

ОБРАТНАЯ ГЕНЕТИКА В ПРИЛОЖЕНИИ К ИММУНОБИОЛОГИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ – МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЦИТОКИНА

Мини-обзор

© 2024 С.А. Недоспасов^{1,2*}, А.А. Круглов³, А.В. Туманов⁴, М.С. Друцкая^{1,2},
И.В. Астраханцева¹, Д.В. Купраш²

¹ АНОО ВО Научно-технологический университет Сириус, отдел иммунобиологии и биомедицины, 354340 Федеральная территория Сириус, Россия; электронная почта: sergei.nedospasov@gmail.com

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, 119991 Москва, Россия

³ Немецкий исследовательский центр ревматизма (DRFZ), Институт Лейбница, отделение системной ревматологии, 10117 Берлин, Германия

⁴ Техасский университет в Сан-Антонио, Центр наук о здоровье, отдел микробиологии, иммунологии и молекулярной генетики, 79229 Сан-Антонио, Техас, США

Поступила в редакцию 21.11.2023

После доработки 28.12.2023

Принята к публикации 19.02.2024

Фактор некроза опухолей (TNF) – один из многих цитокинов, белковых молекул, осуществляющих коммуникацию между клетками иммунной системы. TNF был открыт и получил свое громкое название благодаря яркому противоопухолевому эффекту в конкретной экспериментальной системе, однако оказалось, что его главные физиологические функции в контексте целого организма вовсе не связаны с защитой от опухолей. В этом небольшом обзоре обсуждаются результаты, полученные с помощью «рукотворных» мышинных моделей, созданных с помощью ранних технологий редактирования генома и позволивших установить истинные функции TNF в норме и при некоторых патологиях, а также перспективы совершенствования терапии TNF-зависимых заболеваний, которые открываются на основе этих знаний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фактор некроза опухолей, TNF, кондиционные мышинные модели, генетический нокаут, репортерные мыши, сверхэкспрессия генов.

DOI: 10.31857/S0320972524050069 EDN: YOYRUH

ВВЕДЕНИЕ

Почти 50 лет назад Ллойд Олд и его коллеги сообщили об интересном эксперименте, направленном на изучение противоопухолевого действия бактериального эндотоксина и других веществ, которые позже станут известны как активаторы рецепторов врожденного иммунитета [1]. Было обнаружено, что комбинация инфекции вакцинным штаммом микобактерий БЦЖ с последующей инъекцией липополисахарида (ЛПС) кишечной

палочки приводит к появлению в сыворотке крови неизвестного «фактора» с яркой противоопухолевой активностью, названного фактором некроза опухолей или Tumor Necrosis Factor (TNF) [2]. Это открытие было воспринято как дальнейшее развитие идей Уильяма Коли, который еще в начале XX века указал на возможность использования живых бактерий или бактериальных лизатов для терапии некоторых опухолей [3]. Последующие исследования показали, что TNF имеет белковую природу, и что он может продуцироваться клетками иммунной системы в ответ на различные стимулы, в том числе миелоидными клетками, в ответ на ЛПС. Молекулярное клонирование и гетерологичная экспрессия генов *Tnf* человека и мыши позволили связать противоопухолевую активность

Принятые сокращения: ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; LT – лимфотоксин; TNF – фактор некроза опухолей; UTR – нетранслируемая область.

* Адресат для корреспонденции.

с действием одного-единственного белка, который попадал под определение «цитокина» – быстро-растущего суперсемейства белковых медиаторов коммуникаций между клетками. Введение мышам рекомбинантного TNF, продуцированного в *Escherichia coli*, полностью воспроизводило противоопухолевую активность природного TNF [4], причем при больших дозах у мышей проявлялась токсичность, связанная с острой воспалительной реакцией (в экспериментах Л. Олда токсичности не наблюдалось [2], вероятно, вследствие невозможности достичь таких же высоких концентраций, как в опытах с рекомбинантным TNF).

TNF имеет молекулярную массу 17 кДа, но для реализации его физиологических (в том числе противоопухолевых) функций он должен образовать гомотример, который является высокоаффинным лигандом для двух разных рецепторов: TNFR1 (p55) и TNFR2 (p75) [5]. Эти рецепторы различаются как по типу передаваемого внутриклеточного сигнала, так и по паттернам тканеспецифичной экспрессии.

После молекулярного описания TNF и его рецепторов в 80-е гг. прошлого века довольно быстро были открыты другие члены больших семейств TNF-подобных цитокинов (большая часть которых являются мембраносвязанными молекулами) и TNFR-подобных рецепторов, которые способны передавать несколько типов внутриклеточных сигналов, что и определяет биологическую активность лигандов этого семейства [6]. Были опубликованы сотни статей, описывающих активность TNF в различных ситуациях *in vitro* и *in vivo*, однако физиологическая функция TNF в контексте целого организма была установлена в 90-е гг. в основном благодаря двум стратегиям обратной генетики, одна из которых заключается в создании мышей с нокаутом гена *Tnf*, а другая – в получении трансгенных мышей с его сверхэкспрессией. Кроме того, несколько интересных линий мышей были получены методами прямой генетики. Ниже будут обсуждены многочисленные мышинные модели, независимо созданные и охарактеризованные в различных лабораториях, а также так называемые «репортерные» мыши, которые являются дополнительными инструментами для исследования иммунологии и физиологии этого интересного цитокина.

МЫШИ С ПОЛНЫМ, ЧАСТИЧНЫМ ИЛИ РЕГУЛИРУЕМЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ TNF

Нокаутные технологии, появившиеся до эпохи геномных нуклеаз и получившие свое распространение в 80-х гг. прошлого столетия, основывались

на таргетировании генов в линиях эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) мыши (для других животных подобные линии были созданы значительно позже). Низкая эффективность процедуры в мышинных ЭСК приводила к необходимости отбора нокаутных клонов на антибиотике (обычно на неомицине), в результате чего экспрессионная кассета, содержащая ген устойчивости (так называемая «нео-кассета»), навсегда оставалась в составе таргетированного локуса и могла оказывать влияние на активность близлежащих генов. Примечательно, что с момента клонирования гена *Tnf* мыши до создания первых нокаутных по гену *Tnf* мышей прошло целых 10 лет. Не менее четырех лабораторий почти одновременно и независимо создали таких мышей (табл. 1), но пальма первенства однозначно досталась лаборатории Дж. Коллиаса в Греции. При создании мышей с нокаутом гена *Tnf* необходимо было принимать в расчет две его важные особенности. Во-первых, ген *Tnf* находится очень близко к родственным генам лимфотоксинов *Lta* и *Ltβ* [7], поэтому комбинированные нокауты *Tnf/Lt* невозможно получить скрещиванием мышей с одиночными нокаутами. Во-вторых, локус *Tnf/Lt* находится внутри главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) [7], поэтому выведение конгенных линий мышей с модификациями гена *Tnf* и нужными аллелями генов ГКГ весьма затруднено, и при конструировании нокаутных мышей следует обращать особенное внимание на генетическую основу ЭСК и линий мышей, используемых для последующего возвратного скрещивания.

В статье Pasparakis et al. [8] были описаны новые функции TNF, связанные с его ролью в структурно-функциональной организации лимфоидной ткани, о чем первооткрыватели TNF и не догадывались. Здесь следует разъяснить, что в течение 10 лет родственный цитокин, LTα, рассматривался как функциональный аналог TNF, который продуцировался не миелоидными, а лимфоидными клетками. Этот взгляд на лимфотоксин поддерживался тем фактом, что у рекомбинантного белка наблюдалась сходная с TNF противоопухолевая активность на модели перевиваемой саркомы у мышей, а также в культуре клеток, чувствительных к цитотоксическому действию TNF [20]. Эти результаты указывали на возможную вырожденность функций TNF и LTα, что делало интересным и практичным конструирование двойного нокаута обоих генов. В табл. 1 приведены некоторые линии мышей с такими двойными нокаутами. Отметим, что ранее реальную сенсацию принес фенотип нокаута по гену лимфотоксина [21] – у мышей полностью отсутствовали периферические лимфоидные органы, кроме селезенки. Дальнейшее сравнение фенотипов нокаутных мышей позволило разграничить функции TNF и лимфотоксина, например,

Таблица 1. Мышиные модели с дефицитом TNF

Генотип <i>Tnf/Lt</i> локуса	Описание	Ссылки
Мыши с полным генетическим нокаутом TNF, полученные методами обратной генетики		
<i>Tnf^{-/-}</i>	полный нокаут, созданный таргетированием в ЭСК линии ЕК.ССЕ из мышей линии 129/Sv, с одним возвратным скрещиванием на C57BL/6	[8]
<i>Tnf^{-/-}</i>	полный нокаут, созданный таргетированием в ЭСК линии W9.5 из мышей линии 129/Sv, с одним возвратным скрещиванием на C57BL/6	[9]
<i>Tnf^{-/-}</i>	полный нокаут, созданный таргетированием в ЭСК из гибрида первого поколения линий мышей C57BL/6 и CBA, с отбором нокаута гена <i>Tnf</i> в гаплотипе C57BL/6 и 5 раундами возвратного скрещивания на C57BL/6	[10, 11]
<i>Tnf^{-/-}</i>	полный нокаут, созданный таргетированием в ЭСК линии BL/6-III на генетической основе C57BL/6	[12]
<i>Tnf^{-/-}</i>	получен из линии мышей, созданной для кондиционного таргетирования TNF на генетической основе 129/Sv, с многократным возвратным скрещиванием на C57BL/6; таргетированный локус не содержит нео-кассеты	[13, 14]
Мышиные модели с комбинированным нокаутом TNF/LT		
<i>Tnf^{-/-}Lta^{-/-}</i> (TNF/LTα double KO)	полный нокаут генов <i>Lta</i> и <i>Tnf</i> , созданный таргетированием в ЭСК линии s BL/6-III на генетической основе C57BL/6	[12]
<i>Tnf^{-/-}Lta^{-/-}</i> (TNF/LTα double KO)	полный нокаут генов <i>Lta</i> и <i>Tnf</i> , созданный таргетированием в ЭСК из мышей линии 129/Sv, с одним возвратным скрещиванием на C57BL/6	[15]
<i>Tnf^{-/-}Lta^{-/-}</i> (TNF/LTα double KO)	полный нокаут генов <i>Lta</i> и <i>Tnf</i> , созданный таргетированием в ЭСК из мышей линии 129/Sv, с одним возвратным скрещиванием на C57BL/6	[16]
<i>Tnf^{-/-}Ltb^{-/-}</i> (TNF/LTβ double KO)	полный нокаут генов <i>Ltb</i> и <i>Tnf</i> , созданный таргетированием в ЭСК из мышей линии 129/Sv, с многократным возвратным скрещиванием на C57BL/6	[17]
<i>Tnf^{-/-}Lta^{-/-}Ltb^{-/-}</i> (TNF/LTα/LTβ triple KO)	полный нокаут генов <i>Lta</i> , <i>Tnf</i> и <i>Ltb</i> , созданный таргетированием в ЭСК из мышей линии 129/Sv, с многократным возвратным скрещиванием на C57BL/6	[18]
Гипоморфный аллель гена <i>Tnf</i> , найденный при помощи прямой генетики		
<i>Tnf^{PanR1/PanR1}</i> , <i>Tnf^{PanR1/+}</i>	в эксперименте по случайному мутагенезу с N-этил-N-нитрозомочевинной найден доминантно-негативный мутант с аминокислотной заменой P138T в зрелом белке TNF; мутация препятствует связыванию с рецептором TNFR1	[19]
Базовая «платформа» для получения кондиционных делеций гена <i>Tnf</i> в мышах		
<i>Tnf^{flox/flox}</i>	при помощи генетического нокаута в ЭСК из мышей линии 129/Sv, с многократным возвратным скрещиванием на C57BL/6, ген <i>Tnf</i> обрамлен сайтами LoxP («флоксирован»); модификация не влияет на активность гена, но обеспечивает в последующем его удаление рекомбиназой Cre в определенных типах клеток и/или индуцируемо	[14]

как было показано в случае органогенеза Пейеровых бляшек [22], что объясняется передачей сигнала от мембранного лимфотоксического комплекса LTα₁/LTβ₂ [23] через LTβR [24], а небольшой перекрест функций связан с тем, что растворимый лимфотоксин (LTα₃) действительно способен

запускать сигнальный каскад *in vivo* через TNFR1 и TNFR2 [17].

Развитая в начале 1990-х гг. технология кондиционной (тканеспецифичной или индуцируемой) генетической рекомбинации в культуре клеток млекопитающих [25] и затем в клетках трансген-

ных [26, 27] и нокаутных [28–30] мышей, основанная на системе рекомбинации *LoxP/Cre* бактериофага P1, совершила подлинную революцию в биологии. Стало возможным, во-первых, обойти проблему эмбриональной летальности, которая характерна для большого числа генов, даже для тех, для которых невырожденная функция в эмбриогенезе не была известна, а во-вторых, – связать отдельные функции генов и их продуктов с конкретным типом клеток-продуцентов. Эта стратегия оказалась особенно плодотворной для исследования генов, продукты которых проявляют плейотропные функции, что характерно для цитокинов и других регуляторных молекул.

Разработка кондиционной панели линий мышей для гена *Tnf* началась почти 20 лет назад [14], сначала для главных популяций иммунцитов: миелоидных клеток и лимфоцитов. С помощью этих мышинных моделей было установлено, что конкретные гомеостатические или патогенные функции TNF связаны с определенным типом клеток-продуцентов этого цитокина. Так, миелоидные клетки (в первую очередь макрофаги и нейтрофилы) необходимы для защиты от внутриклеточных инфекций и образования гранул, но при этом оказались основными источниками системного TNF при различных патологических состояниях, например, при ЛПС-индуцированной токсичности [14]. С другой стороны, TNF, продуцируемый Т- и В-лимфоцитами, проявляет важные гомеостатические функции, в том числе в организации лимфоидной ткани [31]. Позднее были созданы мыши с конститутивной или индуцируемой делецией гена *Tnf* в дендритных клетках, моноцитах, лимфоцитах [32–34], базофилах, микроглии, тучных клетках [35], клетках эпителия [36, 37], клетках гладких мышц [38, 39] и других. Интересно, что во всех случаях были найдены уникальные фенотипические особенности, связанные с продукцией TNF конкретным клеточным источником.

МЫШИНЫЕ МОДЕЛИ, ОСНОВАННЫЕ НА СВЕРХЭКСПРЕССИИ И/ИЛИ «ГУМАНИЗАЦИИ» TNF

Первая и наиболее известная трансгенная мышинная система, использующая механизм посттранскрипционной регуляции гена *Tnf* [40], подтвердившая гипотезу о связи сверхэкспрессии TNF с развитием артрита [41] и ставшая широко распространенной доклинической моделью для исследования блокаторов TNF, была создана в лаборатории Kollias [42] в 1991 г. Эта модель явилась важным дополнением к клиническим результатам Maini et al. [43] и Feldmann et al. [44] и позволила обосновать анти-TNF-терапию как инновацион-

ную стратегию лечения ревматоидного артрита. В первоначальной работе команды Kollias [42] число трансгенных вставок у мышей составляло несколько десятков, что приводило к проявлению TNF-зависимого полиартрита у всех мышей в возрасте нескольких месяцев. Поэтому к недостаткам этой модели можно отнести раннее развитие только одного вида TNF-зависимого заболевания, что не позволяло моделировать другие аутоиммунные болезни. Позднее, используя ту же генетическую конструкцию, были созданы трансгенные мыши с небольшим числом трансгенных вставок, что позволило «ослабить» патогенный фенотип и расширить спектр применений этой доклинической модели [45] (табл. 2).

Отметим, что в работах Keffer et al. [42] и Hayward et al. [45] ген *Tnf* человека был подвержен сверхэкспрессии, при этом ген *Tnf* мыши не удалялся и мог экспрессироваться, а оба рецептора TNF оставались мышинными. По сути, это были частично «гуманизованные» доклинические модели, позволяющие при лечении экспериментальных TNF-опосредованных патологий использовать блокаторы TNF человека, большинство из которых (за исключением этанерцепта) являются видоспецифичными и не работают в системе с TNF мыши. Более продвинутой моделью «гуманизации» стали мыши, в которых ген *Tnf* человека был вставлен точно на место гена *Tnf* мыши (генетический «нок-ин»), с сохранением всех регуляторных элементов [50]. У этих мышей не наблюдалось никаких аномалий в развитии или микроархитектуре лимфоидной ткани, при этом TNF человека обеспечивал защитные функции при внутриклеточных инфекциях, что указывало на то, что сигналинг *in vivo* через рецептор TNFR1 мыши осуществлялся нормально. С другой стороны, TNF человека не способен эффективно активировать TNFR2 мыши [51], что являлось недостатком этой модели гуманизации. Для целого ряда экспериментальных патологий (артрит, острая гепатотоксичность и другие) такое ограничение модели не является проблемой, поскольку большинство биологических эффектов TNF опосредованы TNFR1. Тем не менее в ряде случаев TNFR2 может играть существенную роль, поэтому для устранения данного ограничения и уточнения роли TNFR2 были разработаны мыши с «гуманизацией» как TNF, так и внеклеточного домена TNFR2 с возможностью кондиционной ин активации TNFR2 [52]. С использованием трансгенных мышей, экспрессирующих рекомбиназу Cre одновременно с FoxP3, было показано, что передача сигнала через TNFR2 в Т-регуляторных клетках вносит вклад в защиту центральной нервной системы в модели аутоиммунной патологии [52]. Еще одна интересная линия содержала модифицированный ген *Tnf*, продукт которого имел аминок-

Таблица 2. Мыши со сверхэкспрессией TNF

Название мышиной модели	Описание	Ссылки
Tgl278	трансгенная линия с геном <i>Tnf</i> человека под контролем сильного промотора, с модификацией 3'-нетранслируемой области (UTR), что приводило к высокой экспрессии TNF человека и вызывало у мышей тяжелый полиартрит; доклиническая модель для изучения эффектов блокаторов TNF <i>in vivo</i>	[42]
B6.Cg-Tg(TNF)#Xen	то же, но с умеренной экспрессией TNF человека; улучшенная доклиническая модель	[45]
BPSM1	линия со спонтанной вставкой ретротранспозона в 3'-UTR <i>Tnf</i> мыши, нарушающей ранее неизвестный механизм посттранскрипционной регуляции; сверхэкспрессия TNF в этой линии мышей приводит не только к тяжелому полиартриту, но и к патологии сердечных клапанов	[46]
TNF ^{del4} , TNF ^{del5} , TNF ^{del6} и их комбинации	панель линий мышей с нарушением трех участков в 3'-UTR гена <i>Tnf</i> мыши, регулирующих стабильность мРНК; показано, что нарушение этой системы может приводить к экстремально высокой продукции TNF, вызывающей гибель некоторых эмбрионов	[47]
TNF ^{ΔARE}	мыши с удалением АТ-богатой области в 3'-UTR гена <i>Tnf</i> мыши при помощи технологии LoxP/Cre; фенотипически похожи на линии Tgl278 и BPSM1, но, помимо артрита, развивают воспаление в подвздошной кишке тонкого кишечника	[48]
Трансгенные мыши с полным <i>Tnf/lta/ltr</i> -локусом человека	все три гена находятся под контролем собственных промоторов/энхансеров; наблюдалась умеренная сверхэкспрессия генов локуса <i>Tnf/Lta/Ltr</i> человека; у мышей происходила кортикальная атрофия тимуса	[49]

кислотные вариации, в результате чего практически не образовывалось растворимого TNF [53]. Эксперименты с этой линией мышей позволили впервые установить, что многие *in vivo* функции TNF опосредованы мембраносвязанной, а не растворимой формой.

Описано несколько мышиных моделей со сверхэкспрессией эндогенного TNF мыши вследствие нарушения участков 3'-UTR гена *Tnf*, отвечающих за стабильность мРНК (табл. 2). У мышей линии BPSM1 в 3'-UTR произошла спонтанная интеграция ретротранспозона [46], вследствие чего развивается тяжелый полиартрит, а также патология сердечных клапанов. В панели линий мышей с комбинаторным повреждением нескольких участков 3'-UTR, участвующих в контроле стабильности мРНК, наблюдается не только полиартрит и патологии сердца, но в некоторых случаях и эмбриональная летальность вследствие чрезвычайно высокой продукции TNF [47]. Все эти участки затронуты Cre/LoxP-опосредованной делецией и в линии TNF^{ΔARE}, созданной в лаборатории Kollias [48] 25 лет назад, поэтому с точки зрения артрита эта модель эквивалентна линии BPSM1 и напоминает линию Tgl278, но с более выраженными признаками системного воспаления.

Учитывая сложность регуляции генов, кодирующих TNF и лимфотоксины, детальное выяснение механизма ускоренной атрофии тимуса у мышей, содержащих в виде трансгенной вставки целый локус *Tnf/Lt* человека (табл. 2), может потребовать дополнительных исследований [49].

«РЕПОРТЕРНЫЕ» МЫШИ – ВАЖНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ TNF

Использование генетических конструкций, кодирующих различные люминесцентные или флуоресцентные белки, существенно расширило возможности детекции и визуализации активности генов *in vitro* и *in vivo* [54]. Трансгенные мыши, у которых экспрессия изучаемого белка сопровождается экспрессией белка-репортера, стали широко распространенным инструментом для подобных исследований [55]. В большинстве случаев при трансгенезе используются бицистронные конструкции, направляющие конститутивную или кондиционную экспрессию изучаемого белка и флуоресцентного белка-репортера. Однако возможны и более сложные конструкции, позволяющие

Таблица 3. Репортерные мыши для визуализации экспрессии TNF

Генетическое название мышинной модели	Описание	Ссылки
TNF-2A-Kat (B6.FRFPK +)	бицистронная экспрессия TNF и флуоресцентного белка Katushka с использованием последовательности вирусного 2A-пептида	[58, 59]
hTNF.LucBAC	рекомбинация клона TNF BAC человека, которая привела к замене экзона 1 гена <i>Tnf</i> геном люциферазы	[60]
FVB/N-Tg(CAG-EGFP-Tnf)1Kul/J	геном мышей с «флоксированной» кассетой <i>eGFP</i> , которая предотвращает транскрипцию кДНК <i>Tnf</i> мыши; TNF экспрессируется только после Cre-опосредованной рекомбинации	[61]

следить за клетками определенного ростка клеточной дифференцировки, причем в ходе дифференцировки свечение одного флуоресцентного белка переключается на свечение другого [56].

Известно несколько вариантов репортерных мышей для исследований TNF (табл. 3). В качестве репортерного белка использовали люциферазу, зеленый флуоресцентный белок GFP и дальнекрасный белок Katushka [57]. Возможность детекции репортерных белков используется не только для цитометрии и гистологической идентификации TNF-продуцирующих клеток, но и для прижизненной визуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

TNF оказался удивительно сложным цитокином со множеством функций как в гомеостазе иммунной системы и некоторых неиммунных органов, так и при различных патологиях. Мышинные модели позволили связать как защитные и гомеостатические функции TNF, так и его провоспалительные эффекты, способствующие развитию некоторых патологий, с конкретными типами клеток, продуцирующих TNF. Один вывод, который можно сделать из большого числа работ, обсуждаемых в этом обзоре, состоит в том, что системная блокировка TNF *in vivo* неизбежно будет давать побочные эффекты за счет нейтрализации гомеостатических и защитных функций TNF. Следовательно, если научиться нейтрализовать TNF только из «патоген-

ного» клеточного источника [62], то могут быть реализованы улучшенные терапевтические стратегии для целого ряда TNF-зависимых заболеваний.

Вклад авторов. САН – концепция; САН, ИВА и ДВК – написание текста; ААК, АВТ и МСД – редактирование текста и внесение важных дополнений. Все авторы участвовали в создании или исследовании линий мышей, обсуждаемых в обзоре.

Финансирование. Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ «Развитие биоресурсной коллекции “Коллекция лабораторных грызунов SPF-статуса для фундаментальных, биомедицинских и фармакологических исследований” ИБХ РАН» (Соглашение 075-15-2021-1067). Изучение фенотипа некоторых генетически-модифицированных линий мышей выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-75-30032).

Благодарности. Авторы благодарны своим коллегам С.И. Гривенникову, Л. Тессаролло, А.А. Кучмий, А.Р. Галимову, С.В. Козлову, И.Р. Муфазалову и Р. Науманну за их вклад в создание и изучение некоторых мышинных моделей, обсуждаемых в этом обзоре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Все манипуляции выполняли в соответствии с руководством Федерации европейских научных ассоциаций по лабораторным животным. Эксперименты были одобрены Комиссией по биоэтике ИМБ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parr, I., Wheeler, E., and Alexander, P. (1973) Similarities of the anti-tumour actions of endotoxin, lipid A and double-stranded RNA, *Br. J. Cancer*, **27**, 370-389, <https://doi.org/10.1038/bjc.1973.45>.
2. Carswell, E. A., Old, L. J., Kassel, R. L., Green, S., Fiore, N., and Williamson, B. (1975) An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 3666-3670, <https://doi.org/10.1073/pnas.72.9.3666>.
3. Coley, W. B. (1910) The treatment of inoperable sarcoma by bacterial toxins (the mixed toxins of the *Streptococcus erysipelas* and the *Bacillus prodigiosus*), *Proc. R. Soc. Med.*, **3**, 1-48.

4. Pennica, D., Nedwin, G. E., Hayflick, J. S., Seeburg, P. H., Derynck, R., Palladino, M. A., Kohr, W. J., Aggarwal, B. B., and Goeddel, D. V. (1984) Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin, *Nature*, **312**, 724-729, <https://doi.org/10.1038/312724a0>.
5. Brenner, D., Blaser, H., and Mak, T. W. (2015) Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die, *Nat. Rev. Immunol.*, **15**, 362-374, <https://doi.org/10.1038/nri3834>.
6. Locksley, R. M., Killeen, N., and Lenardo, M. J. (2001) The TNF and TNF receptor superfamilies, *Cell*, **104**, 487-501, [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00237-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9).
7. Недоспасов, С. А., Шахов, А. Н., Турецкая, Р. Л., Метт, В. А., Георгиев, Г. П. (1985) Молекулярное клонирование генов, кодирующих факторы некроза опухолей человека: тандемное расположение альфа и бета генов в коротком сегменте (6 тыс. пар нуклеотидов) генома человека, *Докл. Акад. Наук СССР*, **285**, 1487-1490.
8. Pasparakis, M., Alexopoulou, L., Episkopou, V., and Kollias, G. (1996) Immune and inflammatory responses in TNF alpha-deficient mice: a critical requirement for TNF alpha in the formation of primary B cell follicles, follicular dendritic cell networks and germinal centers, and in the maturation of the humoral immune response, *J. Exp. Med.*, **184**, 1397-1411, <https://doi.org/10.1084/jem.184.4.1397>.
9. Marino, M. W., Dunn, A., Grail, D., Inglese, M., Noguchi, Y., and Richards, E. (1997) Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 8093-8098, <https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8093>.
10. Taniguchi, T., Takata, M., Ikeda, A., Momotani, E., and Sekikawa, K. (1997) Failure of germinal center formation and impairment of response to endotoxin in tumor necrosis factor alpha-deficient mice, *Lab. Invest.*, **77**, 647-658.
11. Iraqi, F., Sekikawa, K., Rowlands, J., and Teale, A. (2001) Susceptibility of tumour necrosis factor-alpha genetically deficient mice to *Trypanosoma congolense* infection, *Paras. Immunol.*, **23**, 445-451, <https://doi.org/10.1046/j.1365-3024.2001.00401.x>.
12. Körner, H., Cook, M., and Riminton, D. S. (1997) Distinct roles for lymphotoxin- α and tumor necrosis factor in organogenesis and spatial organization of lymphoid tissue, *Eur. J. Immunol.*, **27**, 2600-2609, <https://doi.org/10.1002/eji.1830271020>.
13. Kuprash, D. V., Tumanov, A. V., Liepinsh, D. J., Lemckert, F. A., Hoek, R. M., Ledermann, B., Köntgen, F., De St Groth, B. F., and Sedgwick, J. D. (2005) Novel tumor necrosis factor-knockout mice that lack Peyer's patches, *Eur. J. Immunol.*, **35**, 1592-1600, <https://doi.org/10.1002/eji.200526119>.
14. Grivennikov, S. I., Tumanov, A. V., Liepinsh, D. J., Kruglov, A. A., Marakusha, B. I., Shakhov, A. N., Murakami, T., Drutskaya, L. N., Förster, I., Clausen, B. E., Tessarollo, L., Ryffel, B., Kuprash, D. V., and Nedospasov, S. A. (2005) Distinct and nonredundant *in vivo* functions of TNF produced by T cells and macrophages/neutrophils, *Immunity*, **22**, 93-104, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.016>.
15. Eugster, H.-P., Muller, M., Karrer, U., Car, B. D., Schnyder, B., Eng, V. M., Woerly, G., Hir, M. L., Padova, F. D., Aguet, M., Zinkernagel, R., Bluethmann, H., and Ryffel, B. (1996) Multiple immune abnormalities in tumor necrosis factor and lymphotoxin- α double-deficient mice, *Int. Immunol.*, **8**, 23-36, <https://doi.org/10.1093/intimm/8.1.23>.
16. Amiot, F., Bellkaid, Y., Lebastard, M., Ave, P., Dautry, F., and Milon, G. (1996) Abnormal organisation of the splenic marginal zone and the correlated leukocytosis in lymphotoxin-alpha and tumor necrosis factor alpha double deficient mice, *Eur. Cytokine Netw.*, **7**, 733-739.
17. Kuprash, D. V., Alimzhanov, M. B., Tumanov, A. V., Anderson, A. O., Pfeffer, K., and Nedospasov, S. A. (1999) TNF and lymphotoxin beta cooperate in the maintenance of secondary lymphoid tissue microarchitecture but not in the development of lymph nodes, *J. Immunol.*, **15**, 6575-6580.
18. Kuprash, D. V., Alimzhanov, M. B., Tumanov, A. V., Grivennikov, S. I., Shakhov, A. N., Drutskaya, L. N., Marino, M. W., Turetskaya, R. L., Anderson, A. O., Rajewsky, K., Pfeffer, K., and Nedospasov, S. A. (2002) Redundancy in tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin (LT) signaling *in vivo*: mice with inactivation of the entire TNF/LT locus versus single-knockout mice, *Mol. Cell. Biol.*, **22**, 8626-8634, <https://doi.org/10.1128/MCB.22.24.8626-8634.2002>.
19. Rutschmann, S., Hoebe, K., Zalevsky, J., Du, X., Mann, N., Dahiyat, B. I., Steed, P., and Beutler, B. (2006) PanR1, a dominant negative missense allele of the gene encoding TNF- α (*Tnf*), does not impair lymphoid development, *J. Immunol.*, **176**, 7525-7532, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7525>.
20. Gray, P. W., Aggarwal, B. B., Benton, C. V., Bringman, T. S., Henzel, W. J., Jarrett, J. A., Leung, D. W., Moffat, B., Ng, P., Svedersky, L. P., Palladino, M. A., and Nedwin, G. E. (1984) Cloning and expression of cDNA for human lymphotoxin, a lymphokine with tumour necrosis activity, *Nature*, **312**, 721-724, <https://doi.org/10.1038/312721a0>.
21. De Togni, P., Goellner, J., Ruddle, N. H., Streeter, P. R., Fick, A., Mariathasan, S., Smith, S. C., Carlson, R., and Shornick, L. P. (1994) Abnormal development of peripheral lymphoid organs in mice deficient in lymphotoxin, *Science*, **264**, 703-707, <https://doi.org/10.1126/science.8171322>.
22. Gogleva, V. S., Kuprash, D. V., Grivennikov, S. I., Tumanov, A. V., Kruglov, A. A., and Nedospasov, S. A. (2022) LT α , TNF, and ILC3 in Peyer's patch organogenesis, *Cells*, **11**, 1970, <https://doi.org/10.3390/cells11121970>.

23. Browning, J., Ngam-ek, A., Lawton, P., DeMarinis, J., Tizard, R., Chow, E. P., Hession, C., O'Brine-Greco, B., Foley, S. F., and Ware, C. F. (1993) Lymphotoxin beta, a novel member of the TNF family that forms a heteromeric complex with lymphotoxin on the cell surface, *Cell*, **72**, 847-856, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90574-A](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90574-A).
24. Crowe, P. D., VanArsdale, T. L., Walter, B. N., Ware, C. F., Hession, C., Ehrenfels, B., Browning, J. L., Din, W. S., Goodwin, R. G., and Smith, C. A. (1994) A lymphotoxin- β -specific receptor, *Science*, **264**, 707-710, <https://doi.org/10.1126/science.8171323>.
25. Sauer, B., and Henderson, N. (1988) Site-specific DNA recombination in mammalian cells by the Cre recombinase of bacteriophage P1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 5166-5170, <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5166>.
26. Lakso, M., Sauer, B., Mosinger, B., Lee, E. J., Manning, R. W., Yu, S. H., Mulder, K. L., and Westphal, H. (1992) Targeted oncogene activation by site-specific recombination in transgenic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 6232-6236, <https://doi.org/10.1073/pnas.89.14.6232>.
27. Orban, P. C., Chui, D., and Marth, J. D. (1992) Tissue- and site-specific DNA recombination in transgenic mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 6861-6865, <https://doi.org/10.1073/pnas.89.15.6861>.
28. Gu, H., Zou, Y. R., and Rajewsky, K. (1993) Independent control of immunoglobulin switch recombination at individual switch regions evidenced through Cre-loxP-mediated gene targeting, *Cell*, **73**, 1155-1164, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90644-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90644-6).
29. Kühn, R., Schwenk, F., Aguet, M., and Rajewsky, K. (1995) Inducible gene targeting in mice, *Science*, **269**, 1427-1429, <https://doi.org/10.1126/science.7660125>.
30. Gu, H., Marth, J. D., Orban, P. C., Mossmann, H., and Rajewsky, K. (1994) Deletion of a DNA polymerase beta gene segment in T cells using cell type-specific gene targeting, *Science*, **265**, 103-106, <https://doi.org/10.1126/science.8016642>.
31. Tumanov, A. V., Grivennikov, S. I., Kruglov, A. A., Shebzukhov, Y. V., Koroleva, E. P., Piao, Y., Cui, C.-Y., Kuprash, D. V., and Nedospasov, S. A. (2010) Cellular source and molecular form of TNF specify its distinct functions in organization of secondary lymphoid organs, *Blood*, **116**, 3456-3464, <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-249177>.
32. Wolf, Y., Shemer, A., Polonsky, M., Gross, M., Mildner, A., Yona, S., David, E., Kim, K.-W., Goldmann, T., Amit, I., Heikenwalder, M., Nedospasov, S., Prinz, M., Friedman, N., and Jung, S. (2017) Autonomous TNF is critical for *in vivo* monocyte survival in steady state and inflammation, *J. Exp. Med.*, **214**, 905-917, <https://doi.org/10.1084/jem.20160499>.
33. Kruglov, A., Drutskaya, M., Schlienz, D., Gorshkova, E., Kurz, K., Morawietz, L., and Nedospasov, S. (2020) Contrasting contributions of TNF from distinct cellular sources in arthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, **79**, 1453-1459, <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216068>.
34. Wen, Y., Rudemiller, N. P., Zhang, J., Robinette, T., Lu, X., Ren, J., Privratsky, J. R., Nedospasov, S. A., and Crowley, S. D. (2020) TNF- α in T lymphocytes attenuates renal injury and fibrosis during nephrotoxic nephritis, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **318**, F107-F116, <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00347.2019>.
35. Dudeck, J., Kotrba, J., Immler, R., Hoffmann, A., Voss, M., Alexaki, V. I., Morton, L., Jahn, S. R., Katsoulis-Dimitriou, K., Winzer, S., Kollias, G., Fischer, T., Nedospasov, S. A., Dunay, I. R., Chavakis, T., Müller, A. J., Schraven, B., Sperandio, M., and Dudeck, A. (2021) Directional mast cell degranulation of tumor necrosis factor into blood vessels primes neutrophil extravasation, *Immunity*, **54**, 468-483.e5, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.017>.
36. Ninnemann, J., Winsauer, C., Bondareva, M., Köhl, A. A., Lozza, L., Durek, P., Lissner, D., Siegmund, B., Kaufmann, S. H. E., Mashregi, M.-F., Nedospasov, S. A., and Kruglov, A. A. (2022) TNF hampers intestinal tissue repair in colitis by restricting IL-22 bioavailability, *Mucosal. Immunol.*, **15**, 698-716, <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00506-x>.
37. Lakin, R., Polidovitch, N., Yang, S., Parikh, M., Liu, X., Debi, R., Gao, X., Chen, W., Guzman, C., Yakobov, S., Izaddoustdar, F., Wauchop, M., Lei, Q., Xu, W., Nedospasov, S. A., Christoffels, V. M., and Backx, P. H. (2023) Cardiomyocyte and endothelial cells play distinct roles in the tumour necrosis factor (TNF)-dependent atrial responses and increased atrial fibrillation vulnerability induced by endurance exercise training in mice, *Cardiovasc. Res.*, **119**, 2607-2622, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad144>.
38. Kroetsch, J. T., Levy, A. S., Zhang, H., Aschar-Sobbi, R., Lidington, D., Offermanns, S., Nedospasov, S. A., Backx, P. H., Heximer, S. P., and Bolz, S.-S. (2017) Constitutive smooth muscle tumour necrosis factor regulates microvascular myogenic responsiveness and systemic blood pressure, *Nat. Commun.*, **8**, 14805, <https://doi.org/10.1038/ncomms14805>.
39. Dinh, D. D., Lidington, D., Kroetsch, J. T., Ng, C., Zhang, H., Nedospasov, S. A., Heximer, S. P., and Bolz, S.-S. (2020) Experimental subarachnoid hemorrhage drives catecholamine-dependent cardiac and peripheral microvascular dysfunction, *Front. Physiol.*, **11**, 402, <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00402>.
40. Han, J., Brown, T., and Beutler, B. (1990) Endotoxin-responsive sequences control cachectin/tumor necrosis factor biosynthesis at the translational level, *J. Exp. Med.*, **171**, 465-475, <https://doi.org/10.1084/jem.171.2.465>.
41. Yocum, D. E., Esparza, L., Dubry, S., Benjamin, J. B., Volz, R., and Scuderi, P. (1989) Characteristics of tumor necrosis factor production in rheumatoid arthritis, *Cell. Immunol.*, **122**, 131-145, [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(89\)90154-8](https://doi.org/10.1016/0008-8749(89)90154-8).

42. Keffer, J., Probert, L., Cazlaris, H., Georgopoulos, S., Kaslaris, E., Kiousis, D., and Kollias, G. (1991) Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis, *EMBO J.*, **10**, 4025-4031, <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb04978.x>.
43. Maini, R. N., Elliott, M., Brennan, F. M., Williams, R. O., and Feldmann, M. (1994) Targeting TNF alpha for the therapy of rheumatoid arthritis, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **12 Suppl 11**, S63-S66.
44. Feldmann, M., Elliott, M. J., Maini, R. N., and Woody, J. N. (1997) Anti-tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis, *Adv. Immunol.*, **64**, 283-350, [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60891-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60891-3).
45. Hayward, M. D., Jones, B. K., Saporov, A., Hain, H. S., Trillat, A.-C., Bunzel, M. M., Corona, A., Li-Wang, B., Strenkowski, B., Giordano, C., Shen, H., Arcamone, E., Weidlick, J., Vilensky, M., Tugusheva, M., Felkner, R. H., Campbell, W., Rao, Y., Grass, D. S., and Buiakova, O. (2007) An extensive phenotypic characterization of the hTNF α transgenic mice, *BMC Physiol.*, **7**, 13, <https://doi.org/10.1186/1472-6793-7-13>.
46. Lacey, D., Hickey, P., Arhatari, B. D., O'Reilly, L. A., Rohrbach, L., Kiriazis, H., Du, X.-J., and Bouillet, P. (2015) Spontaneous retrotransposon insertion into *TNF* 3'UTR causes heart valve disease and chronic polyarthritis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 9698-9703, <https://doi.org/10.1073/pnas.1508399112>.
47. Clayer, E., Dalseno, D., Kueh, A., Lacey, D., Tsai, M., Arvell, E. H., et al. (2020) Severe impairment of TNF post-transcriptional regulation leads to embryonic death, *iScience*, **23**, 101726, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101726>.
48. Kontoyiannis, D., Pasparakis, M., Pizarro, T. T., Cominelli, F., and Kollias, G. (1999) Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies, *Immunity*, **10**, 387-398, [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80038-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80038-2).
49. Liepinsh, D. J., Kruglov, A. A., Galimov, A. R., Shakhov, A. N., Shebzukhov, Y. V., Kuchmiy, A. A., Grivennikov, S. I., Tumanov, A. V., Drutskaya, M. S., Feigenbaum, L., Kuprash, D. V., and Nedospasov, S. A. (2009) Accelerated thymic atrophy as a result of elevated homeostatic expression of the genes encoded by the TNF/lymphotoxin cytokine locus, *Eur. J. Immunol.*, **39**, 2906-2915, <https://doi.org/10.1002/eji.200839191>.
50. Olleros, M. L., Chavez-Galan, L., Segueni, N., Bourigault, M. L., Vesin, D., Kruglov, A. A., Drutskaya, M. S., Bisig, R., Ehlers, S., Aly, S., Walter, K., Kuprash, D. V., Chouchkova, M., Kozlov, S. V., Erard, F., Ryffel, B., Quesniaux, V. F. J., Nedospasov, S. A., and Garcia, I. (2015) Control of mycobacterial infections in mice expressing human tumor necrosis factor (TNF) but not mouse TNF, *Infect. Immun.*, **83**, 3612-3623, <https://doi.org/10.1128/IAI.00743-15>.
51. Ameloot, P., Fiers, W., De Bleser, P., Ware, C. F., Vandenabeele, P., and Brouckaert, P. (2001) Identification of tumor necrosis factor (TNF) amino acids crucial for binding to the murine p75 TNF receptor and construction of receptor-selective mutants, *J. Biol. Chem.*, **276**, 37426-37430, <https://doi.org/10.1074/jbc.M102020200>.
52. Atretkhany, K.-S. N., Mufazalov, I. A., Dunst, J., Kuchmiy, A., Gogoleva, V. S., Andruszewski, D., Drutskaya, M. S., Faustman, D. L., Schwabenland, M., Prinz, M., Kruglov, A. A., Waisman, A., and Nedospasov, S. A. (2018) Intrinsic TNFR2 signaling in T regulatory cells provides protection in CNS autoimmunity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, 13051-13056, <https://doi.org/10.1073/pnas.1807499115>.
53. Ruuls, S. R., Hoek, R. M., and Ngo, V. N. (2001) Membrane-bound TNF supports secondary lymphoid organ structure but is subservient to secreted TNF in driving autoimmune inflammation, *Immunity*, **15**, 533-543, [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00215-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00215-1).
54. Chudakov, D. M., Matz, M. V., Lukyanov, S., Lukyanov, K. A., Zambito, G., and Mezzanotte, L. (2010) Fluorescent proteins and their applications in imaging living cells and tissues, *Physiol. Rev.*, **90**, 1103-1163, <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2009>.
55. Chawda, C., McMorro, R., Gaspar, N., Zambito, G., and Mezzanotte, L. (2022) Monitoring immune cell function through optical imaging: a review highlighting transgenic mouse models, *Mol. Imaging Biol.*, **24**, 250-263, <https://doi.org/10.1007/s11307-021-01662-5>.
56. Rubtsov, Y. P., Niec, R. E., Josefowicz, S., Li, L., Darce, J., Mathis, D., Benoist, C., and Rudensky, A. Y. (2010) Stability of the regulatory T cell lineage *in vivo*, *Science*, **329**, 1667-1671, <https://doi.org/10.1126/science.1191996>.
57. Shcherbo, D., Merzlyak, E. M., Chepurnykh, T. V., Fradkov, A. F., Ermakova, G. V., Solovieva, E. A., Lukyanov, K. A., Bogdanova, E. A., Zaraisky, A. G., Lukyanov, S., and Chudakov, D. M. (2007) Bright far-red fluorescent protein for whole-body imaging, *Nat. Methods*, **4**, 741-746, <https://doi.org/10.1038/nmeth1083>.
58. Shebzukhov, Y. V., Kuchmiy, A. A., Kruglov, A. A., Zipp, F., Siffrin, V., and Nedospasov, S. A. (2014) Experimental Applications of TNF-Reporter Mice with Far-Red Fluorescent Label, in *The TNF Superfamily* (Bayry, J., ed) New York, Springer New York, pp. 151-162, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0669-7_13.
59. Кучмий А. А., Круглов А. А., Галимов А. Р., Шебзухов Ю. В., Чудаков Д. М., Лукьянов С. А., Недоспасов С. А. (2011) Новая линия трансгенных репортерных мышей для изучения экспрессии фактора некроза опухолей, *Росс. Иммунол. Журн.*, **5**, 3-4.
60. Minshawi, F., White, M. R. H., Muller, W., Humphreys, N., Jackson, D., Campbell, B. J., Adamson, A., and Papoutsopoulou, S. (2019) Human TNF-Luc reporter mouse: a new model to quantify inflammatory responses, *Sci. Rep.*, **9**, 193, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36969-x>.

61. Hall, B. E., Zhang, L., Sun, Z. J., Utreras, E., Prochazkova, M., Cho, A., Terse, A., Arany, P., Dolan, J. C., Schmidt, B. L., and Kulkarni, A. B. (2016) Conditional TNF- α overexpression in the tooth and alveolar bone results in painful pulpitis and osteitis, *J. Dent. Res.*, **95**, 188-195, <https://doi.org/10.1177/0022034515612022>.
62. Drutskaya, M. S., Efimov, G. A., Astrakhantseva, I. V., Kruglov, A. A., and Nedospasov, S. A. (2018) Making anti-cytokine therapy more selective: studies in mice, *Cytokine*, **101**, 33-38, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.022>.

REVERSE GENETICS APPLIED TO IMMUNOBIOLOGY OF TUMOR NECROSIS FACTOR, A MULTIFUNCTIONAL CYTOKINE

Mini-Review

**S. A. Nedospasov^{1,2*}, A. A. Kruglov³, A. V. Tumanov⁴, M. S. Drutskaya^{1,2},
I. V. Astrakhantseva¹, and D. V. Kuprash²**

¹ Division of Immunobiology and Biomedicine, Sirius University,
354340 Federal Territory Sirius, Russia; e-mail: sergei.nedospasov@gmail.com

² Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine,
Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia

³ Laboratory of Systems Rheumatology, German Rheumatism Research Center (DRFZ), a Leibniz Institute,
10117 Berlin, Germany

⁴ Department of Microbiology, Immunology and Molecular Genetics,
University of Texas Health Science Center at San Antonio, 79229 San Antonio, TX, USA

Tumor necrosis factor (TNF) is one of many cytokines – protein molecules responsible for communication between cells of the immune system. TNF was discovered and given its grand name because of its striking antitumor effect in an experimental system, but its main physiological functions in the context of the whole organism turned out to be completely unrelated to tumor protection. This short review discusses “man-made” mouse models generated by early genome-editing technologies, which enabled us to establish the true functions of TNF in health and some diseases as well as to unravel potential strategies for improving the therapy of TNF-dependent diseases.

Keywords: tumor necrosis factor, TNF, conditional mice models, gene knockout, reporter mice, gene overexpression