182, pp. 18-32.
43. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annual Review of Immunology*, 2004, Vol. 22, pp. 531-562.
44. van Maurik A., Wood K.J., Jones N. Impact of both donor and recipient strains on cardiac allograft survival after blockade of the CD40-CD154 costimulatory pathway. *Transplantation*, 2002, Vol. 74, pp. 740-743.
45. van Rood J., Claas F. Impact of histocompatibility testing, or the Yin-Yang of transplantation / In: *Transplantation biology: cellular and molecular aspects. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven*, 1996, pp. 341-350.
46. Veronese F., Rotman S., Smith R.N., Pelle T.D., Farrell M.L., Kawai T. Pathological and clinical correlates of FoxP3⁺ cells in renal allografts during acute rejection. *American Journal of Transplantation*, 2007, Vol. 7, pp. 914-922.
47. Vignali A., Collison L., Workman C. How regulatory T cells work. *Natural Review in Immunology*, 2008, Vol. 8, no. 7, pp. 523-532.
48. Walport M. Complement. First of two parts. *New England Journal of Medicine*, 2001, Vol. 344, pp. 1058-1066.
49. Woo E., Yeh H., Chu C. Cutting edge: Regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation. *Journal of Immunology*, 2002, Vol. 168, pp. 4272-4276.
50. Yang J., Fan H., Hao J., Ren Y., Chen L., Li G., Xie R., Yang Y., Qian K., Liu M. Amelioration of acute graft-versus-host disease by adoptive transfer of *ex vivo* expanded human cord blood CD4⁺CD25⁺ forkhead box protein 3⁺ regulatory T cells is associated with the polarization of Treg/Th17 balance in a mouse model. *Transfusion*, 2012, Vol. 52, no. 6, pp. 1333-2347.
51. Yazdanbakhsh K. Review: complement receptor 1: therapeutics for prevention of immune hemolysis. *Immunohematology*, 2005, Vol. 21, no. 3, pp. 109-118.
52. Zheng X., Sanchez-Fueyo A., Sho M., Domenig C., Sayegh M., Strom T. Favorably tipping the balance between cytopathic and regulatory T cells to create transplantation tolerance. *Immunity*, 2003, Vol. 19, pp. 503-514.

Medical Immunology/ Meditsinskaya Immunologiya
2014, Vol. 16, No 5, pp. 409-416

REVIEWS

ROLE OF T REGULATORY CELLS (Treg) IN TRANSFUSION-ASSOCIATED IMMUNOMODULATION (REVIEW)

Glazanova T.V., Rozanova O.E., Bubnova L.N.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In this review article, we present current clinical data about the effects of transfused hemocomponents upon immune system of the recipients, and about transfusion-related immunomodulation, with emphasis on the role of T-regulatory (Treg) cells in these events. The article describes a role of Treg's in development of tolerance to self-antigens, in decrease of anti-neoplastic and anti-infection immune response, and their proposed role in transfusion-related immunomodulatory effects. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 5, pp 409-416)

Keywords: blood components, transfusions, immunity, T regulatory cells, immune modulation

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2014-5-409-416>

Authors:

Glazanova T.V., PhD, MD (Medicine), Principal Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Rozanova O.E., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Address for correspondence:

Glazanova Tatiana V.

PhD, MD, Principal Research Associate, Laboratory of Immunohematology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Medical and Biological Agency

191024, Russian Federation, St. Petersburg, 2nd Sovetskaya str., 16.

Phone: 7 (812) 717-08-90.

E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Received 21.02.2014

Revision received 27.03.2014

Accepted 29.03.2014