

Л.С. Ляпунова, Л.А. Таширева, В.М. Перельмутер

Фолликулярные Т-хелперные лимфоциты и их значение при раке

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Понимание эффектов отдельных клеток, присутствующих в микроокружении опухоли, осложняет их разнообразие. Выраженной гетерогенностью обладает и популяция Т-хелперных лимфоцитов. Однако становится все более ясным, что эффекты отдельных клеток определяются их ролью в формировании вместе с другими участниками соответствующего типа иммуно-воспалительной реакции в микроокружении. Не исключение и фолликулярные Т-хелперные лимфоциты, присутствующие в опухоли как в составе третичных лимфоидных структур, повторяющих архитектуру лимфатического узла, так и вне таковых. В настоящем обзоре представляются история открытия субпопуляции фолликулярных Т-хелперных лимфоцитов, а также этапы их созревания. Дается описание особенностей фенотипа и рассматривается гетерогенность внутри субпопуляции указанных клеток. Отдельно приводятся данные о связи фолликулярных Т-хелперных лимфоцитов с опухолевой болезнью.

Ключевые слова: фолликулярные Т-хелперные лимфоциты, опухоль, опухолевая прогрессия

Введение

Популяция хелперных Т-лимфоцитов насчитывает на сегодняшний день порядка семи типов клеток, способных опосредовать и регулировать иммуногенез и эффекторные иммунные реакции. Сравнительно новой и малоизученной является субпопуляция Т-фолликулярных хелперных (Тfh) лимфоцитов. В норме Тfh-лимфоциты выполняют функцию вспомогательных антигенспецифических клеток в процессе созревания В-лимфоцитов во вторичных лимфоидных органах, а также осуществляют контроль за переключением класса синтезируемых В-клетками антител.

Безусловно, не остается в стороне и их роль при патологических состояниях [31]. Хорошо известны факты о связи присутствия Тfh-лимфоцитов в опухоли с прогнозом заболевания. Обнаруживаются данные клетки в строме злокачественных новообразований, часто инфильтрированной лимфоидными элементами, а также в

составе третичных лимфоидных структур (ТЛС), практически идентичных фолликулам лимфатических узлов. Стоит отметить, что именно состав микроокружения во многом определяет свойства опухолевых клеток. Фенотипическая принадлежность, инфильтрирующих строму опухоли иммунных клеток подробно изучается, как изучается и их прогностическая значимость [20]. Не исключение и Тfh-лимфоциты. Так, показано, что у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) при высоком содержании указанной субпопуляции в опухоли показатели выживаемости лучше, чем у пациентов с низким количеством [12]. В тоже время, обнаружены Тfh-лимфоциты, оказывающие проопухолевое влияние на клетки гепатомы [5].

В настоящем обзоре представляются данные касающиеся происхождения и дифференцировки Тfh-лимфоцитов, описываются их функции. Противоречивость эффектов Тfh-лимфоцитов в развитии и прогрессии карцином рассматривается с позиции гетерогенности данной субпопуляции хелперных лимфоцитов человека.

История открытия и происхождение фолликулярных хелперных Т-лимфоцитов

Впервые участие клеток тимического происхождения в созревании антитело-продуцирующих клеток в противоположность гуморальным факторам, продуцируемым в тимусе, было показано Н.Н. Claman и коллегами [6]. Через десять лет после этого открытия взаимодействие Т и В-клеток было показано *in vivo* в лаборатории J. Sprent [29]. Характеристики Т-клеток, участвующих в реализации функций В-клеток оставались спорным до последних десятилетий. На рубеже веков, несколькими группами, выполняющими исследования активации человеческих В-клеток была описана субпопуляция Т-клеток, способная экспрессировать CXCR5, рецептор для CXCL13 [3,19]. Именно эти клетки и получили название фолликулярные хелперные Т-лимфоциты. В 2009 году была обнаружена ключевая роль транскрипционного фактора Bcl6 (белок 6 В-клеточной лимфомы) в дифференцировке Тfh-лимфоцитов. На сегодня известно, что данные клетки необходимы для

функционирования В-клеток, формирования герминативных центров (germinative center — GC) и переключения классов синтезируемых антител. Известно, что Tfh-лимфоциты преимущественно располагаются именно в герминативных центрах лимфоидных структур, однако обнаруживаются и в циркуляции [12].

Tfh-лимфоциты относят к популяции Т-хелперных лимфоцитов. На сегодняшний день предложено три модели дифференцировки Tfh-лимфоцитов. В первой модели предполагается, что дифференцировка всех Т-хелперов происходит параллельно из различных наивных CD4⁺ Т-клеток. Вторая модель описывает этот процесс как двухступенчатый — сперва формируется плюрипотентная Т-хелперная клетка-предшественник из которой, в свою очередь, происходят все субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов. Третья модель предполагает, что Tfh-лимфоциты имеют иного цитокин-компетентного предшественника нежели другие субпопуляции Т-хелперов [18].

Такие разные представления исследователей в значительной мере затрудняют понимание процесса дифференцировки Tfh-лимфоцитов, но исходя из имеющихся сведений складывается следующая последовательность событий. На ранней стадии в паракортикальной зоне (Т-зоне) лимфатического узла происходит прайминг наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов, запускаемый антигенпредставляющей дендритной клеткой. Последняя экспрессирует IL-12, IL-6, лиганды для TCR (T cell receptor — Т клеточный рецептор) являющиеся сигналами, приводящими к активации CD4⁺ Т-лимфоцитов. В исследованиях показано активирующее влияние IL-12 на увеличение экспрессии Bcl6 [1]. Аналогичное свойство определено и для IL-6 и IL-21, которые увеличивают экспрессию данной молекулы опосредованно через активацию STAT3 [23]. Известно, что Tfh-лимфоциты продуцируют в достаточном количестве IL-21 для аутокринной активации, что реализуется за счет экспрессии на их поверхности IL-21R [11]. Появление Bcl6 в наивной Т-клетке приводит к экспрессии на мембране CXCR5, а также снижению продукции цитокинов профилей Th1 и Th17, что способствует созреванию Tfh-лимфоцитов [23].

Далее, CXCR5⁺ Т-лимфоцит мигрирует в область ТВ-границы (граница паракортикальной зоны и коркового плато) где вступает во взаимодействие с антигенспецифичным В-лимфоцитом. Для данного взаимодействия является необходимым присутствие на поверхности активированных Т- и В-лимфоцитов молекулы SLAM семейства — CD84, которая способствует образованию стабильных комплексов Т и В-клеток [9]. Затем активированный CXCR5⁺ Т-лимфоцит мигриру-

ет в GC вторичного фолликула, где встречается с В-лимфоцитом, который является источником ICOSL (inducible co-stimulator ligand — лиганд для индуцибельного Т-клеточного костимулятора, принадлежащего к семейству молекул CD28) [15]. В-лимфоцит, в свою очередь, взаимодействует с фолликулярной дендритной клеткой, несущей на своих отростках презентируемый антиген. Происходящие события позволяют В-клетке дифференцироваться в плазматическую клетку и начать продуцировать антигенспецифические антитела. Зрелый Tfh-лимфоцит может мигрировать в GC соседнего лимфоузла, или выйти из В-клеточного фолликула, а затем вернуться в тот же GC, или, подавляя влияние Bcl6, дифференцироваться в CD45RO⁺ Tfh клетки памяти [8].

Известно, что Т-клетки GC гетерогенны. На данный момент охарактеризовано несколько таких подтипов: Т фолликулярные регуляторные клетки (Tfr — T follicular regulatory), Qa-1-restricted CD8 регуляторные клетки и «натуральные киллеры Т-фолликулярные хелперы» (NKTfh — natural killer T follicular helper). Как и Tfh-лимфоциты все данные подтипы клеток обнаружены в составе GC и имеют схожий фенотип и функции (как например регуляция гуморального В-клеточного ответа). Однако анализ экспрессии генов указывает на их отличие от Tfh-лимфоцитов, что также объясняет наличие у них специфических функций [32].

Маркеры и гетерогенность субпопуляции Tfh-лимфоцитов

Любую клетку характеризуют маркерные молекулы — молекулы, говорящие о ее происхождении, развитии и функциях. Так Tfh-лимфоциты, беря начало от Pre-NK/Т клетки, сохраняют на протяжении всей своей жизни корецепторную молекулу CD3, которая участвует в передаче межклеточного сигнала и является маркером всей Т-клеточной популяции [22]. Проходя дальнейшую дифференцировку, на стадии незрелой монопозитивной клетки (Immature single positive cell) начинается экспрессия молекулы CD4 (именно ее присутствие на мембране Tfh-лимфоцитов позволяет отнести их к разнородной группе Т-клеток хелперов) [25]. Для идентификации в этой группе Tfh-лимфоцитов наиболее часто используют CXCR5, PD1, Bcl6, а также ICOS и CXCL13 [23]. Bcl6 — специфический транскрипционный фактор данных клеток, способствующий экспрессии CXCR5 хемокинового рецептора на поверхности Tfh-лимфоцитов, который необходим для их миграции и нахождения в В-клеточном фолликуле, а высокий уровень экспрессии молекул ICOS на

Tfh-лимфоцитах является чрезвычайно важным для многих этапов, включая развитие, миграцию в фолликул и выполнение хелперных функций [31]. Контроль над функциональной активностью Tfh-лимфоцитов осуществляют молекулы BTLA и PD1 путем ингибирования их выживаемости и пролиферации [31]. Реализация функций указанных клеток обусловлена секрецией интерлейкинов и хемокинов, наиболее каноничными среди которых являются CXCL13, IL-4 и IL-21 [8]. Наряду с выше перечисленными маркерными молекулами разные авторы отмечают такие фенотипические особенности Tfh-лимфоцитов как способность экспрессировать PSGL1^{low}, CD200⁺, CCR7^{low}, IL-6R^{hi}, Maf^{hi} и SAP^{hi} [8], CD44^{hi}, CD62L^{low} [23], TIGIT⁺ [14], IL-7R α ^{low}, CD40L^{hi} [16] и CD84⁺ [9]. Большинство из представленных маркеров могут экспрессироваться на других клетках, создавая трудности при идентификации Tfh-лимфоцитов, поэтому в современных исследованиях для решения данной проблемы используется не менее двух маркерных молекул [14].

Экспрессия представленных выше внутриклеточных, поверхностных и секретируемых в межклеточный матрикс веществ характерна для всех клеток в популяции Tfh-лимфоцитов. Однако было отмечено, что уровень экспрессии некоторых маркеров значительно различался, позволяя выделить группы с низким его содержанием и высоким. Так Schmitt N. и Ueno H. на основании своего исследования предлагают выделить как отдельное подмножество Tfh-лимфоцитов клетки, расположенные за пределами лимфоидных фолликулов в миндалинах, так как их фенотип характеризуется высокой экспрессией IL-7R и низкой экспрессией CXCR5 и ICOS [26]. В подтверждение принадлежности данных клеток к семейству Tfh-лимфоцитов не было обнаружено различий в уровне экспрессии транскрипционного фактора Bcl-6 в CXCR5^{lo}/ICOS^{lo}/CD4⁺ T-клетках крови и CXCR5^{hi}/ICOS^{hi} Tfh-лимфоцитах GC.

Также необходимо отметить наличие особого циркуляторного пула Tfh-лимфоцитов. В недавно проведенных исследованиях было показано присутствие в крови CXCR5⁺/Bcl-6⁺ T-лимфоцитов. Подобно Tfh-лимфоцитам GC CXCR5⁺/CD4⁺ T-лимфоциты экспрессируют IL-21, IL-10, ICOS и CXCL13 через которые инициируют продукцию антител B-клетками. Но в отличие от Tfh-лимфоцитов GC клетки циркуляторного пула имеют низкую экспрессию CD69, ICOS, PD-1 и продуцируют CCR7 и CD62L, что делает возможным их миграцию во вторичные лимфоидные органы [26].

Наряду с маркерами Tfh-лимфоцитов, обнаруженные клетки коэкспрессировали маркерные

молекулы традиционно определяемых субтипов Th-лимфоцитов (Th1, Th2 и Th17). Исходя из полученных данных, были выделены Tfh-1-лимфоциты (Tbet⁺/IFN γ ⁺/CXCR3⁺/CCR6⁻), Tfh-2-лимфоциты (GATA3⁺/IL-4⁺/IL-5⁺/IL-13⁺/CXCR3⁺/CCR6⁻) и Tfh-17-лимфоциты (ROR γ δ ⁺/IL-17A⁺/IL-17F⁺/IL-22⁺/CXCR3⁺/CCR6⁺) [7,31].

Выделяется немногочисленная популяция циркулирующих Tfh-лимфоцитов экспрессирующих Foxp3, роль которых в иммунном ответе на сегодняшний день не определена и требует тщательного изучения [31]. Кроме того, не зависимо от вида экспрессируемых транскрипционных факторов, среди циркуляторных Tfh-лимфоцитов различают клетки активированного подтипа (ICOS⁺/PD-1⁺⁺) и двух пассивных (ICOS⁻/PD-1⁺ и ICOS⁻/PD-1⁻) [31].

Процессом дифференцировки Tfh-лимфоцитов управляет большое количество цитокинов, включающих IL-12, IL-23, TGF β , а также IL-6, IL-21, IL-1 β , однако их влияние на формирование отдельных субтипов Tfh-лимфоцитов на данный момент остается до конца не ясным [26]. Bcl-6, являясь ключевым фактором развития Tfh-лимфоцитов, за счет активации экспрессии маркерных молекул, несколько не влияет на секрецию IL-21. В качестве одного из вариантов регулирования предполагают IL-6/STAT3 сигнальный путь. IL-6, который может продуцироваться дендритной клеткой, приводит к активации STAT3, что ингибирует продукцию транскрипционного фактора GATA3. В отсутствии влияния IL-6 экспрессия GATA3 в клетке возобновляется, в результате чего происходит продукция IL-4, что позволяет отнести данную клетку к подтипу Tfh2-лимфоцитов [7]. Эти данные свидетельствуют о способности других клеток (в том числе и опухолевых) регулировать поляризацию Tfh-лимфоцитов.

В настоящий момент у человека гетерогенность Tfh-лимфоцитов доказана только для циркуляторного пула, имеется ли подобное разделение на субтипы в клетках вторичных лимфоидных органов неизвестно. Неоднозначным остается мнение и относительно вопроса взаимосвязи Tfh-лимфоцитов GC и крови. Так, можно рассматривать CXCR5⁺/CD4⁺ T-лимфоциты как клетки, вышедшие из GC, или как предшественники Tfh-лимфоцитов GC, или как экстрафолликулярный пул Tfh-лимфоцитов [26].

Различие фенотипа обуславливает и функциональные особенности Tfh-лимфоцитов, главной из которых является способность определять класс синтезируемых антител. Показано, что IFN γ -продуцирующие Tfh-лимфоциты находятся в герминативном центре в тесной связи с B-лимфоцитами, синтезирующими иммуногло-

булины класса IgG2a [24]. Исходя из описанных позднее фенотипов, данные фолликулярные хелперы принадлежат к Tfh-1.

Имеются данные, о способности Tfh-лимфоцитов продуцировать цитокины Th2 профиля, такие как IL-5 и IL-13 [34]. Помимо этого, хорошо известно, что в лимфатических узлах мышей обнаруживаются IL-4⁺ Tfh-лимфоциты, при этом их доля составляет 1–3% [24]. Показано, что IL-21 и IL-4 потенцируют переключение синтеза антител В-клетками на IgG1 [2]. Вероятнее всего такие Tfh-лимфоциты могут быть отнесены к Tfh-2 субпопуляции. Кроме того, существуют данные о позитивной корреляции между количеством Tfh-2-лимфоцитов и IgG4⁺ В-клеток [30].

Феномен гетерогенности чрезвычайно важен для понимания функционирования Tfh-лимфоцитов и механизмов развития различных патологических процессов. В настоящий момент имеются данные о изменении соотношения субтипов при некоторых аутоиммунных заболеваниях. Так у больных с ювенильным дерматомиозитом отмечают смещение соотношения в сторону Tfh2 и Tfh17 подтипов, при синдроме Шагрена доминируют Tfh17-лимфоциты, а также имеется их корреляция с титром аутоантител и активностью заболевания [26]. Таким образом, оценка CXCR5⁺/CD4⁺ Т-лимфоцитов и соотношения их подтипов является потенциальным прогностическим и/или диагностическим маркером при заболеваниях человека [26], может способствовать появлению новых стратегий лечения и созданию вакцин [7].

Роль Tfh в развитии и прогрессии карцином

Немаловажную роль в развитии и прогрессии рака играет взаимодействие между опухолевыми клетками и их микроокружением, которое преимущественно представлено клетками воспаления. Иммунный инфильтрат опухоли состоит из клеток врожденного и адаптивного иммунитета, среди которых наиболее широко представлены лимфоциты [4]. Разнообразен субпопуляционный состав опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes -TIL), который в значительной степени связан с морфологическими и молекулярными особенностями опухоли и стадией заболевания. Среди TIL традиционно выделяют клетки как с проопухолевой, так и противоопухолевой активностью. Тем не менее, хроническое (вялотекущее) воспаление (преимущественно Th2 типа) больше способствует пролиферации и выживанию злокачественных клеток, ангиогенезу, метастазированию, подавлению адаптивного иммуни-

тета, снижению реакции на гормоны и химиотерапевтические агенты [17]. В ткани опухоли зачастую обнаруживаются скопления воспалительных элементов подобные лимфатическим узлам, так называемые третичные лимфоидные структуры. В своих исследованиях Gu-Trantien С. с соавторами [13] показали, что ТЛС при раке молочной железы повторяют архитектуру лимфатического узла, включая Т-клеточную зону со зрелыми дендритными клетками, герминативный центр с фолликулярными дендритными клетками, Tfh-лимфоцитами и пролиферирующими В-клетками, а также высоким эндотелием посткапиллярных венул [10]. Интересно отметить, что основная масса обнаруживаемых в опухоли Tfh-клеток локализована не среди клеток многоклеточных структур опухоли, а в строме, в частности в ТЛС [16].

Активация лимфоцитов в интратуморальных ТЛС может происходить в ответ на локальные опухолевые антигены, а также на различные сигналы врожденного иммунного ответа [13]. Недавно проведенные исследования показали, что присутствие в иммунном инфильтрате CXCL13-экспрессирующих CD4⁺ Tfh-лимфоцитов, локализованных в ТЛС связано с выживаемостью пациентов с РМЖ [35]. Так, большое количество Tfh-лимфоцитов было ассоциировано с увеличением периода выживаемости у пациентов без лечения и развитием полного патологического ответа у пациентов с проведенной неoadьювантной химиотерапией [13]. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого большое количество Tfh-лимфоцитов в составе опухолевого инфильтрата коррелировало с увеличением общей выживаемости [21]. Возможно, подобная корреляция связана с активацией субтипа Tfh1-лимфоцитов, которые способствуют становлению в опухоли иммуно-воспалительной реакции Th1 типа, что в большей степени сопряжено с благоприятным исходом [13]. В пользу этого свидетельствуют данные об ассоциации Tfh-лимфоцитов с повышением продукции IFN γ Th1- и CD8⁺ Т-лимфоцитами в неопластических процессах, которые, как традиционно считается, проявляют противоопухолевую активность [13].

На ряду с этим, Shirota Н. и соавт. в своем исследовании сообщают о дифференцировке индуцированных миелоидных клеток в макрофаги второго типа под влиянием IL-4 продуцируемого Tfh-лимфоцитами в ответ на представление им опухолевых антигенов дендритными клетками [27]. В условиях элиминации IL-4-продуцирующих Tfh-лимфоцитов или снижении продукции данными клетками IL-4 отмечалось замедление опухолевого роста и уменьшение числа иммуносупрессивных миелоидных кле-

ток. Вероятнее всего в данном случае Tfh-лимфоциты представлены 2 типом, благоприятствующим развитию иммуно-воспалительных реакций Th2 типа, о чем косвенно говорит направление поляризации макрофагов.

Наряду с внутритканевым расположением Tfh-лимфоцитов CXCR5⁺/CD4⁺ Т-клетки можно обнаружить в общем кровотоке. Данная локализация позволяет получить объект исследования менее инвазивными методами и провести оценку до оперативного вмешательства. Так, в исследовании у больных с немелкоклеточным раком легкого была отмечена меньшая частота встречаемости Tfh-лимфоцитов периферической крови по сравнению с группой здоровых доноров [21]. У больных гепатоцеллюлярной карциномой снижение количества циркулирующих CXCR5⁺/CD4⁺ Т-клеток было связано со снижением безрецидивной выживаемости [16]. Существуют исследования, показывающие достоверно большее содержание Tfh1, Tfh2 и Tfh17, а также IgG4⁺ В-клеток в крови больных раком простаты по сравнению со здоровыми донорами [30]. Продемонстрированы данные о том, что пациенты с колоректальным раком, ассоциированным с болезнью Крона, имеют в 1,59 раза более высокое содержание циркулирующих Tfh-лимфоцитов по сравнению с пациентами, страдающими только болезнью Крона. Кроме того, у больных колоректальным раком повышалась доля Tfh17-лимфоцитов [33]. Подобные результаты были получены и для пациентов с HER2⁺ РМЖ, где высокая экспрессия генов профиля Tfh-лимфоцитов была ассоциирована с улучшением ответа на предоперационную химиотерапию и более хорошим прогнозом безрецидивной выживаемости [12].

Развитие противоопухолевого иммунного ответа не приводит к выздоровлению пациента. Возможное объяснение данного феномена кроется в нарушении функционального состояния Tfh-лимфоцитов. В исследовании, посвященном гепатоцеллюлярной карциноме, отмечалось снижение секреции IL-21 и IFN γ в циркулирующих CXCR5⁺/CD4⁺ Т-клетках. IL-21 преимущественно секретируется Tfh-лимфоцитами, натуральными киллерами Т-клетками и Th17-лимфоцитами [28] и играет важную роль в Т-клеточно-зависимой и независимой дифференцировке В-клеток, тем самым оказывая непосредственное влияние на развитие гуморального иммунного ответа [16].

По-видимому, дисфункциональное состояние Tfh-лимфоцитов играет ключевую роль в развитии неопластических процессов. Так S. Zhu и соавторы в своем исследовании, посвященном РМЖ, отметили, что количество циркулирующих Tfh-лимфоцитов у здоровых лиц и пациентов с

опухолевым поражением значительно не отличалось, однако экспрессия PD-1 и Tim-3 на данных клетках была выше у пациентов с РМЖ, а также более выраженная экспрессия Tim-3 отмечалась на Tfh-лимфоцитах выделенных из опухоли, чем на циркулирующих Tfh-лимфоцитах [35]. Коэкспрессия данных двух молекул является признаком истощенного фенотипа — функционального истощения при хронической вирусной инфекции или опухолевом процессе. Так Tim-3⁺ Tfh-лимфоциты демонстрировали более низкую экспрессию IL-21 и CXCL13 [35]. Таким образом, при раке молочной железы Tim-3 может, подавляя функции Tfh-лимфоцитов, приводить к формированию иммуносупрессивного микроокружения опухоли.

Заключение

Опухолевое микроокружение очень разнообразно, и формируясь в соответствии с особенностями опухоли, тем или иным образом оказывает влияние на ее прогрессию. Большое количество недавних исследований отводят Tfh-лимфоцитам отдельное место в данном взаимодействии. Их важная роль в противоопухолевом ответе отражается во многих работах, где указывается положительная взаимосвязь Tfh-лимфоцитов с выживаемостью пациентов и улучшением ответа на терапию. При этом существуют работы указывающие и на связь с неблагоприятным исходом. Это, на наш взгляд, можно объяснить гетерогенностью Tfh-лимфоцитов, что выражается в наличии субпопуляций Tfh1-, Tfh2-, Tfh17-лимфоцитов и, соответственно, различии функциональной активности (находя отражение в различной экспрессии рецепторов хемокинов и иных маркерных молекул), или развитием состояния функционального истощения (которое является следствием хронического воспаления). Можно полагать, что по аналогии с Th1 и Th2 лимфоцитами, субпопуляции Tfh1-лимфоцитов в опухоли будут обладать благоприятными эффектами, в то время как Tfh2-лимфоциты могут оказывать промотирующее влияние на трансформированные клетки, ухудшая прогноз. Однако остается множество неразрешенных вопросов в изучении Tfh-лимфоцитов. Нет однозначного мнения о взаимоотношении тканевого и циркуляторного пула данных клеток, не известен механизм переключения между субтипами Tfh-лимфоцитов. Кроме того, открытым остается вопрос о стимулах, опосредующих функциональное состояние Tfh-лимфоцитов, а также о механизмах противоопухолевого и проопухолевого влияния. Ответы на эти и многие другие вопросы по-

звоят более полно понять природу данных клеток, четче сформировать картину патогенеза неопластических процессов и оценить прогностическую значимость Tfh-лимфоцитов при опухолевых заболеваниях.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10221)

ЛИТЕРАТУРА

1. Мисюрина, А.Е., Мисюрин, В.А., Варях, Е.А. и др. Роль экспрессии генов C-MYC, Bcl2 и Bcl6 в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы // *Клин. онкогематол.* — 2014. — Т. 7. — № 4. — С. 512-521.
2. Avery D.T., Bryant V.L., Ma C.S. et al. IL-21-induced isotype switching to IgG and IgA by human naive B cells is differentially regulated by IL-4 // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181. — № 3. — P. 1767-1779.
3. Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E. et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 1545-1552.
4. Burugu S., Asleh-Aburaya K., Nielsen T.O. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication // *Breast Cancer.* — 2017. — Vol. 24. — № 1. — P. 3-15.
5. Chen M.M., Xiao X., Lao X.M. et al. Polarization of tissue-resident TFH-like cells in human hepatoma bridges innate monocyte inflammation and M2b macrophage polarization // *Cancer Discov.* — 2016. — Vol. 6. — № 10. — P. 1182-1195.
6. Claman H.N., Chaperon E.A., Triplett R.F. Thymus-marrow cell combinations: Synergism in antibody production // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1966. — Vol. 122. — № 4. — P. 1167-1171.
7. Cox K.M., Erickson L.D. Editorial: Masters of fate: the APC cytokine milieu as a key regulator of distinct Tfh cell subsets // *J. Leukoc. Biol.* — 2017. — Vol. 101. — № 3. — P. 1-3.
8. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease // *Immunity.* — 2014. — Vol. 41. — № 4. — P. 529-542.
9. Deenick E., Ma C. The regulation and role of T follicular helper cells in immunity // *Immunology.* — 2011. — Vol. 134. — № 4. — P. 361-367.
10. Dieu-Nosjean M.C., Goc J., Giraldo N.A. et al. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond // *Trends Immunol.* — 2014. — Vol. 35. — № 11. — P. 571-580.
11. Fazilleau N., Mark L., McHeyzer-Williams J.L., McHeyzer-Williams M.G. Follicular helper T cells: lineage and location // *Immunity.* — 2009. — Vol. 30. — № 3. — P. 324-335.
12. Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S. et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123. — № 7. — P. 2873-2892.
13. Gu-Trantien C., Willard-Gallo K. Tumor-infiltrating follicular helper T cells: The new kids on the block // *Oncol Immunology.* — 2013. — Vol. 2. — № 10. — P. e26066-1-e26066-3.
14. Gu-Trantien C., Migliori E., Buisseret L. et al. Cxcl13-Producing Follicular Helper T Cells in Human Breast Cancer // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25. — № 1. — P. i17-i18.
15. Hamel K.M., Cao Y., Olalekan S.A., Finnegan A. B cell-specific expression of inducible costimulator ligand is necessary for the induction of arthritis in mice // *Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 66. — № 1. — P. 60-67.
16. Jia Y., Zeng Z., Li Y. et al. Impaired function of CD4⁺ T follicular helper (Tfh) cells associated with hepatocellular carcinoma progression // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10. — № 2. — P. e0117458.
17. Khan S., Jain M., Mathur V., Feroz S.M. Chronic inflammation and cancer: Paradigmon tumor progression, metastasis and therapeutic intervention // *Gulf. J. Oncolog.* — 2016. — Vol. 1. — № 20. — P. 86-93.
18. King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol. 9. — № 11. — P. 757-766.
19. Kim C.H., Rott L.S., Clark-Lewis I. et al. Subspecialization of CXCR5⁺ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5⁺ T cells // *J. Exp. Med.* — 2001. — Vol. 193. — № 12. — P. 1373-1381.
20. Kim H.J., Cantor H. CD4 T-cell subsets and tumor immunity: the helpful and the not-so-helpful // *Cancer Immunol. Res.* — 2014. — Vol. 2. — № 2. — P. 91-98.
21. Ma, Q.Y., Huang, D.Y., Zhang, H.J. et al. Function of follicular helper T cell is impaired and correlates with survival time in non-small cell lung cancer // *Int. Immunopharmacol.* — 2016. — Vol. 41. — P. 1-7.
22. Miles B., Miller S.M., Folkvord J.M. et al. Follicular regulatory T cells impair follicular T helper cells in HIV and SIV infection // *Nat. Commun.* — 2015. — Vol. 6. — P. 8608.
23. Qi, H. T follicular helper cells in space-time // *Nat. Rev. Immunol.* — 2016. — Vol. 16. — № 10. — P. 612-625.
24. Reinhardt R.L., Liang H.E., Locksley R.M. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol. 10. — № 4. — P. 385-393.
25. Salgado R., Denkert C., Demaria S. et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 // *Ann. Oncol.* — 2015. — Vol. 26. — № 2. — P. 259-271.
26. Schmitt N., Ueno H. Human T follicular helper cells: development and subsets // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2013. — Vol. 785. — P. 87-94.
27. Shiota H., Klinman D.M., Ito S.E. et al. IL4 from T follicular helper cells downregulates antitumor immunity // *Cancer Immunol. Res.* — 2017. — Vol. 5. — № 1. — P. 61-71.
28. Spolski R., Leonard W.J. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2014. — Vol. 13. — № 5. — P. 379-395.
29. Sprent J. Restricted helper function of F1 hybrid T cells positively selected to heterologous erythrocytes in irradiated parental strain mice. II. Evidence for restrictions affecting helper cell induction and T-B collaboration, both mapping to the K-end of the H-2 complex // *J. Exp. Med.* — 1978. — Vol. 147. — № 4. — P. 1159-1174.
30. Tan J., Jin X., Zhao R. et al. Beneficial effect of T follicular helper cells on antibody class switching of B cells in

- prostate cancer // *Oncol. Rep.* — 2015. — Vol. 33. — № 3. — P. 1512-1518.
31. Ueno H. Human circulating T follicular helper cell subsets in health and disease // *J. Clin. Immunol.* — 2016. — Vol. 36. — № 1. — P. 34-39.
 32. Vinuesa C.G., Linterman M.A., Yu D., MacLennan I.C. Follicular helper T cells // *Annu. Rev. Immunol.* — 2016. — Vol. 34. — P. 335-368.
 33. Wang Z., Wang Z., Diao Y. et al. Circulating follicular helper T cells in Crohn's disease (CD) and CD-associated colorectal cancer // *Tumor Biol.* — 2014. — Vol. 35. — № 9. — P. 9355-9359.
 34. Zaretsky A.G., Taylor J.J., King I.L. et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens // *J. Exp. Med.* — 2009. — Vol. 206. — № 5. — P. 991-999.
 35. Zhu S., Lin J., Qiao G. et al. Tim-3 identifies exhausted follicular helper T cells in breast cancer patients // *Immunobiology.* — 2016. — Vol. 221. — № 9. — P. 986-993.

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.

L.S. Lyapunova, L.A. Tashireva, V.M. Perelmuter

Follicular T-helper lymphocytes and their significance in cancer

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center
Tomsk

The variety of cells, which are presented in the tumor microenvironment complicate comprehension of their effects. The population of T-helper lymphocytes has also expressed heterogeneity. However it becomes clearer that effects of separate cells are defined by their role in formation together with other participants the corresponding type of immuno-inflammatory reaction in a microenvironment. The follicular T-helper lymphocytes that are in tumor both in the structure of the tertiary lymphoid structures that have the architectonics of the lymph node and outside of them are not an exception. This review presents the history of discovery follicular T-helper cells population and stages of their maturation, describes feature of phenotype and considers heterogeneity inside subset of these cells. Furthermore the data about correlation between follicular T-helper cells and tumor disease are presented.

Key words: follicular T-helper lymphocytes, tumor, tumor progression