Иммунология. 2018; 39(4)
DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-230-238

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.017.1.014.

Воронина Е.В., Талаев В.Ю.

СОЗРЕВАНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ Т-ХЕЛПЕРОВ

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, 603950, г. Нижний Новгород

Фолликулярные Т-хелперы (Тфх) являются субпопуляцией $CD4^+$ Т-лимфоцитов, специализирующейся на оказании помощи В-лимфоцитам. Тфх необходимы для формирования зародышевых центров в фолликулах периферических лимфоидных органов и стимуляции событий, которые происходят в этих образованиях: переключения изотипов иммуноглобулинов, созревания аффинитета антител, образования В-клеток памяти и долгоживущих плазмоцитов. Дифференцировка Тфх является многостадийным процессом, заключительные этапы которого происходят в ходе когнатных взаимодействий с В-лимфоцитами, при которых В-лимфоциты являются как мишенью хелперного действия, так и стимуляторами созревания Тфх. В обзоре приведены данные о созревании Тфх, мембранных молекулах, цитокинах и ядерных факторах, участвующих в этом процессе.

Ключевые слова: *Т-лимфоциты хелперы; гуморальный иммунный ответ; созревание; цитокины; мембранные молекулы; факторы транскрипции.*

Для цитирования: *Воронина Е.В., Талаев В.Ю. Созревание фолликулярных Т-хелперов. Иммунология. 2018; 39(4): 230-238. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-230-238*

Voronina E.V., Talayev V.Yu.

DEVELOPMENT OF FOLLICULAR HELPER T CELLS

Federal Budget Institution of Science «Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina» Of Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), 603950, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Follicular T helper cells (Tfh) represent the subpopulation of $CD4^+$ T cells which specialize in providing help to B cells. Tfh are required for formation of germinal centers into the follicles of secondary lymphoid organs and stimulation of events that occur in these zones: the switching of immunoglobulin isotypes, affinity maturation, development of memory B-cells and long-lived plasmocytes. Differentiation of Tfh is a multi-stage process, the final stages of which occur during cognate interactions with B-lymphocytes, in which B-cells are both targets of helper action and stimulators of Tfh maturation. The review includes data on the maturation of Tfh, as well as on membrane molecules, cytokines, and nuclear factors involved in this process.

Keywords: *T helper cells; maturation; humoral immune response; cytokines; membrane molecules' transcription factors.*

For citation: *Voronina E.V., Talayev V.Yu. Development of follicular helper T cells. Immunologiya. 2018; 39(4): 230-238. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-230-238*

For correspondence: *Talayev Vladimir Yurevich,* E-mail: talaev@inbox.ru. —

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgments. *Supported by RFBR grant No. 18-015-00028*

Received 31.05.18
Accepted 16.08.18

Введение

В ходе гуморального иммунного ответа В-лимфоциты в зародышевых центрах фолликулов периферических лимфоидных органов активно пролиферируют, осуществляют сложные изменения генов иммуноглобулинов, необходимые для переключения изотипов и повышения аффинности антител, и созревают в плазмоциты или В-клетки памяти [1–3]. Эти процессы контролируются фолликулярными Т-хелперами (Тфх), получившими своё название по основному месту локализации. Впервые Тфх были описаны в 2000 г. как Т-хелперы (Тх), способные стимулировать В-лимфоциты к синтезу IgG и IgA и несущие хемокиновый рецептор CXCR5, который локализует эти клетки в фолликулах [4, 5]. Наряду с CXCR5 Тфх экспрессируют мембранные молекулы, характерные для активированных зрелых Т-хелперов: ICOS, OX-40, CD40L и PD1. Эти клетки практически лишены хемокиновых рецепторов CCR2, CCR5 и CXCR1, которые могли бы направить их в барьерные ткани и зоны воспаления [6], а также хемокинового рецептора CCR7 и селектина CD62L, необходимых для миграции в Т-клеточные зоны лимфоидных органов [7, 8]. Основным цитокином, продуцируемым Тфх, является интерлейкин-21 (ИЛ-21), который обеспечивает не только стимуляцию В-лимфоцитов, но и созревание новых Тфх [9–11].

1. Созревание Тфх

По мнению большинства авторов, начальные события дифференцировки наивных $CD4^+$ Т-клеток в Тфх являются общими для всех субпопуляций Т-хелперов и запускаются при распознавании антигенного пептида, представленного на молекуле главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC-II) на поверхности дендритных клеток (ДК) в Т-клеточной зоне вторичных лимфоидных органов [12, 13]. Через 25–30 ч активированная Т-клетка начинает пролиферировать. Её потомки экспрессируют ранний маркёр активации CD69 и временно утрачивают сфингозин-1-фосфатный рецептор 1 (S1PR1), который отвечает за выход Т-клеток из лимфоидных тканей. Соответственно, эти клетки задержи-

Для корреспонденции: *Талаев Владимир Юрьевич*, talaev@inbox.ru

ваются в лимфоидной ткани, но через 2–3 дня созревающие эффекторные Т-клетки вновь экспрессируют S1PR1, что позволяет им мигрировать в кровоток. Часть оставшихся Т-хелперов экспрессирует CXCR5, что даёт им возможность переместиться к границе Т- и В-клеточной зоны и в дальнейшем дифференцироваться в Тфх [14–16]. Следует отметить, что экспрессия CXCR5 не является уникальной для Тфх, и около половины $CD4^+$ Т-клеток миндалин человека после антигенной стимуляции экспрессируют CXCR5, хотя представляется очевидным, что лишь часть этих клеток созреет в Тфх [4, 5, 17]. По-видимому, экспрессия CXCR5 и снижение экспрессии CCR7 на $CD4^+$ Т-клетках зависит от костимулирующих сигналов от ДК, передаваемых через CD28, OX40 и ICOS [15, 18, 19] и контролируется фактором транскрипции Ascl2 [20]. Также известно, что созреванию Тфх способствует высокая аффинность Т-клеточного рецептора (TCR) к антигену [21], но остаётся неясным на каком этапе созревания этот параметр имеет критическое значение: при контакте с ДК для экспрессии CXCR5 или при взаимодействии с В-клеткой для установления устойчивого межклеточного контакта.

Тип клеток, способных мигрировать к границе Т- и В-клеточных зон, получил название экстрафолликулярные Тфх, или пре-Тфх. Пре-Тфх не обладают функциональными свойствами Тфх, и стимулированные ими В-лимфоциты имеют повышенную склонность к апоптозу, низкий уровень соматических гипермутаций и способны созревать только в короткоживущие плазмоциты, секретирующие низкоаффинные антитела. Следует отметить, что развитие короткоживущих плазмоцитов могут стимулировать разные группы Т-хелперов, активируя В-клетки при помощи CD40L [22], который конститутивно экспрессируется на наивных Т-клетках [23], и его экспрессия значительно увеличивается на эффекторных Т-хелперах [24].

В В-клеточной зоне лимфоидных органов наивные В-лимфоциты при помощи иммуноглобулинового рецептора распознают растворимые или представленные на фолликулярных дендритных клетках антигены, интернализуют их и представляют пептиды антигенов на MHC-II. При этом В-лимфоциты активируются, что приводит к усилению экспрессии костимулирующих молекул и появлению на мембране хемокинового рецептора CCR7, позволяющего В-клеткам переместиться ближе к границе с Т-зоной для встречи с пре-Тфх [25, 26]. Миграция пре-Тфх к границе Т- и В-клеточных зон и взаимодействие с В-лимфоцитами индуцируют 2-й этап созревания Тфх. Это взаимодействие осуществляется в парах клеток, состоящих из пре-Тфх, распознающего антиген, и В-лимфоцита, выполняющего функцию антигенпрезентирующей клетки (АПК). Адгезию и стабильный контакт Т- и В-клеток осуществляют молекулы семейства SLAM, ассоциированные с внутриклеточным сигнальным адаптером SAP [27, 28]. Стимуляцию клеток осуществляет ИЛ-21 и взаимодействие мембранных молекул – индуцибельного костимулятора (ICOS) и его лиганда (ICOSL) на поверхности Т- и В-клетки соответственно. Кооперация Т- и В-клеток необходима для выживания и дальнейшей дифференцировки как В-лимфоцита, так и Тфх [29, 30]. Результатом первичного взаимодействия с В-лимфоцитами является, с одной стороны, образование экстрафолликулярных короткоживущих терминально дифференцированных плазмоцитов, синтезирующих высокоафинные антитела классов IgG_1 – IgG_4 и IgA, а с другой стороны, перемещение Т-хелперов в фолликулы и формирование зародышевых центров [31].

Т-хелперы, мигрирующие к зародышевым центрам и вступающие в устойчивое взаимодействие с В-лимфоцитами, проходят следующий, 3-й этап созревания Тфх. Решающую роль в поддержании контактов между Т- и В-клетками зародышевого центра также играет взаимодействие ICOS и ICOSL. Кроме того, костимуляция через ICOS способствует быстрой экстернализации CD40L из внутриклеточных компартментов Т-клеток, а В-клетки в ответ на стимуляцию молекулой CD40L увеличивают уровень экспрессии ICOSL, что создает положительную обратную связь в процессе взаимодействия В-клеток и Тфх [32]. В результате этих взаимодействий, а также под действием цитокинов, продуцируемых Тфх, В-лимфоциты пролиферируют, переключают изотипы иммуноглобулинов и созревают в долгоживущие плазмоциты и В-клетки памяти [33, 34]. В частности, ИЛ-21 способен переключать изотипы иммуноглобулинов на IgG_3, IgG_1 и IgA [11], а при действии совместно с ИЛ-4, способствует продукции IgG_1 [35]. Предполагается, что в В-клеточной зоне Тфх вступают в когнатные взаимодействия с В-клетками, презентирующими специфичный для данной Т-клетки антигенный пептид, а также контактируют с В-клетками, не презентирующими специфичный антиген. Тем не менее, антиген-неспецифическое взаимодействие Тфх с В-клетками также приводит к усилению экспрессии CXCR5 и Bcl-6 [32].

После завершения функционирования зародышевого центра часть Тфх, по-видимому, гибнет из-за присутствия на их поверхности значительных количеств молекул CD95 и PD1, которые делают их восприимчивыми к апоптозу [36]. Часть Тфх могут выживать, сохраняя свойства эффекторных Тфх [37], или возвращаться к фенотипу пре-Тфх после выхода из зародышевых центров [38]. Наконец, Тфх могут переходить на четвёртый, заключительный этап дифференцировки и созревать в Тфх памяти, контролирующие заселение зародышевых центров В-клетками памяти и дифференцировку плазмоцитов при вторичном иммунном ответе [16]. Видимо, Тфх памяти идентичны субпопуляции $CD69^+CXCR5^+$ Т-хелперов, которые длительное время остаются в непосредственной близости с $CXCL13^+$ фолликулярными ДК и быстро восстанавливают фенотип эффекторных Тфх при вторичной иммунизации [16].

Таким образом, приведенная выше модель созревания Тфх описывает многостадийный процесс, в котором наивные Тх взаимодействует с ДК, приобретают фенотип активированной клетки, дифференцируются в пре-Тфх, мигрируют на границу Т- и В-клеточных зон и затем проходят следующие этапы созревания в тесном взаимодействии с В-лимфоцитами.

Участие ДК в процессе созревания Тфх подтверждают следующие наблюдения: 1) избыток антигенов может индуцировать образование Тфх в отсутствии В-клеток [39]; 2) антиген-специфичные $CD4^+CXCR5^+Bcl\text{-}6^+$ Т-клетки обнаруживаются уже через 3 дня после иммунизации/инфекции, что предшествует процессу активации В-клеток [40–42]; 3) клетки, с фенотипом, подобным Тфх, обнаруживаются в лимфоидных фолликулах при отсутствии антиген-специфичных В-клеток [40–44]; 4) формирование $CD4^+CXCR5^+Bcl\text{-}6^+$ пре-Тфх может происходить без участия молекулы SAP [40], которая требуется для взаимодействия с В-лимфоцитами, но не является необходимой для контакта с ДК [27].

Необходимость участия В-лимфоцитов в созревании Тфх подтверждают следующие данные: 1) у мышей, лишённых $CD11c^+$ ДК, происходит лишь частичное ослабление созревания Тфх, и в отсутствии $MHC\text{-}II^+$ В-клеток ДК стимулируют лишь частичную дифференцировку Тфх, не способных продуцировать ИЛ-21 [45]; 2) искусственно созданный дефицит В-лимфоцитов или отсутствие на них функциональных молекул CD19, CD40, MHC-II, ICOS-L и CD86, необходимых для взаимодействия с Т-клетками, угнетает процесс образования Тфх при инфекции [8, 12, 30, 39, 43, 46, 47]; 3) при отсутствии молекулы SAP, необходимой для устойчивого контакта между Т- и В-клетками, наблюдаются нарушения развития функционально зрелых Тфх [27, 48].

Наконец, в определённых ситуациях В-лимфоциты, по-видимому, могут быть единственными АПК, индуцирующими дифференцировку Тфх. Культивирование В-лимфоцитов с

$CD4^+CCR7^+CXCR5^+$ центральными Т-клетками памяти индуцирует у Т-клеток фенотипические и функциональные свойства Тфх, включая высокую экспрессию ICOS, способность индуцировать дифференцировку плазмоцитов и продукцию иммуноглобулинов [49]. Нами показано, что активация очищенных наивных Т-хелперов человека большим количеством В-лимфоцитов в отсутствии ДК ведёт к приобретению большинством активированных Т-хелперов фенотипа Тфх *in vitro* [50]. Возможно, такой путь дифференцировки Тфх может реализовать небольшая группа наивных циркулирующих Т-хелперов, конститутивно экспрессирующих CXCR5, который может направить миграцию этих клеток из кровотока в В-клеточную зону [51].

Кроме того, взаимодействие с В-клетками может являться критическим фактором, разделяющим пути созревания двух функционально близких субпопуляций – Тфх и Тх2. Показано, что Тфх, специфичные к антигенам гельминтов, могут созревать из Тх2 или из их общего предшественника [46, 52]. B. Leon с соавт. предположила, что наивные антиген-специфичные Т-клетки, которые оказываются в зоне В-клеток, удерживаются и активируются тут в присутствии $CXCR5^+$ ДК, что приводит к инициации транскрипционных факторов, контролирующих дифференцировку как Тфх, так и Тх2 [53]. Если Т-клетки получают сигналы от антигенпрезентирующих (АПК) В-клеток, они усиливают экспрессию Bcl-6 и CXCR5 и дифференцируются в Тфх, а без взаимодействия с В-клетками они теряют экспрессию Bcl-6 и CXCR5 и полностью дифференцируются в Тх2, которые в конечном итоге покидают лимфатический узел [44, 54].

2. Мембранные молекулы, участвующие в созревании Тфх

2.1. Молекулы костимуляции: CD80, CD86 и CD28, CD40 и CD40L

Распознавание антигена на АПК сопровождается взаимодействием молекул CD80 и CD86 на АПК с молекулой CD28 на Т-клетках, а также молекулы CD40L Т-клеток с молекулой CD40 на АПК. Эти взаимодействия являются источником сигналов, стимулирующих созревание любых типов Т-хелперов, а также дополнительно активируют АПК. Отсутствие CD40 на ДК [55] или блокирование передачи сигнала через CD28 [56] приводит к существенному ослаблению экспрессии CXCR5 и хоминга Т-клеток в фолликулы. У мышей с дефицитом CD28 или CD40L и у людей с мутациями CD40L уменьшается число Тфх [19, 57], а взаимодействие CD40L на Тфх с молекулой CD40 на В-лимфоцитах играет важнейшую роль для активации, выживания и пролиферации В-клеток и образования герминативных центров.

Сигнал через CD28 способствует экспрессии ICOS и Bcl-6 как на ранних, так и на поздних стадиях дифференцировки Тфх [58-60], однако в определённых ситуациях (например, при ответе на вирус коровьей оспы) не является критически необходимым [47], возможно, за счёт замены другими костимулирующими сигналами. Основным лигандом CD28, стимулирующим поздние этапы созревания Тфх, по-видимому, является молекула CD86, представленная на В-лимфоцитах [47]. Она не только передаёт стимулирующий сигнал в Тфх, но и дополнительно активирует сами $CD86^+$ В-клетки [61]. Несмотря на то что молекула CD80 может появляться на В-клетках под действием провоспалительных цитокинов и сигналов от CD40 и TLR её экспрессия на В-клетках зародышевых центров ослабляется репрессором транскрипции Bcl-6 [2, 62].

2.2. Молекулы ICOS и ICOSL

ICOS принадлежит к семейству CD28 и при стимуляции Т-клеток может восполнять дефицит сигнализации через CD28, несмотря на различие сигнальных мотивов в цитоплазматических участках этих молекул [63]. Экспрессия ICOS на всех типах эффекторных Т-клеток индуцируется распознаванием антигена, а его лиганд ICOSL конститутивно экспрессируется на В-лимфоцитах, макрофагах и ДК. Взаимодействие между молекулами ICOS и ICOSL имеет особенно большое значение для созревания Тфх, реализации их программы и поддержания фенотипа [19, 40]. У пациентов с мутациями ICOS снижено количество циркулирующих $CXCR5^+CD45RO^+$ Тх и ослаблено образование зародышевых центров [57], а у мышей с нокаутом генов *ICOS* и *ICOSL* снижается экспрессия Bcl-6, практически отсутствуют Тфх и зародышевые центры, нарушена продукция антител [40, 19, 64]. При острой вирусной инфекции Тфх созревают лишь при стимуляции ICOS соответствующим лигандом В-клеток, причём их предшественниками являются Т-клетки со слабой экспрессией рецептора ИЛ-2 [40].

Взаимодействие ICOS–ICOSL на ранних этапах созревания Тфх приводит к активации фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) в Т-клетках, что способствует сборке актиновых микрофиламентов, формированию псевдоподий и увеличению подвижности, необходимой для CXCR5-направленной миграции в В-клеточную зону [65, 66]. Значение передачи сигнала от ICOS к PI3K для созревания Тфх показано в экспериментах с удалением каталитической субъединицы P110delta из PI3K [67, 68]. Цитоплазматический участок ICOS содержит как минимум три консервативных PI3K-связывающих мотива, причём критическую роль в созревании Тфх играет мотив IProx. Интересно, что мотив IProx имеет гомологию с консервативными последовательностями TRAF2 и TRAF3 и участвует в активации серин-треониновой TANK-связывающей киназы 1 (TBK1), активация которой играет существенную роль в ICOS-индуцированном сигналинге на завершающих стадиях дифференцировки Тфх [69]. Возможно, совместным действием на TBK1 объясняется синергизм активации ICOS и OX40, которые одновременно экспрессируются на части Тфх [40, 70].

Важнейшим последствием ICOS-индуцированного сигналинга, опосредованного активацией PI3K, является экспрессия ядерных транскрипционных факторов NFAT и c-Maf, способствующих синтезу ИЛ-21 [19, 71, 72]. ИЛ-21, в свою очередь, усиливает экспрессию ключевого ядерного фактора Тфх — репрессора транскрипции Bcl-6 [73]. Кроме того, PI3K активирует Akt и белковый комплекс mTORc2, что приводит к инактивации фактора транскрипции FOXO1 и зависящего от него Kruppel-подобного фактора транскрипции 2 (KLF2), которые являются негативными регуляторами экспрессии Bcl-6 и созревания Тфх [58, 74].

Гиперэкспрессия ICOS может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, повышая количество Тфх и продукцию высокоаффинных аутоантител [75]. Напротив, мутации в гене *ICOS* у людей приводят к развитию особой формы общего вариабельного иммунодефицита с низким уровнем антителообразования и повышенной восприимчивостью к инфекциям дыхательных путей и кишечника [76].

2.3. Молекулы OX40 и OX40L

OX40L (CD252) и его рецептор OX40 (CD134) принадлежат к TNF и TNFR- надсемействам соответственно. OX40 экспрессируется активированными $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетками, а OX40L — активированными АПК, включая В-лимфоциты. Костимуляция через OX40 способствует выживанию и функционированию различных эффекторных Т-клеток и созреванию Т-клеток памяти [77, 78]. В частности, взаимодействия OX40-OX40L участвуют в развитии Тфх и образовании зародышевых центров [79]. У животных, испытывающих недостаток этих молекул, ослаблена продукция антител, генерация Тх2 [80-82], а также созревание Тфх при вирусных инфекциях [81]. Эксперименты с OX40L-трансгенными и OX40-дефицитными мышами показывают, что сигнал через OX40 необходим для ранних событий созревания Тфх: для экспрессии активированными Т-клетками мРНК *CXCR5* и локализации $CD4^+$ Т-клеток на границе Т- и В-клеточных зон

и в фолликулах лимфоузла [56, 83]. В то же время, наблюдение за пациентом с OX40-дефицитом, имеющим низкий процент циркулирующих эффекторных $CD4^+$ Т- и В-клеток памяти, но нормальную продукцию антител при вирусной инфекции, свидетельствует о критичной роли OX40 лишь на этапе дифференцировки Т-клеток памяти [84]. При стимуляции Т-лимфоцитов *in vitro* антителами к CD3 или CD28 у пациентов с системной красной волчанкой растворимый OX40L усиливал экспрессию Тфх-ассоциированных молекул Bcl-6, CXCR5 и ИЛ-21 в Т-клетках, исходно несущих CXCR5, что, по-видимому, свидетельствует о том, что сигнал от OX40 может усиливать дифференцировку незрелых Тфх в зрелые [85].

2.4. Молекулы семейства SLAM и другие рецепторы

Важными для развития Тфх являются молекулы семейства SLAM (CD150 или SLAM, CD84, NTB-A или Ly108, CD229) в комплексе с внутриклеточным адаптерным SLAM-ассоциированным белком (SAP) [48, 86]. В отсутствии SAP сохраняется продукция цитокинов, но нарушается миграция Т-клеток в В-клеточную зону, снижается способность к когнатным взаимодействиям Т- и В-клеток, не происходит образования зародышевых центров, подавляется созревание плазмоцитов и В-клеток памяти [27, 39, 48, 87]. Более того, молекула SAP, по-видимому, необходима для экспрессии ICOS и CD40L [88], а связывание молекул SLAM на Тфх индуцирует синтез ИЛ-4 [6]. Ген, кодирующий SAP (*SH2D1A*), мутирован у пациентов с Х-связанным лимфопролиферативным синдромом, при котором наблюдается нарушение Тфх-ассоциированной функции [86].

Ещё одной молекулой, участвующей в созревании Тфх, является глюкокортикоид-индуцированный TNFR-связывающий белок (GITR). В модели хронической вирусной инфекции у GITR-/- мышей наблюдалось уменьшение количества Тфх и ослабление иммунного сдерживания вирусной инфекции [89]. Блокада взаимодействия GITR с лигандом в модели коллаген-индуцированного артрита значительно уменьшала количество Тфх, синтез аутоантител и останавливала развитие аутоиммунного заболевания [90].

2.5. Негативные регуляторы функционирования Тфх

Одной из молекул Тфх, подавляющих их активность, является PD-1 (*Programmed cell death* 1; CD279), высокий уровень экспрессии которой считается признаком зрелых Тфх. Вероятно, экспрессия PD-1 на Тфх является результатом частых взаимодействий их TCR с комплексом MHC-II-пептид на поверхности В-лимфоцитов зародышевого центра, а работа PD-1 направлена на ограничение пролиферации в условиях хронической антигенной стимуляции [72, 91]. Уровень PD-1 контролируется ядерным фактором AP-1 и постепенно повышается в результате последовательной стимуляции антигенпрезентирующими В-клетками. Выделенные Тфх теряют PD-1 и CXCR5 при переносе в хозяина, свободного от антигена [92]. Таким образом, фенотип $PD\text{-}1^{hi}CXCR5^{hi}$ не является устойчивой характеристикой зрелых Тфх, а отражает интенсивность когнатных взаимодействий с В-клетками. Связывание молекулой PD-1 лигандов PD-L1 или PD-L2 приводит к дефосфорилированию цитоплазматических молекул, участвующих в передаче сигнала от TCR и ингибирует сигнал от ICOS, снижая активность субпопуляции Тфх [93].

CTLA-4 является ещё одной молекулой, играющей роль ограничителя иммунных реакций. Показано, что CTLA-4 экспрессируется на Тфх и Т-фолликулярных регуляторных клетках, а отсутствие данной молекулы на Тфх приводит к увеличению популяции Тфх и гиперактивации В-клеток [94, 95]. По-видимому, CTLA-4 после связывания CD80 или CD86 подавляет активацию костимулирующей молекулы CD28. Также показано, что CTLA-4 активирует E3 убиквитинлигазу Itch, которая ингибирует активность Т-клеток [96]. Однако позже было показано, что Itch может способствовать дифференцировке Тфх, формированию зародышевых центров и синтезу IgG в ответ на вирусную инфекцию. При этом Itch способна связывать FOXO1 (ингибитор Bcl-6), усиливая его убиквитинилирование и последующую деградацию. Эти данные вполне согласуются с тем, что Bcl-6 не экспрессируется в мышах с дефицитом Itch [97]. Столь противоречивые данные позволяют предположить, что функция CTLA-4 в Тфх может различаться в зависимости от особенностей внутриклеточной молекулярной атмосферы.

3. Цитокины, стимулирующие созревание Тфх

Наряду с распознаванием антигена и костимуляцией для созревания Т-лимфоцитов необходимы цитокиновые сигналы, направляющие дифференцировку наивного Т-лимфоцита. Показано, что дифференцировке Тфх способствуют ИЛ-21, ИЛ-6 и ИЛ-27.

ИЛ-21 продуцируют Тфх, Tx17, NK и NKT-клетки, а также клетки лимфомы Ходжкина [64, 98–100]. Рецептор ИЛ-21 экспрессируется на поверхности Т-, В- и NK-клеток. Он состоит из уникальной α-цепи и γ-цепи, общей с рецепторами ИЛ-2 и ИЛ-15 [101]. Передача сигнала осуществляется через Jak/STAT-зависимый путь с активацией JAK1, JAK3 и STAT3 [102]. Продукцию ИЛ-21 инициируют сигналы от ИЛ-6, ИЛ-27 и ICOS, ведущие к активации транскрипционного фактора c-Maf [72, 103, 104, 105]. ИЛ-21 в сочетании с сигналом от TCR стимулирует пролиферацию Т-клеток [106] и созревание Тфх, усиливая экспрессию CXCR5 и продукцию самого ИЛ-21 [107].

ИЛ-6 секретируют различные клетки, в частности фолликулярные ДК. При созревании Тфх ИЛ-6 вызывает активацию транскрипционных факторов STAT3 и c-Maf и экспрессию ИЛ-21 и PD-1 [103]. При действии на зрелые Тфх ИЛ-6 способствует экспрессии Bcl-6 и поддержанию фенотипа Тфх [6]. Однако по другим данным, экспрессия гена *BCL6* в Тфх не зависит от ИЛ-21 и ИЛ-6 [108].

Созревание клеток с фенотипом Тфх, но лишённых продукции ИЛ-21, происходит при стимуляции Т-лимфоцитов интерферонами (ИНФ)-α и -β, а при системной красной волчанке созреванию аутореактивных Тфх способствует гиперпродукция ИНФ-γ, возникающая из-за ослабления деградации мРНК этого цитокина [109].

Основным цитокином, который секретируют сами Тфх, является ИЛ-21 [6, 64]. Наряду с аутокринной регуляцией созревания Тфх, ИЛ-21 действует на В-лимфоциты фолликулов, стимулируя переключение изотипов иммуноглобулинов и созревание плазмоцитов [9, 34]. По мере увеличения зародышевых центров Тфх начинают секретировать ИЛ-4, который также вносит свой специфический вклад в переключение изотипов, защищает В-клетки от апоптоза и способствует дифференцировке плазмоцитов [110, 6]. Кроме того, Т-хелперы фолликулов способны продуцировать цитокины, свойственные различным популяциям Т-хелперов, например ИНФ-γ, ИЛ-17 или ИЛ-10, что, возможно, отражает высокую пластичность Тфх и способность их в разных ситуациях осуществлять разные иммунологические функции или переходить в другие субпопуляции, не меняя при этом своей специфической локализации [24, 111–113]. В любом случае разнообразие цитокинов, продуцируемых Т-хелперами в фолликулах, обеспечивает все варианты переключения изотипов иммуноглобулинов: ИЛ-21 индуцирует переключение изотипов на IgG_3, IgG_1 и IgA [9, 11]; ИЛ-4 – переключение на IgG_1 и IgE, ИЛ-10 – на IgG_3 и IgG_1, а ИНФγ — на IgG_{2a} (и, возможно, на IgG_3), хотя также показано, что он может ингибировать процесс переключения изотипов [9, 11, 24, 34].

4. Транскрипционные факторы, управляющие созреванием Тфх

4.1. Факторы, стимулирующие развитие Тфх

Основным мастер-регулятором программы созревания Тфх считается ядерный фактор транскрипции Bcl-6 (белок

6 В-клеточной лимфомы), ген которого был впервые обнаружен 1993 г. в неходжкинских лимфомах [114]. Белок Bcl-6 содержит в N-концевой части молекулы BTB/POZ-домен и в С-концевой части молекулы – 6 ДНК-связывающих мотивов типа цинковый палец (C2H2). Также в средней части белковой молекулы находятся 3 PEST-мотива, регулирующие активность и стабильность транскрипционного фактора. Bcl-6 в комбинации с корепрессорами (NCOR1, NCOR2, BCOR, MTA3, CTBP1, SMRT, BAZF, PLZF, MIZ1) подавляет транскрипцию более 3 тыс. генов, список которых существенно варьирует в разных типах клеток [115].

В В-клеточных лимфомах Bcl-6 играет роль ведущего онкогена, поскольку подавляет гены, ответственные за арест клеточного цикла и индукцию апоптоза в ответ на повреждения ДНК, в частности, гены белков p53, циклина D2, ATR и CHEK1. Потеря контроля целостности ДНК ведёт к накоплению хромосомных транслокаций и нарушению функций множества генов, включая неконтролируемую экспрессию гена самого Bcl-6. В нормальных В-клетках строго контролируемая функция Bcl-6 необходима для выживания и пролиферации В-лимфоцитов зародышевых центров, несмотря на неизбежные повреждения ДНК (мутации и рекомбинации), необходимые для созревания аффинитета и переключения изотипов антител [114, 115]. Также Bcl-6 способствует сохранению фенотипа В-клеток зародышевых центров, подавляя активность своего антагониста BLIMP-1 – регулятора дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки [73]. Экспрессия Bcl-6 в значительной степени снижается в процессе завершения реакции зародышевого центра, что позволяет В-клеткам дифференцироваться в плазматические клетки и В-клетки памяти.

В 2009 г. несколько исследователей одновременно сообщили, что экспрессия Bcl-6 в Т-клетках необходима для развития Тфх и образования зародышевых центров [73]. Bcl-6 напрямую репрессирует гены, способствующие локализации Т-клеток вне зародышевых центров, в частности, гены направляющих и адгезивных рецепторов CCR6, EBI2, PSGL1, CCR7 и S1PR1. Bcl-6 также подавляет гены, обеспечивающие поддержание или дифференцировку других типов Т-хелперов, а именно гены ядерных факторов *TBX21, GATA3, RORC, STAT5* и гены рецепторов ИЛ-7 и ИЛ-2 [116, 117]. Кроме того, Bcl-6 подавляет гены, необходимые для гликолиза – метаболического процесса, который имеет решающее значение для пролиферации эффекторных Т-клеток, но ослаблен у Т-клеток памяти и Тфх [118]. В то же время, Bcl-6 способствует экспрессии генов мембранных молекул, свойственных Тфх: CXCR5, CXCR4, PD1 [116].

Как уже отмечалось выше, важную роль в экспрессии гена Bcl-6 в ходе дифференцировки Тфх выполняет молекула ICOS, сигнал от которой активирует PI3K и mTORc2. Также для экспрессии Bcl-6 необходим транскрипционный регуляторный фактор интерферона 4 (IRF4). *Irf4*-/- $CD4^+$ Т-клетки теряют экспрессию Bcl-6, что приводит к угнетению образования Тфх [119]. Созревание Тфх стимулируется транскрипционными факторами TCF-1 и LEF-1. TCF-1 напрямую активирует экспрессию гена Bcl-6 и подавляет экспрессию гена его антагониста – репрессора транскрипции BLIMP-1, тогда как LEF-1 стимулирует экспрессию рецептора ИЛ-6 и ICOS [120, 121].

Снижение экспрессии гена Bcl-6 в В-клетках, покидающих герминативный центр, опосредованно действием транскрипционных факторов IRF4, BLIMP-1, а также микроРНК miR-30. В Тфх экспрессия Bcl-6 также подавляется его антагонистом BLIMP-1. ИНФ-α и -β напрямую подавляют экспрессию гена *Bcl6* в В-клетках и Тфх. Сигналы от ИНФ приводят к экспрессии ядерного фактора T-bet, который подавляет экспрессию Bcl-6 и ведет к развитию Tx1. Bcl-6 обладает способностью саморегулирования уровня своей экспрессии в В-клетках, и возможно, данный механизм имеется у Тфх [73]. Посттранскрипциональная инактивация Bcl-6 осуществляется посредством ацетилирования, опосредованного действием гистон-ацетилтрансферазы p300, с последующей деградацией по убиквитин-протеасомному пути. Деградация Bcl-6 в В-клетках происходит при помощи FBXO11-CUL1 E3-лигазного комплекса и белка COPS5 из сигналосомы COP9 [122]. Белок теплового шока Hsp90, наоборот, защищает белок Bcl-6 от деградации и продлевает жизнь мРНК *Bcl6* [123].

Наряду с Bcl-6, важную роль в снижении экспрессии CCR7 и повышении экспрессии CXCR5 играет передача сигнала через активин А [124]. Высокий уровень экспрессии фактора транскрипции NFAT2 в Тфх также способствует экспрессии CXCR5 [125], а при дефиците NFAT1 и NFAT2 наблюдается ослабление генерации $CXCR5^+$ Тфх при вирусной инфекции [126].

Экспрессию ключевого цитокина Тфх ИЛ-21 индуцирует транскрипционный фактор c-Maf, активацию которого, в свою очередь, вызывают цитокины ИЛ-6 [103], ИЛ-27 [104, 105] и взаимодействие ICOS-ICOSL [72]. Кроме того, c-Maf напрямую связывает и активирует энхансеры *IL-21R* и *CNS-2* через сайт связывания MARE [103], а также способствует экспрессии CXCR5 [127]. В передаче сигнала от рецептора ИЛ-6 при дифференцировке Тфх участвует сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3 [128]. Дефицит STAT3 приводит к снижению количества циркулирующих Тфх, отсутствию ИЛ-21 и нарушению развития В-клеточного ответа.

4.2. Факторы, угнетающие развитие Тфх

BLIMP-1 – транскрипционный репрессор, играющий критическую роль в терминальном созревании В-клеток. Он отрицательно регулирует дифференцировку Тфх, путём прямого подавления Bcl-6 и ингибирует экспрессию PD-1 при помощи репрессии транскрипционного фактора NFAT2 [30]. Фактор STAT5, индуцируемый цитокином ИЛ-2, также подавляет образование Тфх, ослабляя экспрессию CXCR5, c-Maf и Bcl-6 [129, 130].

Факторы транскрипции T-bet и Bcl-6, необходимые для дифференцировки Tx1 и Тфх, соответственно, коэкспрессируются на ранних и поздних стадиях созревания Т-клеток и могут оказывать регулирующее влияние друг на друга. ИЛ-12 через активацию STAT4 способствует индукции ИЛ-21 и Bcl-6 на ранней стадии дифференцировки Tx1, но на поздних стадиях STAT4-индуцированный фактор транскрипции T-bet репрессирует Bcl-6 и приводит к формированию фенотипа эффекторных Tx1 [131].

Фактор транскрипции FOXO1 способен подавлять экспрессию Bcl-6 [74]. Кроме того, FOXO1 стимулирует экспрессию фактора транскрипции KLF2, который негативно регулирует дифференцировку Тфх за счёт стимуляции экспрессии CCR7, CD62L, S1PR1, PSGL1 и подавления экспрессии CXCR5 [58, 132]. Упоминая о негативной роли KLF-2 в дифференцировке Тфх, следует отметить, что слабая экспрессия этого фактора на ранних стадиях созревания стимулирует экспрессию Bcl-6, а сильная экспрессия KLF-2 на поздних стадиях снижает уровень Bcl-6 за счёт повышения экспрессии его антагонистов – BLIMP-1 и T-bet [132]. Разрушение FOXO1 осуществляется после его убиквитинилирования E3 убиквитин лигазой Itch, которая таким образом способствует созреванию Тфх [97].

Существенное влияние на дифференцировку Тфх оказывают белок E, ассоциированный с центромерой, и его репрессоры, ингибиторы связывания белков с ДНК (Id1-Id4). Субпопуляция Тфх увеличивается после подавления трансляции Id2 с помощью РНК-интерференции, а оверэкспрессия Id3 угнетает образование Тфх при LCMV-инфекции. Экспрессия белка E47 приводит к увеличению экспрессии CXCR5, в то время как Id2 ингибирует экспрессию CXCR5. Иммунопреципитация хроматина с последующим глубоким секвениро-

ванием (ChIP-seq) показала, что Bcl-6 связывается с локусом Id2, подавляя экспрессию Id2, что способствует дифференцировке Тфх [133].

Факторы транскрипции FOXP1A и FOXP1D угнетают созревание Тфх, непосредственно подавляя продукцию ИЛ-21 и экспрессию ICOS, а наивные $CD4^+$ Т-клетки с дефицитом этих факторов при стимуляции TCR дифференцируются преимущественно в Тфх [134]. Белок Roquin 1 угнетает дифференцировку Тфх путём подавления экспрессии ICOS и OX40 [135].

5. МикроРНК и созревание Тфх

МикроРНК (miRNA) регулируют экспрессию генов путём РНК-интерференции. Кластер miRNA 17~92, кодирующий шесть miRNA (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b-1, miR-92-1), по-видимому, имеет особое значение для развития Тфх. Было показано, что у мышей, не имеющих miR-17~92 в Т-клетках, происходит селективное угнетение образования Тфх и долгоживущих плазмоцитов, снижается синтез антител в ответ на вирусную инфекцию и белковую иммунизацию. Действие miR-17~92 приводит к активации основных Тфх-ассоциированных молекул, таких как Bcl-6, CXCR5 и ИЛ-21. Оверэкспрессия miR-17~92 в Т-клетках вызывает накопление Тфх и В-клеток зародышевых центров, а также повышенную продукцию аутоантител и ведёт к развитию аутоиммунных реакций, сходных с системной красной волчанкой [136]. Показано, что на молекулярном уровне miR-17~92 подавляют экспрессию фосфатаз PTEN и PHLPP2 и таким образом регулируют дифференцировку и функции Тфх. Костимуляция через CD28 частично опосредует индукцию miR-17~92 и последующее подавление фосфатазы PTEN, которая является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути [137]. Фосфатаза PHLPP2, экспрессию которой также подавляют miR-17~92, является регулятором серин-треониновых киназ Akt (Akt1, Akt2, Akt3). PHLPP2 дефосфорилирует Ser-473 гидрофобного мотива в Akt, что приводит к частичной инактивации этих киназ и ослаблению сигнального пути ICOS-PI3K. Как было указано выше, сигнал, передаваемый через ICOS, способствует миграции Т-клеток в В-клеточные фолликулы. Действительно, удаление miR-17~92 из Т-клеток приводит к повышению экспрессии белка PHLPP2, нарушению передачи сигналов через ICOS-PI3K, уменьшению миграции Т-хелперов в В-клеточные фолликулы и нарушению дифференцировки Тфх [136]. Однако известно, что транскрипционный фактор Bcl-6 напрямую репрессирует несколько микроРНК, включая miR-17~92 [138]. Возможно, механизмы действия этого кластера микроРНК на разных этапах созревания Тфх могут различаться.

Заключение

Дифференцировка Тфх является уникальным многостадийным процессом, в котором наивные Т-хелперы взаимодействуют с презентирующими антигендендритными клетками, активируются, дифференцируются в пре-Тфх, мигрируют к В-клеточному фолликулу и затем проходят следующие этапы созревания в тесном взаимодействии с В-лимфоцитами. При этом В-лимфоциты одновременно являются мишенью хелперного действия Тфх и активно участвуют в функциональном становлении своих помощников. Изменяющиеся в ходе созревания Тфх оказывают разнообразное действие на В-клетки от генерации короткоживущих плазмоцитов для быстрой продукции антител в острой фазе инфекции до формирования долгоживущих плазмоцитов и В-клеток памяти для длительной защиты организма высокоаффинными антителами различных изотипов и обеспечения условий эффективного вторичного иммунного ответа.

Финансирование. ***Поддержано грантом РФФИ № 18-015-00028 А.***

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4—49, 52—138 см. в REFERENCES)

3. Топтыгина А.П. Лимфоидный фолликул – территория иммунного ответа. *Иммунология*. 2012; 33 (3): 162–9.
50. Талаев В.Ю., Плеханова М.В., Воронина Е.В., Бабайкина О.Н. Созревание Т-фолликулярных хелперов in vitro. *Иммунология*. 2015; 36(6): 336–43.
51. Талаев В.Ю., Плеханова М.В., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Характеристика малой субпопуляции наивных $CD4^+$ Т-лимфоцитов, несущих хемокиновый рецептор CXCR5. *Иммунология*. 2015; 36 (1): 9–13.

REFERENCES

1. MacLennan I.C. Germinal centers. *Annu. Rev. Immunol.* 1994; 12: P. 117–39.
2. Klein U., Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat. Rev. Immunol*. 2008; 8: 22–33.
3. Toptygina A.P. The lymphoid follicles – the immune response zone. *Immunologiya.* 2012; 33 (3): 162—9. (in Russian)
4. Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E., Ellwart J., Sallusto F., Lipp M., 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; 192: 1545–52.
5. Schaerli P. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J. Exp. Med.* 2000; 192: 1553–62.
6. Yusuf I., Kageyama R., Monticelli L., Johnston R.J., Ditoro D., Hansen K., et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150). *J. Immunol*. 2010; 185: 190–202.
7. Hardtke S., Ohl L., Forster R. Balanced expression of CXCR5 and CCR7 on follicular T helper cells determines their transient positioning to lymph node follicles and is essential for efficient B-cell help. *Blood.* 2005; 106: 1924–31.
8. Haynes N.M., Allen C.D., Lesley R., Ansel K.M., Killeen N., Cyster J.G. Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1high germinal center-associated subpopulation. J. Immunol. 2007; 179: 5099–108.
9. Pene J., Cauchat J.-F., Lecart S., Drouet E., Guglielmi P., Boulay V., et al. Cutting edge: IL-21 if a switch factor for the production of IgG1 and IgG3 by human B cells. *J. Immunol*. 2004; 172: 5154–57.
10. Nurieva R.I., Chung Y., Hwang D., Yang X.O., Kang H.S., Ma L., et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity.* 2008; 29: 138–49.
11. Avery D.T., Bryant V.L., Ma C.S., de Waal Malefyt R., Tangye S.G. IL-21-induced isotype switching to IgG and IgA by human naïve B cells is differentially regulated by IL-4. *J. Immunol.* 2008; 181: 1767–79.
12. Ma C.S., Deenick E.K., Batten M, Tangye S.G. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells. *J. Exp. Med*. 2012; 209 (7): 1241-53.
13. Woong-Kyung Suh. Life of T follicular helper cells. *Mol. Cells.* 2015; 38(3): 195–201.
14. Gulbranson-Judge A., MacLennan I. Sequential antigen-specific growth of T cells in the T zones and follicles in response to pigeon cytochrome c. *Eur. J. Immunol*. 1996; 26: 1830–7.
15. Ansel K.M., McHeyzer-Williams L.J., Ngo V.N., McHeyzer-Williams M.G., Cyster, J.G. In vivo activated CD4 T cells upregulate CXC chemokine receptor 5 and reprogram their response to lymphoid chemokines. *J. Exp. Med*. 1999; 190: 1123–34.
16. Fazilleau N., Eisenbraun M., Malherbe L., Ebright J.N., Pogue-Caley R.R., McHeyzer-Williams L.J., et al. Lymphoid reservoirs of antigenspecific memory T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 753–61.
17. Forster R., Emrich T., Kremmer E., Lipp M. Expression of the G-protein-coupled receptor BLR1 defines mature, recirculating B cells and a subset of T-helper memory cells. *Blood.* 1994; 84: 830–40.
18. Obermeier F., Schwarz H., Dunger N., Strauch U.G., Grunwald

N., Schölmerich J., et al. OX40/OX40L interaction induces the expression of CXCR5 and contributes to chronic colitis induced by dextran sulfate sodium in mice. *Eur. J. Immunol*. 2003; 33: 3265–74.
19. Akiba H., Takeda K., Kojima Y., Usui Y., Harada N., Yamazaki T., et al. The role of ICOS in the CXCR5+ follicular B helper T cell maintenance in vivo. *J. Immunol.* 2005; 175: 2340–8.
20. Liu X., Chen X., Zhong B., Wang A., Wang X., Chu F., et al. Transcription factor achaete-scute homologue 2 initiates follicular T-helper-cell development. Nature. 2014; 507: 513-18.
21. Malherbe L., Mark L., Fazilleau N., McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G., et al. Vaccine adjuvants alter TCR-based selection thresholds. *Immunity*. 2008; 28: 698–709.
22. Cunningham A.F., Serre K., Mohr E., Khan M., Toellner K.M. Loss of CD154 impairs the Th2 extrafollicular plasma cell response but not early T cell proliferation and interleukin4 induction. *Immunology.* 2004; 113: 187–93.
23. Lesley R., Kelly L.M., Xu Y., Cyster J.G. Naive CD4 T cells constitutively express CD40L and augment autoreactive B cell survival. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006; 103: 10717–22.
24. Smith K.M., Pottage L., Thomas E.R., Leishman A.J., Doig T.N., Xu D., et al. Th1 and Th2 CD4+ T cells provide help for B cell clonal expansion and antibody synthesis in a similar manner in vivo. *J. Immunol*. 2000; 165: 3136–44.
25. Batista F.D., Harwood N.E. The who, how and where of antigen presentation to B cells. *Nat. Rev. Immunol*. 2009; 9: 15–27.
26. Ebert L.M., Horn M.P., Lang A.B., Moser B. B cells alter the phenotype and function of follicular-homing CXCR5+ T cells. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 3562–71.
27. Qi H., Cannons J.L., Klauschen F., Schwartzberg P.L., Germain, R.N. SAP-controlled TB cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature.* 2008; 455: 764–69.
28. Chu C., Wang Y., Zhang X., Ni X., Cao J., Xu W., et al. SAP-regulated T cell-APC adhesion and ligation-dependent and -independent Ly108CD3ζ interactions. *J. Immunol*. 2014; 193: 3860–71.
29. McHeyzer-Williams L.J., Pelletier N., Mark L., Fazilleau N., McHeyzer-Williams M.G., et al. Follicular helper T cells as cognate regulators of B cell immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2009; 21: 266–73.
30. Johnston R.J., Poholek A.C., DiToro D., Yusuf I., Eto D., Barnett B., et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science.* 2009; 325: 1006–10.
31. McHeyzer-Williams L., McHeyzer-Williams M. Antigenspecific memory B cell development. *Annu. Rev. Immunol*. 2005; 23: 487–513.
32. Liu D., Xu H., Shih C., Wan Z., Ma X., Ma W., et al. T-B-cell entanglement and ICOSL-driven feed-forward regulation of germinal centre reaction. *Nature.* 2015; 517: 214–18.
33. Ozaki K., Spolski R., Feng C.G., Qi C.F., Cheng J., Sher A., et al. A critical role for IL-21 in regulating immunoglobulin production. *Science.* 2002; 298: 1630–34.
34. Ettinger R., Kuchen S., Lipsky P.E. The role of IL-21 in regulating B cell function in health and disease. *Immunol. Rev*. 2008; 223: 60–86.
35. Reinhardt R., Liang H., Locksley R. Cytokine-secreting follicular T cells shape the antibody repertoire. Nature Immunol. 2009; 10: 385–93.
36. Marinova E., Han S., Zheng B. Human germinal center T cells are unique Th cells with high propensity for apoptosis induction. *Int. Immunol*. 2006; 18: 1337–45.
37. Zaph C., Uzonna J., Beverley S.M., Scott P. Central memory T cells mediate long-term immunity to Leishmania major in the absence of persistent parasites. *Nat. Med.* 2004; 10: 1104–10.
38. McHeyzer-Williams L., Malherbe L., McHeyzer-Williams M. Checkpoints in memory B-cell evolution. *Immunol. Rev.* 2006; 211: 255–68.
39. Deenick E.K., Chan A., Ma C.S., Gatto D., Schwartzberg P.L., Brink R., et al. Follicular helper T cell differentiation requires continuous antigen presentation that is independent of unique B cell signaling. *Immunity*. 2010; 33: 241–53.
40. Choi Y.S., Kageyama R., Eto D., Escobar T.C., Johnston R.J., Monticelli L., et al. ICOS receptor instructs T follicular helper cell versus effector cell differentiation via induction of the transcriptional repressor Bcl6. *Immunity.* 2011; 34: 932–46.
41. Kerfoot S.M., Yaari G., Patel J.R., Johnson K.L., Gonzalez D.G., Kleinstein S.H., et al. Germinal center B cell and T follicular helper cell development initiates in the interfollicular zone. *Immunity.* 2011; 34: 947–60.
42. Kitano M., Moriyama S., Ando Y., Hikida M., Mori Y., Kurosaki T., et al. Bcl6 protein expression shapes pre-germinal center B cell dynamics and follicular helper T cell heterogeneity. *Immunity.* 2011; 34: 961–72.
43. Poholek A.C., Hansen K., Hernandez S.G., Eto D., Chandele A., Weinstein J.S., et al. In vivo regulation of Bcl6 and T follicular helper cell development. *J. Immunol*. 2010; 185: 313–26.
44. Baumjohann D., Okada T., Ansel K.M. Cutting Edge: Distinct waves of BCL6 expression during T follicular helper cell development. *J. Immunol*. 2011; 187: 2089–92.
45. Goenka R., Barnett L.G., Silver J.S., O'Neill P.J., Hunter C.A., Cancro M.P., et al. Cutting edge: dendritic cell-restricted antigen presentation initiates the follicular helper T cell program but cannot complete ultimate effector differentiation. *J. Immunol*. 2011; 187: 1091–5.
46. Zaretsky A.G., Taylor J.J., King I.L., Marshall F.A., Mohrs M., Pearce E.J. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 991–9.
47. Salek-Ardakani S., Choi Y.S., Rafii-El-Idrissi Benhnia M., Flynn R., Arens R., Shoenberger S., et al. B cell-specific expression of B7-2 is required for follicular Th cell function in response to vaccinia virus. *J. Immunol*. 2011; 186: 5294–303.
48. Cannons J.L., Qi H., Lu K.T., Dutta M., Gomez-Rodriguez J., Cheng J., et al. Optimal germinal center responses require a multistage T cell:B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84. *Immunity.* 2010; 32: 253–65.
49. Chevalier N., Jarrossay D., Ho E., Avery D.T., Ma C.S., Yu D., et al. CXCR5 expressing human central memory CD4 T cells and their relevance for humoral immune responses. *J. Immunol. 2*011; 186: 5556–68.
50. Talayev V.Yu., Plehanova M.V., Voronina E. V., Babaykina O.N. Maturation of T follicular helper cells in vitro. *Immunologiya*. 2015; 36 (6): 336—43. (in Russian)
51. Talayev V.Yu., Plehanova M.V., Babaykina O.N., Voronina E.V. Characterization of a small subpopulation of naïve CD4 T-lymphocytes bearing chemokine receptor CXCR5. *Immunologiya*. 2015; 36 (1): 9—13. (in Russian)
52. King I.L., Mohrs M. IL-4-producing CD4+ T cells in reactive lymph nodes during helminth infection are T follicular helper cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1001–7.
53. Leon B., Ballesteros-Tato A., Browning J.L., Dunn R., Randall T.D., Lund F.E. Regulation of TH2 development by CXCR5+ dendritic cells and lymphotoxin-expressing B cells. *Nat. Immunol.* 2012; 13 (7): 681-90.
54. Paul W.E., Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (4): 225–35.
55. Fillatreau S., Gray D. T cell accumulation in B cell follicles is regulated by dendritic cells and is independent of B cell activation. *J. Exp. Med*. 2003; 197: 195–206.
56. Walker L.S., Gulbranson-Judge A., Flynn S., et al. Compromised OX40 function in CD28-deficient mice is linked with failure to develop CXC chemokine receptor 5-positive CD4 cells and germinal centers. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 1115–22.
57. Bossaller L., Burger J., Draeger R., Grimbacher B., Knoth R., Plebani A., et al. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+ CD4 germinal center Th cells. *J. Immunol.* 2006; 177: 4927–32.
58. Weber J.P., Fuhrmann F., Feist R.K., Lahmann A., Al Baz M.S., Gentz L.J., et al. ICOS maintains the T follicular helper cell phenotype by down-regulating Kruppel- like factor 2. *J. Exp. Med.* 2015; 212: 217–33.

59. Wang C.J., Heuts F., Ovcinnikovs V., Wardzinski L., Bowers C., Schmidt E.M., et al. CTLA-4 controls follicular helper T-cell differentiation by regulating the strength of CD28 engagement. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2014; 112: 524–9.
60. Linterman M.A., Denton A.E., Divekar D.P., Zvetkova I., Kane L., Ferreira C., et al. CD28 expression is required after T cell priming for helper T cell responses and protective immunity to infection. *Elife.* 2014; 3: e03180.
61. Kin N.W., Sanders V.M. CD86 regulates IgG1 production via a CD19-dependent mechanism. *J. Immunol.* 2007; 179: 1516–23.
62. Niu H., Cattoretti G., Dalla-Favera R. BCL6 controls the expression of the B7-1/CD80 costimulatory receptor in germinal center B cells. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 211–21.
63. Linterman M., Rigby R., Wong R., Silva D., Withers D., Fnderson G., et al. Roquin differentiates the specialized functions of duplicated T cell costimulatory receptor genes CD28 and ICOS. *Immunity.* 2009; 30: 228–41.
64. Nurieva R., Yang X.O., Martinez G., Zhang Y., Panopoulos A.D., Ma L., et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007; 448: 480–83.
65. Xu H., Li X., Liu D., Li J., Zhang X., Chen X., et al. Follicular T-helper cell recruitment governed by bystander B cells and ICOS-driven motility. *Nature*. 2013; 496: 523–7.
66. Franko J.L., Levine A.D. Antigen-independent adhesion and cell spreading by inducible costimulator engagement inhibits T cell migration in a PI-3K-dependent manner. *J. Leukoc. Biol.* 2009; 85: 526–38.
67. Rolf J., Bell S.E., Kovesdi D., Janas M.L., Soond D.R., Webb L.M., et al. Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J. Immunol.* 2010; 185: 4042–52.
68. Gigoux M., Shang J., Pak Y., Xu M., Choe J., Mak T.W., et al. Inducible costimulator promotes helper T-cell differentiation through phosphoinositide 3-kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* U S A. 2009; 106: 20371–6.
69. Pedros C., Zhang Y., Hu J.K., Choi Y.S., Canonigo-Balancio A.J., Yates J.R. III, et al. A TRAF-like motif of the inducible costimulator ICOS controls development of germinal center TFH cells via the kinase TBK1. *Nat. Immunol*. 2016; 17: 825–33.
70. Tahiliani V., Hutchinson T.E., Abboud G., Croft M., Salek-Ardakani S. OX40 cooperates with ICOS To Amplify Follicular Th Cell Development and Germinal Center Reactions during Infection. *J. Immunol.* 2017; 198 (1): 218-28.
71. Rolf J., Fairfax K., Turner M. Signaling Pathways in T Follicular Helper Cells. *J. Immunol*. 2010; 184: 6563–8.
72. Bauquet A.T., Jin H., Paterson A.M., Mitsdoerffer M., Ho I.C., Sharpe A.H., et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat. Immunol*. 2009; 10 (2): 167–75.
73. Nurieva R.I., Chung Y., Martinez G.J., Yang X.O., Tanaka S., Matskevitch T.D., et al. Bcl6 mediates the development of T follicular helper cells. *Science.* 2009; 325 (5943): 1001–5.
74. Stone E.L., Pepper M., Katayama C.D., Kerdiles Y.M., Lai C.Y., Emslie E., et al. ICOS coreceptor signaling inactivates the transcription factor FOXO1 to promote Tfh cell differentiation. *Immunity.* 2015; 42: 239–51.
75. Vinuesa C., Cook M., Angelucci C., Athanasopoulos V., Rui L., Hill K.M., et al. A RING-type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature.* 2005; 435: 452–8.
76. Warnatz K., Bossaller L., Salzer U., Skrabl-Baumgartner A., Schwinger W., van der Burg M., et al. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenic model for common variable immunodeficiency. *Blood.* 2006; 107: 3045–52.
77. Croft M. Control of immunity by the TNFR-related molecule OX40 (CD134). *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28: 57–78.
78. Croft M., Benedict C.A., Ware C.F. Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2013; 12: 147–68.
79. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol*. 2011; 29: 621–63.
80. Salek-Ardakani S., Song J., Halteman B.S., Jember A.G., Akiba H., Yagita H., et al. OX40 (CD134) controls memory T helper 2 cells that drive lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 315–24.
81. Boettler T., Moeckel F., Cheng Y., Heeg M., Salek-Ardakani S., Crotty S., et al. OX40 facilitates control of a persistent virus infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8: e1002913.
82. Gaspal F.M., Kim M.Y., McConnell F.M., Raykundalia C., Bekiaris V., Lane P.J. Mice deficient in OX40 and CD30 signals lack memory antibody responses because of deficient CD4 T cell memory. *J. Immunol*. 2005; 174: 3891–6.
83. Flynn S., Toellner K.M., Raykundalia C., Goodall M., Lane P. CD4 T cell cytokine differentiation: the B cell activation molecule, OX40 ligand, instructs CD4 T cells to express interleukin 4 and upregulates expression of the chemokine receptor, Blr-1. *J. Exp. Med*. 1998; 188: 297–304.
84. Byun M., Ma C.S., Akçay A., Pedergnana V., Palendira U., Myoung J., et al. Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood. *J. Exp. Med.* 2013; 210: 1743–59.
85. Jacquemin C., Schmitt N., Contin-Bordes C., Liu Y., Narayanan P., Seneschal J., et al. OX40 ligand contributes to human lupus pathogenesis by promoting T follicular helper response. *Immunity.* 2015; 42: 1159–70.
86. Ma C.S., Nichols K.E., Tangye S.G. Regulation of cellular and humoral immune responses by the SLAM and SAP families of molecules. *Annu. Rev. Immunol*. 2007; 25: 337–79.
87. Crotty S., Kersh E.N., Cannons J., Schwartzberg P.L., Ahmed R. SAP is required for generating long-term humoral immunity. *Nature.* 2003; 421: 282–7.
88. Cannons J.L., Yu L.J., Jankovic D., Crotty S., Horai R., Kirby M., et al. SAP regulates T cell-mediated help for humoral immunity by a mechanism distinct from cytokine regulation. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 1551–65.
89. Clouthier D.L., Zhou A.C., Wortzman M.E., Luft O., Levy G.A., Watts T.H. GITR intrinsically sustains early type 1 and late follicular helper CD4 T cell accumu-lation to control a chronic viral infection. *PLoS Pathog*. 2015; 11: e1004517.
90. Ma J., Feng D., Wei Y., Tian J., Tang X., Rui K., et al. Blockade of glucocorticoid-induced tumor necrosis factor-receptor-related protein signaling ameliorates murine collagen-induced arthritis by modulating follicular helper T cells. *Am. J. Pathol*. 2016; 186: 1559–67.
91. Good-Jacobson K.L., Szumilas C.G., Chen L., Sharpe A.H., Tomayko M.M., Shlomchik M.J. PD-1 regulates germinal center B cell survival and the formation and affinity of longlived plasma cells. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 535– 42.
92. Baumjohann D., Preite S., Reboldi A., Ronchi F., Ansel K.M., Lanzavecchia A., et al. Persistent antigen and germinal center B cells sustain T follicular helper cell responses and phenotype. *Immunity.* 2013; 38: 596–605.
93. Bennett F., Luxenberg D., Ling V., Wang I.M., Marquette K., Lowe D., et al. Program death-1 engagement upon TCR activation has distinct effects on costimulation and cytokine-driven proliferation: attenuation of ICOS, IL-4, and IL-21, but not CD28, IL-7, and IL-15 responses. *J. Immunol*. 2003; 170: 711–8.
94. Sage P.T., Paterson A.M., Lovitch S.B., Sharpe A.H. The coinhibitory receptor ctla-4 controls B cell responses by modulating T follicular helper, T follicular regulatory, and T regulatory cells. *Immunity.* 2014; 41: 1026–39.
95. Wing J.B., Ise W., Kurosaki T., Sakaguchi S. Regulatory T cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4. *Immunity.* 2014; 41: 1013–25.
96. Hoff H., Kolar P., Ambach A., Radbruch A., Brunner-Weinzierl M.C. CTLA-4 (CD152) inhibits T cell function by activating the ubiquitin ligase Itch. *Mol. Immunol.* 2010; 47: 1875–81.
97. Xiao N., Eto D., Elly C., Peng G., Crotty S., Liu Y.C. The E3 ubiquitin ligase Itch is required for the differentiation of follicular helper T cells. *Nat. Immunol.* 2014; 15: 657–66.
98. Chtanova T., Tangye S.G., Newton R., Frank N., Hodge M.R., Rolph M.S., et al. T follicular helper cells express a distinctive transcriptional profile, reflecting their role as non-Th1/Th2 effector cells that provide help for B cells. *J. Immunol*. 2004; 173: 68–78.
99. Coquet J. M., Kyparissoudis K., Pellicci D.G., Besra G., Berzins S.P., Smyth M.J., et al. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J. Immunol.* 2007; 178: 2827–34.

100. Lamprecht B., Kreher S., Anagnostopoulos I., Jöhrens K., Monteleone G., Jundt F., et al. Aberrant expression of the Th2 cytokine IL-21 in Hodgkin lymphoma cells regulates STAT3 signaling and attracts Treg cells via regulation of MIP-3alpha. *Blood.* 2008; 112 (8): 3339- 47.
101. Asao H., Okuyama C., Kumaki S., Ishii N., Tsuchiya S., Foster D., et al. Cutting edge: the common gamma-chain is an indispensable subunit of the IL-21 receptor complex. *J. Immunol.* 2001; 167 (1): 1–5.
102. Habib T., Senadheera S., Weinberg K., Kaushansky K. The common gamma chain (gamma c) is a required signaling component of the IL-21 receptor and supports IL-21-induced cell proliferation via JAK3". *Biochemistry*. 2002; 41 (27): 8725-31.
103. Hiramatsu Y., Suto A., Kashiwakuma D., Kanari H., Kagami S., Ikeda K., et al. c-Maf activates the promoter and enhancer of the IL-21 gene, and TGF-beta inhibits c-Maf-induced IL-21 production in CD4+ T cells. *J. Leukoc. Biol*. 2010; 87: 703–12.
104. Pot C., Jin H., Awasthi A., Liu S.M., Lai C.Y., Madan R., et al. Cutting edge: IL-27 induces the transcription factor c-Maf, cytokine IL-21, and the costimulatory receptor ICOS that coordinately act together to promote differentiation of IL-10-producing Tr1 cells. *J. Immunol.* 2009; 183: 797–801.
105. Batten M., Ramamoorthi N., Kljavin N.M., Ma C.S., Cox J.H., Dengler H.S., et al. IL-27 supports germinal center function by enhancing IL-21 production and the function of T follicular helper cells. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 2895–906.
106. Parrish-Novak J., Dillon S.R., Nelson A., Hammond A., Sprecher C., Gross J.A., et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature.* 2000; 408: 57–63.
107. Vogelzang A., McGuire H.M., Yu D., Sprent J., Mackay C.R., King C. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. *Immunity.* 2008; 29: 127–37.
108. Karnowski A., Chevrier S., Belz G.T., Mount A., Emslie D., D'Costa K., et al. B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J. Exp. Med*. 2012; 209: 2049–64.
109. Lee S.K., Silva D.G., Martin J.L., Pratama A., Hu X., Chang P.P., et al. Interferon- gamma excess leads to pathogenic accumulation of follicular helper T cells and germinal centers. *Immunity.* 2012; 37: 880–92.
110. Weinstein J.S., Herman E.I., Lainez B., Licona-Limón P., Esplugues E., Flavell R., et al. TFH cells progressively differentiate to regulate the germinal center response. *Nat. Immunol.* 2016; 17 (10): 1197–205.
111. Smith K.M., Brewer J.M., Rush C.M., Riley J., Garside P., et al. In vivo generated Th1 ells can migrate to B cell follicles to support B cell responses. *J. Immunol.* 2004; 173: 1640–6.
112. Wichner K., Stauss D., Kampfrath B., Krüger K., Müller G., Rehm A., et al. Dysregulated development of IL-17- and IL-21-expressing follicular helper T cells and increased germinal center formation in the absence of RORγt. *FASEB J.* 2016; 30 (2): 761–74.
113. Qi H. T follicular helper cells in space-time. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (10): 612–25.
114. Baron B.W., Nucifora G., McCabe N., Espinosa R. 3rd, Le Beau M.M., McKeithan T.W. Identification of the gene associated with the recurring chromosomal translocations t(3;14)(q27;q32) and t(3;22)(q27;q11) in B-cell lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90 (11): 5262–6.
115. Crotty S., Johnston R.J., Schoenberger S.P. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation. *Nat. Immunol*. 2010; 11 (2): 114–20.
116. Hatzi K., Nance J.P., Kroenke M.A., Bothwell M., Haddad E.K., Melnick A., et al. BCL6 orchestrates Tfh cell differentiation via multiple distinct mechanisms. *J. Exp. Med*. 2015; 212: 539–53.
117. Liu X., Lu H., Chen T., Nallaparaju K.C., Yan X., Tanaka S., et al. Genome-wide analysis identifies Bcl6 controlled regulatory networks during T follicular helper cell differentiation. *Cell Rep.* 2016; 14: 1735–47.
118. Oestreich K.J., Read K.A., Gilbertson S.E., Hough K.P., McDonald P.W., Krishnamoorthy V., et al. Bcl6 directly represses the gene program of the glycolysis pathway. *Nat. Immunol*. 2014; 15: 957–64.
119. Bollig N., Brustle A., Kellner K., Ackermann W., Abass E., Raifer H., et al. Transcription factor IRF4 determines germinal center formation through follicular T-helper cell differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2012; 109: 8664–9.
120. Choi Y.S., Gullicksrud J.A., Xing S., Zeng Z., Shan Q., Li F., et al. LEF-1 and TCF-1 orchestrate T(FH) differentiation by regulating differentiation circuits upstream of the transcriptional repressor Bcl6. *Nat. Immunol*. 2015; 16: 980–90.
121. Xu L., Cao Y., Xie Z., Huang Q., Bai Q., Yang X., et al. The transcription factor TCF-1 initiates the differentiation of TFH cells during acute viral infection. *Nat. Immunol*. 2015; 16: 991–9.
122. Duan S., Cermak L., Pagan J.K., Rossi M., Martinengo C., di Celle P.F., et al. FBXO11 targets BCL6 for degradation and is inactivated in diffuse large B-cell lymphomas. *Nature.* 2011; 481: 90–3.
123. Ranuncolo S., Polo J., Dierov J., Singer M., Kuo T., Greally J., et al. Bcl-6 mediates the germinal center B cell phenotype and lymphomagenesis through transcriptional repression of the DNA-damage sensor ATR. *Nat. Immunol*. 2007; 8: 705–14.
124. Locci M., Wu J.E., Arumemi F., Mikulski Z., Dahlberg C., Miller A.T., et al. Activin A programs the differentiation of human TFH cells. *Nat. Immunol*. 2016; 17: 976–84.
125. Vaeth M., Muller G., Stauss D., Dietz L., Klein-Hessling S., Serfling E., et al. Follicular regulatory T cells control humoral autoimmunity via NFAT2- regulated CXCR5 expression. *J. Exp. Med.* 2014; 211: 545–61.
126. Martinez G.J., Hu J.K., Pereira R.M., Crampton J.S., Togher S., Bild N., et al. Cutting edge: NFAT transcription factors promote the generation of follicular helper T cells in response to acute viral infection. *J. Immunol*. 2016; 196: 2015–9.
127. Kroenke M.A., Eto D., Locci M., Cho M., Davidson T., Haddad E.K., et al. Bcl6 and Maf cooperate to instruct human follicular helper CD4 T cell differentiation. *J. Immunol.* 2012; 188: 3734–44.
128. Ray J.P., Marshall H.D., Laidlaw B.J., Staron M.M., Kaech S.M., Craft J. Transcription factor STAT3 and type I interferons are corepressive insulators for differen-tiation of follicular helper and T helper 1 cells. *Immunity.* 2014; 40: 367–77.
129. Nurieva R.I., Podd A., Chen Y., Alekseev A.M., Yu M., Qi X., et al. STAT5 protein negatively regulates T follicular helper (Tfh) cell generation and function. *J. Biol. Chem*. 2012; 287: 11234–9.
130. Johnston R.J., Choi Y.S., Diamond J.A., Yang J.A., Crotty S. STAT5 is a potent negative regulator of TFH cell differentiation. *J. Exp. Med*. 2012; 209: 243–50.
131. Nakayamada S., Kanno Y., Takahashi H., Jankovic D., Lu K.T., Johnson T.A., et al. Early Th1 cell differentiation is marked by a Tfh cell-like transition. *Immunity.* 2011; 35: 919–31.
132. Lee J.Y., Skon C.N., Lee Y.J., Oh S., Taylor J.J., Malhotra D., et al. The transcription factor KLF2 restrains CD4+ T follicular helper cell differentiation. *Immunity*. 2015; 42:252–64.
133. Shaw L.A., Belanger S., Omilusik K.D., Cho S., Scott-Browne J.P., Nance J.P., et al. Id2 reinforces TH1 differentiation and inhibits E2A to repress TFH differentiation. *Nat. Immunol.* 2016; 17: 834–43.
134. Wang H., Geng J., Wen X., Bi E., Kossenkov A.V., Wolf A.I., et al. The transcription factor Foxp1 is a critical negative regulator of the differentiation of follicular helper T cells. *Nat. Immunol*. 2014; 15: 667–75.
135. Vogel K.U., Edelmann S.L., Jeltsch K.M., Bertossi A., Heger K., Heinz G.A., et al. Roquin paralogs 1 and 2 redundantly repress the Icos and Ox40 costimulator mRNAs and control follicular helper T cell differentiation. *Immunity.* 2013; 38: 655–68.
136. Kang S.G., Liu W.-H., Lu P., Jin H.Y., Lim H.W., Shepherd J., et al. MicroRNAs of the miR-17(SIM)92 family are critical regulators of TFH differentiation. *Nat. Immunol.* 2013; 14: 849–57.
137. Baumjohann D., Kageyama R., Clingan J.M., Morar M.M., Patel S., de Kouchkovsky D., et al. The microRNA cluster miR-17(sim)92 promotes TFH cell differentiation and represses subset-inappropriate gene expression. *Nat. Immunol.* 2013; 14: 840-48.
138. Sawant D.V., Wu H., Kaplan M.H., Dent A.L. The Bcl-6 target gene microRNA-21 promotes Th2 differentiation by a T cell intrinsic pathway. *Mol. Immunol.* 2013; 54: 435–42.

Поступила 31.05.18
Принята в печать 16.08.18