

ГАММА-ДЕЛЬТА ($\gamma\delta$) Т-КЛЕТКИ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФЕНОТИП, ФУНКЦИИ

Соколов Д. И.^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия.

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

GAMMA DELTA ($\gamma\delta$) T CELLS: ORIGIN, PHENOTYPE, FUNCTIONS

Sokolov D. I. ^{a, b}

^a Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology Named after D.O. Ott”, St. Petersburg, Russia.

^b Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia.

Резюме

Важнейшей функцией $\gamma\delta$ T-клеток является контроль за реакциями врожденного и адаптивного иммунитета. Эти клетки также участвуют в противобактериальном, противовирусном, противоопухолевом иммунитете, регулируют воспаление, определяют гомеостаз барьерных тканей, регулируют взаимодействие клеток в зоне маточно-плацентарного контакта и осуществляют надзор за течением беременности, участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, участвуют в ранозаживлении, поддерживают целостность эпителия. За последние годы в литературе появилось большое количество данных о многообразии субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток, порой противоположных, или даже антагонистических, роли этих субпопуляций в физиологических и патологических процессах. Поэтому целью настоящего обзора явилась систематизация данных о биологии $\gamma\delta$ T-клеток, их происхождении, фенотипе, функциях и способах применения в клинике. В обзоре изложены современные представления о происхождении $\gamma\delta$ T-клеток, стадиях их внутритимической дифференцировки, возможностях внутритимической трансдифференцировки одних субпопуляций в другие. В обзоре приведена современная классификация субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток человека, основанная на экспрессии γ - и δ цепей Т-клеточного рецептора, описаны фенотип и свойства наиболее распространенных популяций V δ 1, V δ 2, V δ 3 Т-клеток. Приведена классификация $\gamma\delta$ T-клеток человека, основанная на продукции ими цитокинов и экспрессии внутриклеточных мессенджеров, подробно описаны свойства и функции наиболее изученных субпопуляций: $\gamma\delta$ T1, $\gamma\delta$ T17, $\gamma\delta$ NKT, $\gamma\delta$ Treg, $\gamma\delta$ T_{APC}, $\gamma\delta$ Tfh. В обзоре особое внимание уделяется фенотипу различных популяций, секреции ими цитокинов, приводятся данные об экспрессии поверхностных рецепторов $\gamma\delta$ T-клеток человека и их функциях. В частности, рассмотрены особенности строения и лиганды $\gamma\delta$ T-клеточного рецептора, а также рецепторы, контролирующие их активность (LIRB1/ILT2, KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR3DL2, KLRD1, NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKG2F, NKp30, NKp44, NKp46, KLRC3, DNAM1, KLRG1/MAFA, Fc γ RIII, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28), KLRB1, TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8), цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, хемокиновые CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, цитокиновые и адгезионные рецепторы. В обзоре приведена информация об участии субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток человека в различных физиологических и патологических процессах, отмечена их неоднозначная роль в надзоре за опухолевым ростом. На основании описанных данных приводятся сведения о возможных перспективах применения $\gamma\delta$ T-клеток в терапии некоторых заболеваний.

Ключевые слова: гамма, дельта, Т-клетки, лимфоциты, фенотип, цитотоксичность, цитокины, дифференцировка.

Abstract

The primary function of $\gamma\delta$ T cells is to regulate the responses of innate and adaptive immune systems. These cells also play a role in antibacterial, antiviral and antitumor immune responses, regulate inflammation, maintain homeostasis in barrier tissues, control cell interactions in the uteroplacental interface, monitor pregnancy progression, contribute to the pathogenesis of autoimmune disorders, participate in wound repair, and maintain epithelial integrity. In recent years, a large amount of data on the diversity of subpopulations of $\gamma\delta$ T cells and the role of these subpopulations in physiological and pathological processes was presented, sometimes opposing, or even antagonistic. Therefore, the purpose of this review was to systematize data on the biology of $\gamma\delta$ T cells, including their origin, phenotype, functions and methods of application in the clinic. The review presents modern conceptions regarding the origin of $\gamma\delta$ T cells, the stages of their intrathymic differentiation, and the possibilities of extra-chemical transdifferentiation of some subpopulations into others. The review presents a modern classification of human $\gamma\delta$ T cell subpopulations based on the expression of γ - and δ -chains of the T cell receptor, the phenotype and describes the properties of the most common populations of V δ 1, V δ 2, V δ 3 T cells. The classification of human $\gamma\delta$ T cells based on their cytokine production and expression of intracellular messengers is given, the properties and functions of the most studied subpopulations are described in detail: $\gamma\delta$ T1, $\gamma\delta$ T17, $\gamma\delta$ NKT, $\gamma\delta$ Treg, $\gamma\delta$ TAPC, $\gamma\delta$ Tfh. The review pays special attention to the phenotype of various populations, their secretion of cytokines, and provides data on the expression of surface receptors of human $\gamma\delta$ T cells and their functions. In particular, the structural features and ligands of the $\gamma\delta$ T cell receptor, as well as the receptors controlling their activity (LIRB1/ILT2, KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR2DL4, KIR2DS1, KIR2DS2, KIR3DL2, KLRD1, NKG2A, NKG2C, NKG2D, NKG2F, NKp30, NKp44, NKp46, KLRC3, DNAM1, KLRG1/MAFA, Fc γ RIII, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28), KLRB1, TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8), cytotoxicity against target cells, chemokine CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, cytokine and adhesion receptors. The review provides information on the participation of subpopulations of human $\gamma\delta$ T cells in various physiological and pathological processes, and their role in the supervision of tumor growth. Based on the described data, information about possible prospects for the use of $\gamma\delta$ T cells in the treatment of certain diseases is also provided.

Keywords: gamma, delta, T cells, lymphocytes, phenotype, cytotoxicity, cytokines, differentiation.

1 Введение

Среди Т-лимфоцитов выделяют две субпопуляции: (i) классические Т-лимфоциты, экспрессирующие Т-клеточный receptor (TCR) из α и β цепей ($\alpha\beta$ T); (ii) $\gamma\delta$ T-клетки экспрессирующие $\gamma\delta$ TCR, общее количество которых по разным оценкам составляет от 0,5% до 5,0% от всех Т-лимфоцитов [298]. Несмотря на такую немногочисленность представительство в определенных тканях и органах $\gamma\delta$ T-клеток выглядит довольно значительным. Установлено, что их доля от всех Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке и в слизистой кишечника составляет около 60%, в *lamina propria* – превышает 40%, в коже – от 15% до 30% [50, 165, 249]. По разным данным в крови доля $\gamma\delta$ T-клеток может составлять от 5 до 15% от всех Т-лимфоцитов, увеличиваясь при различных инфекциях до 50% [263]. $\gamma\delta$ T-клетки также располагаются в селезенке, печени, в слизистой оболочке дыхательного и репродуктивного тракта [62, 196]. Важнейшей функцией $\gamma\delta$ T-клеток является контроль за реакциями врожденного и адаптивного иммунитета [31, 146]. Эти клетки также участвуют в противобактериальном, противовирусном, противоопухолевом иммунитете [95, 142, 196], регулируют воспаление, определяют гомеостаз барьерных тканей [187, 196], регулируют взаимодействие клеток в зоне маточно-плацентарного контакта и осуществляют надзор за течением беременности [86, 234], участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний [173, 174], участвуют в ранозаживлении, поддерживают целостность эпителия [238].

Распознавание антигена $\gamma\delta$ T-клетками не зависит от презентации антигена в составе молекул MHC, что расширяет их возможности в реализации различных реакций иммунного ответа [10, 264]. Благодаря этому $\gamma\delta$ T-клетки воспринимают более широкий спектр антигенов, включая экзогенные и эндогенные, аутоантигены и чужеродные вещества [147, 212, 219], стресс-индукционные антигены, фосфоантителы и другие непептидные молекулы. При этом, в отличие от $\alpha\beta$ T-клеток, для участия в регуляции иммунного ответа $\gamma\delta$ T-клетки могут быть активированы единственным сигналом [48]. $\gamma\delta$ T-клетки могут распознавать микроорганизмы и инфицированные или трансформированные клетки хозяина [79] и проявлять прямую цитотоксическую активность за счет высвобождения гранзимов и перфоринов, вовлечении Fas\FasL или TRAIL рецепторов, продукции TNF α [106]. Более того, они также могут генерировать клетки памяти, действуя как адаптивные иммунные Т-клетки [141].

С другой стороны, $\gamma\delta$ T-клетки имеют рецепторы врожденного иммунитета, обеспечивая раннюю иммунную защиту даже при отсутствии предварительного воздействия антигена [147, 212]. Они реализуют неспецифическую цитотоксичность в отношении мишенией, опосредованную рецепторами естественных киллеров (NKR - natural killer cell receptor) [140, 301], антителозависимую зависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) [90]. Установлено, что $\gamma\delta$ T-клетки могут фагоцитировать частицы и

44 действовать как профессиональные антигенпрезентирующие клетки [7]. Эти
45 клетки секретируют множество цитокинов [298] и определяют активность
46 множества клеток микроокружения, в том числе макрофагов, естественных
47 киллеров, дендритных клеток и а β T-лимфоцитов [29, 135].

48 За последние годы в литературе появилось большое количество данных
49 о многообразии субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток, порой противоположных, или даже
50 антагонистических, роли этих субпопуляций в физиологических и
51 патологических процессах; появились сведения о применении этих клеток в
52 терапии, в основном, опухолевых заболеваний. Поэтому целью настоящего
53 обзора явилась систематизация данных о биологии $\gamma\delta$ T-клеток, их
54 происхождении, фенотипе, функциях и способах применения в клинике.

55 1. Происхождение $\gamma\delta$ T-клеток.

56 Наиболее полно происхождение и дифференцировка $\gamma\delta$ T-клеток изучено
57 на мышной модели [83]. С определенными допущениями полагают, что
58 этапы их дифференцировки в тимусе человека имеют сходный характер. $\gamma\delta$ T-
59 клетки развиваются в тимусе из Т-клеток-предшественников, происходящих
60 из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга [204]. Механизмы
61 рекомбинации $\gamma\delta$ TCR V(D)J подробно описаны в различных работах [51, 97,
62 235, 296]. Большинство $\gamma\delta$ T-клеток покидают тимус на стадии двойной
63 негативной (DN) клетки (DN2-DN3). Некоторые $\gamma\delta$ T-клетки проходят стадии
64 DN и двойной позитивной (DP) клетки или DN, DP и однопозитивной (SP:
65 CD4 $^+$ или CD8 $^+$) клетки [12, 159, 179]. В периферической крови человека
66 обнаруживают DP и SP $\gamma\delta$ T-клетки, при этом среди перечисленных фенотипов
67 наиболее распространенным у человека являются CD8 $^+$ $\gamma\delta$ T-клетки [214, 251].
68 На мышной модели показано, что в условиях дифференцировки в тимусе
69 передача сигналов TCR без сигнала Notch способствует образованию $\gamma\delta$ T-
70 клеток. Наоборот, низкий сигнал TCR при одновременно сильном сигналинге
71 через Notch способствует образованию а β T-клеток [294]. Дифференцировка
72 $\gamma\delta$ T-клеток человека может идти по Notch-независимому DN-пути,
73 результатом которого будет образование зрелых DN и SP (CD8 $^+$) $\gamma\delta$ T-клеток.
74 Напротив, дифференцировка $\gamma\delta$ T-клеток человека по Notch-зависимому DP-
75 пути приводит к образованию сначала незрелых CD4 $^+$ SP-клеток, а затем
76 зрелых DP $\gamma\delta$ T-клеток [214, 250]. Следует отметить, что роль CD4 или CD8 в
77 распознавании антигена $\gamma\delta$ T-клетками до сих пор не ясна.

78 Первоначально среди $\gamma\delta$ T-клеток выделяли две субпопуляции: V δ 1 и
79 V δ 2 [4]. $\gamma\delta$ T-клетки впервые обнаруживаются на 5-6 неделе беременности в
80 печени плода и через 8 недель в тимусе [143, 145]. В середине беременности
81 продуцирующие IFN γ V δ 2 Т-клетки являются преобладающей популяцией
82 [54, 282]. При рождении в тимусе и в пуповинной крови доминирующей
83 популяцией является V δ 1 Т-клетки [265, 282]. Полагают, что V δ 2 Т-клетки
84 подвергаются фенотипическому созреванию вскоре после рождения [265]. По
85 мере взросления преобладающей субпопуляцией в периферической крови
86 становится V γ 9V δ 2 Т-клетки [144].

87 Особенности развития V γ 9V δ 2 Т-клеток в тимусе к настоящему времени
88 изучены недостаточно. Развитие V γ 9V δ 2 Т-клеток сопровождается
89 изменением экспрессии поверхностных рецепторов, секреции хемокинов и
90 внутриклеточной экспрессии факторов транскрипции. Выделяют следующие
91 этапы дифференцировки $\gamma\delta$ T-клеток в постнатальном тимусе: (i) клетки с
92 фенотипом CD4 $^+$ CD161 $^{-/low}$; (ii) клетки с фенотипом CD4 $^-$ CD161 $^-$; (iii) клетки
93 с фенотипом CD4 $^-$ CD161 $^+$ [144].

94 В периферической крови человека после 45 лет снова происходит
95 инверсия содержания субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток: количество V δ 1 Т-клеток
96 увеличивается, а количество V δ 2 Т-клеток падает [92]. Причины такого
97 физиологического феномена инверсии субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток в течение
98 жизни до сих пор не установлены. Следует отметить, что при различных
99 патологических состояниях также наблюдается инверсия субпопуляций $\gamma\delta$ T-
100 клеток в сторону преобладания V δ 1 Т-клеток, например при системной
101 красной волчанке [292], раковых заболеваниях и инфекциях (гепатит С, CMV-
102 инфекция, ВИЧ-инфекция [60, 189]), и её связывают с преимущественным
103 размножением одной из двух популяций при патологическом процессе.
104 Следует отметить, что инверсия в сторону преобладания V δ 1 обеспечивает
105 физиологическое течение беременности, напротив – преобладание у матери
106 V δ 2 ведет к невынашиванию беременности [86].

107 После окончания дифференцировки $\gamma\delta$ T-клетки выходят из тимуса в
108 периферическую кровь. В настоящее время среди циркулирующих $\gamma\delta$ T-клеток
109 выделяют несколько субпопуляций: (i) наивные $\gamma\delta$ T-клетки; (ii) $\gamma\delta$ T-клетки,
110 продуцирующие IFN γ ($\gamma\delta$ T1) [260]; (iii) $\gamma\delta$ T-клетки, продуцирующие IL-17
111 ($\gamma\delta$ T17); (iv) $\gamma\delta$ T-клетки, продуцирующие IFN γ /IL-4 ($\gamma\delta$ NKT или CD56 $^+ \gamma\delta$ T);
112 (v) очень редкие CD4 $^+ \gamma\delta$ T-клетки; (vi) очень редкие CD8 $^+ \gamma\delta$ T-клетки. Также
113 выделяют (vii) $\gamma\delta$ Treg-клетки, которые имеют фенотип CD73 $^+$ Foxp3 $^+$ V δ 1 $^+$,
114 либо CD39 $^+$ Foxp3 $^+$ V δ 1 $^+$ и обнаружены в периферической крови, а также в
115 ткани опухоли пациентов с раком молочной железы [163, 182] и раком толстой
116 кишки; (viii) $\gamma\delta$ T_{APC} – антигенпрезентирующие клетки [16]; (ix) $\gamma\delta$ T2
117 (продуцирующие IL-4, у человека описаны только при дифференцировке *in*
118 *vitro*) [260]; (x) $\gamma\delta$ T1/17 (продуцирующие как IFN γ , так и IL-17); (xi) $\gamma\delta$ Tfh-
119 клетки [6]; (xii) $\gamma\delta$ T9 (продуцирующие IL-9, у человека описаны только при
120 дифференцировке *in vitro*) [180].

121 2. Фенотип $\gamma\delta$ T-клеток.

122 Различные субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток экспрессируют на своей
123 поверхности множество различных рецепторов (Таблица 1, Таблица 2 и
124 Таблица 3), определяющих их функциональную активность. Судьба
125 циркулирующих в кровотоке $\gamma\delta$ T-клеток определяется комбинацией
126 хемокинов в микроокружении, экспрессируемых этими клетками и молекул
127 адгезии и хемокиновых рецепторов, которые контролируют миграцию в кожу,
128 слизистую оболочку и кишечник, а также определяют, останутся ли эти клетки
129 в качестве резидентных клеток или вернутся в циркуляцию.

130 У человека на основании расположения, экспрессии δ -цепей, экспрессии
131 определенных генов, фенотипа и функций выделяют следующие популяции
132 $\gamma\delta$ T-клеток: (i) V δ 1 – эти клетки обнаружены в небольших количествах в
133 кровотоке, а также составляют внушительную долю среди Т-лимфоцитов в
134 печени, селезенке, кишечнике, дерме и экспрессируют различные варианты γ -
135 цепей: V γ 2; V γ 3; V γ 4; V γ 5; V γ 8; V γ 9; (ii) V δ 2 – у взрослого человека до 45 лет
136 это мажорная субпопуляция в периферической крови, клетки которой
137 экспрессируют V γ 9-цепь; (iii) V δ 3 – эти $\gamma\delta$ T-клетки находятся в печени и в
138 кишечнике, а также в незначительных количествах обнаружены в
139 периферической крови, экспрессируют V γ 2 и V γ 3 цепи [103, 261] и
140 распознают те же лиганды, что и V δ 1 [198]; (iv) V δ 4, V δ 6, V δ 7 – эти клетки
141 обнаружены в периферической крови пациентов с лимфомой и экспрессируют
142 V γ 1-цепь [257]. Полагают, что для V δ 1 в большей степени характерны
143 функции клеток адаптивного иммунитета и способность образовывать клетки
144 «подобные памяти», тогда как для V δ 2 более характерны признаки клеток
145 врожденного иммунитета [40, 190].

146 Также как и среди $\alpha\beta$ T-лимфоцитов, среди $\gamma\delta$ T-лимфоцитов выделяют
147 следующие субпопуляции: (i) T_{naïve} – наивные клетки с фенотипом
148 CD45RA $^+$ CD27 $^+$; (ii) T_{CM} – клетки центральной памяти с фенотипом
149 CD45RA $^-$ CD27 $^+$, не обладающие эффекторными свойствами и
150 экспрессирующие рецепторы для миграции в лимфатические узлы; (iii) T_{EM} –
151 клетки эффекторной памяти с фенотипом CD45RA $^-$ CD27 $^-$; (iv) T_{EMRA} –
152 терминально дифференцированные клетки с фенотипом CD45RA $^+$ CD27 $^-$,
153 экспрессирующие рецепторы для возвращения в очаги воспаления: они слабо
154 представлены в лимфатических узлах, хотя в изобилии присутствуют в очагах
155 воспаления, и проявляют эффекторные функции [52, 203]. Эти субпопуляции
156 $\gamma\delta$ T-клеток обладают разной пролиферативной активностью, а T_{CM} обладают
157 способностью дифференцироваться антигеннезависимым образом в T_{EM} и
158 T_{EMRA} [19]. Например, установлено, что в некоторых опухолях находятся V δ 1
159 T-клетки с фенотипом T_{CM} или T_{EM} и V δ 2 T-клетки с фенотипом T_{EM} или T_{EMRA}
160 [131, 132].

161

162 2.1. $\gamma\delta$ TCR и его лиганды

163 Рецептор $\gamma\delta$ TCR, экспрессируемый этими клетками и определяющий их
164 принадлежность к отдельному подклассу Т-лимфоцитов, не требует
165 презентации антигена в составе МНС. Несмотря на это некоторые
166 субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток сохранили способность распознавания некоторых
167 молекул локуса МНС (HLA) своими $\gamma\delta$ TCR (Таблица 1) вне зависимости от
168 наличия пептида в составе МНС [10, 46]. Полагают, что такие $\gamma\delta$ T-клетки
169 являются аллореактивными [5, 291]. В литературе не удалось найти
170 достаточно убедительной информации о возможных корецепторах,
171 необходимых для распознавания по аналогии $\alpha\beta$ TCR. Одним из возможных
172 кандидатов на функцию корецептора при распознавании антигена $\gamma\delta$ TCR

173 считают бутирофилины и бутирофилиноподобные молекулы (Btnl/BTNL)
174 [268], а также CD27 и NKG2D [195]. Полагают, что простого связывания
175 γδTCR с родственным ему антигеном достаточно для активации γδT-клетки.
176 Следует отметить, что аффинность большинства γδTCR к антигенам низкая,
177 но благодаря высокой плотности молекул γδTCR на поверхности клетки
178 создается высокая avidность связывания с антигеном [31]. Исходя из этой
179 концепции для γδTCR антигенами могут быть практически любые молекулы,
180 присутствующие на поверхности клеток или в окружающем внеклеточном
181 пространстве. В этом смысле аналогии между мышью моделью и человеком
182 несостоительны, экспериментальные модели наподобие моделей с
183 трансгенными мышами для подтверждения сродства антигена определенным
184 рецептором в человеческой модели невозможны.

185 Тем не менее на сегодняшний день известно несколько лигандов для
186 человеческого γδTCR: молекулы локуса HLA - HLA-A24 [34], HLA-B27-сі
187 [46], HLA-A2 [225], HLA-A*24:2[105], HLA-A2/MART-1 [10]; структурные
188 аналоги молекулы локуса HLA – CD1a [258], CD1d [134], CD1c [206], MICA\B,
189 ULBP4; бутирофилины BTN3A1, BTN2A1, BTNL3; суперантигены некоторых
190 бактерий и другие молекулы (Таблица 1).

191 Т-лимфоциты, экспрессирующие αβTCR, распознают фрагменты
192 антигена в составе комплекса антигенпредставляющих молекул главного
193 комплекса гистосовместимости. Помимо молекул локуса HLA у человека
194 функцию антигенпрезентации выполняют молекулы семейства CD1 (CD1a,
195 CD1b, CD1c и CD1d) и рецептор MR1 (MHC class I-related). Эти рецепторы
196 необходимы для распознавания липидных антигенов Т–клетками [205, 252] и
197 экспрессируются на поверхности некоторых профессиональных
198 антигенпрезентирующих клеток: В-лимфоциты, дендритные клетки [11] и
199 клетки Лангерганса.

200 Рецептор MR1 экспрессируется клетками в условиях метаболического
201 стресса, раковыми клетками, инфицированными бактериями клетками [107,
202 241, 284]. MR1 связывает метаболиты, полученные в результате
203 бактериального биосинтеза рибофлавина или фолиевой кислоты [112, 124].
204 Поскольку млекопитающие не обладают способностью синтезировать
205 витамины группы В, эти небольшие молекулы действуют как индикатор
206 бактериальной инфекции[112]. MR1 презентирует метаболиты витаминов
207 группы В лимфоцитам MAIT (Mucosal-associated invariant T cells) – это Т-
208 клетки, экспрессирующие инвариантную α-цепь TCR и локализованные в
209 слизистой оболочке [236]. Логика распознавания антигена в комплексах
210 αβTCR-липид-CD1 и αβTCR-метаболит-MR1 такая же, как и для обычного
211 взаимодействия αβTCR с молекулами локуса HLA [252]. Несмотря на это
212 установлено, что некоторые аутореактивные αβTCR, рестрикованные по
213 молекулам CD1a и CD1c, могут напрямую контактировать с этими
214 антигенпрезентирующими молекулами, не вступая в контакт с липидом,
215 расположенным «внутри» этих молекул [11, 277]. Установлено, что Vδ1, Vδ2

216 и V δ 3 Т-клетки связываются с тетramerами MR1 также не касаясь метаболита
217 в составе этого рецептора [198].

218 Молекулы CD1a [258], CD1c [206], CDd [134] являются лигандами
219 $\gamma\delta$ TCR V δ 1 Т-клеток $\gamma\delta$ T-клетки амплифицируются в ответ на распознавание
220 $\gamma\delta$ TCR-лигандов, поэтому $\gamma\delta$ T-клетки не только обладают характеристиками
221 клеток врожденного иммунитета, но и участвуют в реакциях адаптивного
222 иммунитета [266, 270]. В отличие от $\alpha\beta$ TCR который распознает чужеродный
223 пептид в составе молекулы локуса МНС, receptor $\gamma\delta$ TCR V δ 1 Т-клеток
224 взаимодействует с рецептором CD1a не касаясь антигена в составе этой
225 молекулы [11]. В результате такого связывания инициируется пролиферация
226 $\gamma\delta$ T-клеток, продукция ими цитокинов IL-2, IFN γ , IL-17, клетка приобретает
227 эфекторные свойства и способна лизировать клетку-мишень за счет
228 перфорин- и Fas-опосредованной цитотоксичности [224].

229 Молекулы, родственные белкам семейства B7 – бутирофилины (BTN3A1
230 (CD277), BTN2A1, BTNL3). Этим молекулы экспрессируются клетками в
231 различных тканях [206] и отвечают за стимуляцию $\gamma\delta$ T-клеток
232 фосфоантителами - органическими молекулами, содержащими пиофосфат
233 [72]. Фосфоантителы появляются в раковых клетках или в клетках, зараженных,
234 бактериями [210]. Внутриклеточные фосфоантителы связываются с
235 цитозольным доменом B30.2 BTN3A1 [210]. После этого BTN3A1
236 взаимодействует с BTN2A1, который своим экстраклеточным доменом
237 взаимодействует с Vy9. Такой механизм распознавания внутриклеточного
238 пиофосфата называется “изнутри наружу” и доказан для V γ 9V δ 2TCR [200].
239 Передача сигнала в этом случае зависит от параллельного взаимодействия
240 $\gamma\delta$ TCR с рецептором CDR3 на поверхности клетки-мишени [100].
241 Установлено, что BTNL3 аналогично взаимодействует с V γ 4TCR [146, 268].

242 Таким образом, общей закономерностью для $\gamma\delta$ T-клеток является
243 отсутствие необходимости непосредственного контакта $\gamma\delta$ TCR с фрагментом
244 антигена в составе антигенпредставляющих рецепторов, что в корне
245 отличается от механизма распознавания в случае с $\alpha\beta$ TCR.

246 Аннексин A2 - индуцируемый стрессом фосфолипидсвязывающий
247 белок, участвующий в онкогенезе, регуляции окислительно-
248 восстановительного потенциала и заживлении ран. Экспрессия Аннексина A2
249 на мемbrane клеток является сигналом опасности для $\gamma\delta$ T-клеток, которые
250 защищают хозяина от рака и инфекций. В результате распознавания
251 Аннексина A2 при помощи $\gamma\delta$ TCR $\gamma\delta$ T-клетка активируется и пролиферирует
252 [98, 138].

253 Установлено, что V γ 4V δ 5 и V γ 9/V δ 1 Т-клеток распознают на некоторых
254 раковых клетках, а также зараженных цитомегаловирусом эндотелиальных
255 клетках receptor эфрина A2 (EphA2: ephrin receptor A2) и receptor
256 эндотелиального белка C (EPCR: endothelial protein C receptor) соответственно
257 [220]. Результатом такого распознавания является активация $\gamma\delta$ T-клетки.

258 Ядерный белок hMSH2 (human MutS homologue 2) является критическим
259 элементом системы репарации несоответствий ДНК и может

260 экспрессироваться на поверхности эпителиальных опухолевых клеток. Этот
261 белок распознается $\gamma\delta$ TCR и NKG2D, что приводит к клеточной
262 цитотоксичности в отношении опухолевых клеток [38]. Рецептор $\gamma\delta$ TCR
263 напрямую также способен распознавать антигены различных бактерий
264 (Таблица 1). Более того, итогом такого распознавания может стать прямая
265 цитотоксичность $\gamma\delta$ T-клеток в отношении зараженных бактериями клеток
266 [279].

267 **2.2. Рецепторы, контролирующие цитотоксичность $\gamma\delta$ T-
268 клеток в отношении мишени.**

269 $\gamma\delta$ T-клетки обладают выраженной цитотоксичностью в отношении
270 инфицированных и трансформированных клеток независимым от МНС
271 образом. Они могут напрямую распознавать опухолевые клетки через свои
272 $\gamma\delta$ TCR или рецепторы группы NKR. $\gamma\delta$ T-клетки способны секretировать IFN γ
273 и TNF α , выполнять функции презентации антигена для активации а β T-
274 лимфоцитов (субпопуляция $\gamma\delta$ T_{APC}), могут эффективно воздействовать на
275 клетки-мишени благодаря антителозависимой клеточной цитотоксичности
276 [219], реализуемой за счет экспрессии CD16 [60].

277 Рецепторы MICA и MICB (MHC class I chain-related proteins A and B) и
278 ULBP (UL16-binding proteins) – поверхностные гликопротеины, относятся к
279 белкам семейства МНС I класса. Эти рецепторы не связаны с β 2-
280 микроглобулином, не презентируют антиген, не проводят сигнал в клетку,
281 начинают экспрессироваться клетками при стрессе, а также экспрессируются
282 раковыми клетками [37, 232]. Взаимодействие рецепторов NKG2D
283 естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов [66, 188, 301] или
284 $\gamma\delta$ T-клеток [136] клетками-мишениями, экспрессирующими MICA, MICB или
285 ULBP приводит к прямой цитотоксичности лимфоцитов в отношении мишени.
286 Помимо NKG2D Т-клетки V δ 1 способны распознавать MICA/B также при
287 помощи $\gamma\delta$ TCR [75]. Установлено, что $\gamma\delta$ TCR и NKG2D не конкурируют за
288 связывание MICA/B, распознавая разные сайты связывания этих молекул.
289 Результатом взаимодействия NKG2D с его лигандами будет являться
290 цитотоксичность $\gamma\delta$ T-клетки в отношении мишени за счет гранул с
291 перфорином, гранзимом [217, 280], Fas/FasL-опосредованного механизма,
292 продукции цитокинов [224], либо за счет механизмов взаимодействия
293 рецепторов смерти TRAIL/TRAILR [253, 255]. Некоторые клетки, например
294 трофобласт, способны избегать цитотоксичности $\gamma\delta$ T-клеток путем
295 интернализации их рецептора NKG2D [242].

296 При бактериальных инфекциях количество $\gamma\delta$ T-клеток в
297 периферической крови может увеличиваться до 50% от общего количества
298 циркулирующих Т-клеток [263]. Помимо эндогенных антигенов $\gamma\delta$ T-клетки
299 распознают экзогенные антигены на поверхности инфицированных
300 бактериями или вирусами клеток, в составе простейших или бактерий [79].
301 Результатом такого распознавания будет уничтожение бактерии или
302 инфицированных клеток за счет высвобождения гранул, содержащих

303 перфорин, гранзим, гранулизин и дефензины [53, 57], сопровождающееся
304 продукцией цитокинов [77] и иницией воспаления. Для распознавания
305 экзогенных антигенов $\gamma\delta$ T-клетки используют как $\gamma\delta$ TCR, так и TLR, NOTCH,
306 NKG2D [13, 263]. В зависимости от патогена $\gamma\delta$ T-клетки могут приобретать
307 свойства одного из описанных выше и характерных для них подклассов и
308 продуцировать IFN γ и TNF α в ответ на внутриклеточные патогены, либо
309 продуцировать IL-4, IL-5, IL-13 во время иммунных реакций на паразитов,
310 либо продуцировать IL-17 для защиты от внеклеточных бактерий и грибов
311 [78].

312 Взаимодействие лигандов с $\gamma\delta$ TCR в комбинации с взаимодействием
313 соответствующих лигандов с TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 или TLR6 приводит к
314 активации $\gamma\delta$ T-клеток, продукции цитокинов, хемокинов, инициации ими
315 адаптивного иммунного ответа при бактериальной или вирусной инфекции.
316 Установлено, что лиганды TLR3 и TLR7 способны косвенным образом
317 стимулировать лизис раковых клеток $\gamma\delta$ T-клетками. Более того, лиганды TLR8
318 устраняют подавляющую активность проникающих в опухоль V δ 1 T-клеток в
319 отношении а β T-клеток и дендритных клеток [263].

320 Как V δ 1, так и V δ 2 T-клетки проникают в опухоли и участвуют в
321 иммунологическом надзоре за трансформированными клетками и обладают
322 цитотоксичностью в их отношении. Помимо описанных уже NKR в
323 элиминировании опухолей также принимает участие Notch-рецепторы,
324 играющие роль в модуляции антигенспецифической пролиферации $\gamma\delta$ T-
325 клеток, их способности лизировать опухолевые мишени и секретировать IFN γ
326 при стимуляции [73]. В свою очередь опухолевые клетки обладают
327 различными способами реализации механизмов резистентности, в том числе
328 подавляющими активность $\gamma\delta$ T-клеток за счет лигандов для контрольных
329 точек BTLA, PD1, TIGIT, VISTA, LAG3, TIM3, CTLA-4, 2B4, NK1 (NK28),
330 KLRL1, которые экспрессируются различными субпопуляциями $\gamma\delta$ T-клеток
331 (Таблица 3) [60, 130, 170, 223]. Связывание TRAIL $\gamma\delta$ T-клеток с его
332 рецепторами на поверхности клетки-мишени, в том числе опухолевой клетки,
333 такими как TRAIL-R1 (DR4) и TRAIL-R2 (DR5), индуцирует апоптоз мишени
334 благодаря активации каскада каспаз [253, 255]. Шеддинг DR4 и DR5, а также
335 экспрессия рецепторов-обманок TRAIL-R3 (DcR1) и TRAIL-R4 (DcR5)
336 позволяет опухолевым клеткам избегать цитотоксичности со стороны $\gamma\delta$ T-
337 клеток [45, 115, 150, 162, 172]. В отношении опухолевых клеток $\gamma\delta$ T-клетки
338 способны реализовывать антителозависимую клеточную цитотоксичность
339 (АЗКЦ). Это связано с экспрессией V δ 1, V δ 2, V δ 3 T-клетками Fc γ RIII (CD16)
340 [90, 119]. Установлено, что в отношении инфицированных вирусом клеток
341 АЗКЦ реализуется преимущественно V δ 2 T-клетками [123, 244], а в
342 отношении раковых клеток – преимущественно V δ 1 T-клетками [119].

343 2.3. Рецепторы, контролирующие активность $\gamma\delta$ T-клеток.

344 NKR – рецепторы, экспрессируемые естественными киллерами, которые
345 по их функции разделяют на активирующие и ингибирующие [247]. На $\gamma\delta$ T-

клетках обнаружена экспрессия некоторых из них (Таблица 3). Для V δ 1 клеток кишечника в зависимости от наличия или отсутствия воспаления описана разная экспрессия мРНК и белков [60, 109]: (i) в физиологических условиях эти клетки экспрессируют мРНК активирующих NKR: *NKG2D*, *NKG2C*, *NKG2F*, *KLRC3*; мРНК NCR (natural cytotoxicity receptors): *NKp46* и *NKp44*, а также мРНК *CD122*, *CD247(CD3ζ)*; (ii) в условиях воспаления эти клетки содержат мРНК *CD71*, *CD52*, *CD161*, *NKG2C* и белков *перфорин*, *NKG7* (*natural killer cell granule protein 7*), *гранзим B*. Ранее показано, что у здоровых доноров γδT-клетки (точнее их субпопуляции V δ 1 и V δ 2) не экспрессируют NKp44 и NKp46 [199]. По данным других исследователей повышенная цитотоксичность γδT-клеток в отношении опухолей коррелирует с повышенной экспрессией NKp30 и NKp46 [153, 222]. Обнаружены субпопуляции V δ 1 и V δ 2 [254, 292], экспрессирующие рецепторы NKp30, NKp44, NKp46 на поверхности мембранны при системной красной волчанке [292], ишемической болезни сердца [127].

Помимо активирующих рецепторов γδT-клетки, как и NK-клетки, экспрессируют на своей поверхности ингибирующие рецепторы, которые, взаимодействуя со своими лигандами на поверхности клеток-мишеней, снижают их цитотоксичность. К таким парам рецепторов относят KIR2DL1 (γδT) \ HLA-C2 (мишень) и KIR2DL3 (γδT) \ HLA-C1 (мишень) [242]. Также как и у NK-клеток, у γδT-клеток растворимый sHLA-G ингибирует пролиферацию, а также ингибирует секрецию IFN γ , индуцированную фосфоантителом. Этот эффект связан с экспрессией V γ 9V δ 2 T-клетками ILT2, так как ILT4 и KIR2DL4 они не экспрессируют [139]. Как и в случае с естественными киллерами для V δ 1 или V δ 2 T-клеток установлено, что связывание KIR2DS1 или KIR2DS2 с растворимым sHLA-I приводит к апоптозу. Также установлено, что апоптоз γδT-клеток может быть инициирован и другими парами лиганд-рецепторных взаимодействий с растворимыми формами молекул локуса HLA: sHLA-Cw3 – KIR2DS2, sHLA-Cw4 – KIR2DS [184].

V δ 2 T-клетки экспрессируют несколько активирующих рецепторов, включая NKG2D, DNAM1, NKp30 [199], CD28 [127]. Т-клетки V δ 2 экспрессируют ингибирующие рецепторы и контрольные точки иммунитета NKG2A [199], CTLA-4 [127], KLRG1, BTLA, PD1, TIGIT, VISTA и на низком уровне экспрессируют LAG3 и TIM3 [199], CD160, 2B4 [60] (Таблица 2). Контрольные точки играют важное значение в регуляции активности γδT-клеток. Например неблагоприятный прогноз и снижение пятилетней выживаемости пациентов с меланомой коррелирует с увеличением количества LAG3+ V δ 2 T-клеток [70].

V δ 2 T-клетки в условиях *in vitro* после добавления антигена повышают экспрессию PD-1. Повышенная экспрессия этого рецептора V δ 2 T-клетками обнаружена при различных раковых заболеваниях [26, 55, 84, 89]. Блокада PD1 способна усиливать цитотоксичность и продукцию IFN γ , хотя некоторые исследователи не подтвердили влияния блокады на функцию γδT-клеток [88,

390 89, 237]. Соэкспрессия различных контрольных точек на одной и той же $\gamma\delta$ T-
391 клетке снижает секрецию ими IFN γ , TNF α [273] и может влиять на успех
392 терапии при помощи блокады контрольных точек [126, 273]. Вышеуказанные
393 данные свидетельствуют в пользу многообразия пересечения путей
394 внутриклеточных сигналов от различных активирующих и ингибирующих
395 рецепторов, способных по-разному изменить поведение $\gamma\delta$ T-клеток.

396 Таким образом, NKR и другие рецепторы, контролирующие активность
397 $\gamma\delta$ T-клеток могут экспрессироваться в различных комбинациях в зависимости
398 от типа субпопуляции и ее локализации, а также в зависимости от наличия или
399 отсутствия патологического процесса. Это многократно увеличивает
400 количество способов регуляции локального воспаления и системного
401 иммунного ответа этими клетками.

402 3. Продукция цитокинов $\gamma\delta$ T-клетками.

403 Установлено, что подобно $\alpha\beta$ T-лимфоцитам, $\gamma\delta$ T-клетки могут
404 дифференцироваться в различные эффекторные клетки и продуцировать
405 широкий спектр хемокинов и цитокинов, включая IFN γ , TNF α , IL-17, IL-21 и
406 IL-22 [230]. Продукция цитокинов $\gamma\delta$ T-клетками обычно определяет их
407 принадлежность к эффекторным (IL-8, IL-17, IFN γ , TNF α) или регуляторным
408 (IL-4, IL-10, TGF β) популяциям [178], о чем указано выше. В дополнение к
409 этому следует отметить, что при активации эффекторные $\gamma\delta$ T-клетки
410 продуцируют провоспалительные цитокины в дополнение к своим
411 цитотоксическим функциям [175]. Например, $\gamma\delta$ T17 способны секретировать
412 IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-23, TNF α , GM-CSF [178]. $\gamma\delta$ T-клетки периферической
413 крови играют защитную роль во время беременности, секретируя
414 блокирующий фактор, индуцируемый прогестероном (PIBF) и IL-10 [185].

415 В свою очередь цитокины, продуцируемые клетками микроокружения
416 могут влиять на фенотип, функции и дифференцировку $\gamma\delta$ T-клеток.
417 Установлено, что IL-2 и IL-15 являются индукторами цитотоксичности $\gamma\delta$ T-
418 клеток, а IL-2 и IL-7, необходимы для выживания и пролиферации Т-клеток.
419 IL-2 и IL-15 активируют дифференцировку $\gamma\delta$ T-клеток [197].

420 Установлена повышенная секреция IFN γ $\gamma\delta$ T-клетками в присутствии
421 IL-18 и IL-12 [243]. Активация цитотоксичности и секреции IFN γ $\gamma\delta$ T-
422 клетками происходит в присутствии IL-12, IL-18, IL-21 и IL-36 γ [219]. В
423 присутствии IL-1 β , IL-23 [201], TGF β [161] $\gamma\delta$ T-клетки начинают
424 секретировать IL-17. Другими исследователями установлено, что
425 эффекторные свойства и цитотоксичность $\gamma\delta$ T-клеток подавляются в
426 присутствии IL-10 и TGF β [290]. Микроокружение опухолевой ткани
427 способствует приобретению $\gamma\delta$ T-клетками проопухолевого фенотипа – этому
428 могут способствовать цитокины TGF- β , IL-4, IL-21. Культивирование V γ 9V δ 2
429 и V δ 1 Т-клеток в присутствии TGF- β , IL-2 индуцирует экспрессию FOXP3 $^{+}$ в
430 этих клетках, что свидетельствует в пользу приобретения ими регуляторного
431 фенотипа [28]. На дифференцировку V γ 9V δ 2 и V δ 1 Т-клеток в сторону
432 регуляторного фенотипа также влияет IL-21 [27]. Полученные в присутствии

433 IL-21 $\gamma\delta$ T-клетки секретируют IL-8, IL-10 и аденоzin, привлекая тем самым
434 MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) и нейтрофилы.

435 **4. Основные популяции $\gamma\delta$ T-клеток человека и их функции.**

436 Несмотря на множество работ, описывающих свойства и функции $\gamma\delta$ T-
437 клеток в настоящее время отсутствует ясное понимание того, какие
438 субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток вносят вклад в противоинфекционную или
439 противоопухолевую защиту. Более того, отмечено, что некоторые
440 субпопуляции могут способствовать росту опухолей или усугублению
441 течения инфекционных заболеваний. Указанные выше известные на
442 сегодняшний день субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток даже внутри одной опухоли
443 могут принадлежать к огромному количеству кластеров внутри субпопуляций
444 V δ 1, V δ 2 или V δ 3 T-клеток [203], что многократно усложняет понимание их
445 роли в патогенезе того или иного заболевания. Тем не менее, каждый из
446 кластеров или субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток обладает определенным спектром
447 экспрессии поверхностных молекул, продукцией цитокинов, которые будут
448 определять их преимущественную роль в той или иной патологии. Поэтому
449 далее мы будем рассматривать роль тех или иных популяций $\gamma\delta$ T-клеток через
450 призму их фенотипа и отмеченных исследователями функциональной
451 активности.

452 **4.1. V δ 1, V δ 2, V δ 3 Т-клетки**

453 Как уже отмечено выше, наиболее изученными у человека являются
454 V δ 1, V δ 2 и V δ 3 T-клетки. В настоящее время исследователи сходятся во
455 мнении, что общим и устоявшимся признаком для всех популяций этих клеток
456 является экспрессия γ - и δ -субъединиц Т-клеточного рецептора. Все остальные
457 параметры субпопуляций этих клеток могут быть различными в зависимости
458 от множества параметров: особенности клеточного и цитокинового
459 микроокружения, тип ткани, участие в физиологических или патологических
460 процессах. Данные, которые будут приведены ниже в известной степени
461 противоречивы, что связывают с трудностями выделения субпопуляций этих
462 клеток из тканей, разнообразием механизмов избегания иммунной защиты
463 инфекционными агентами и опухолевыми клетками, недостаточным
464 количеством наблюдений.

465 $\gamma\delta$ T-клетки играют важную роль в выявлении и удалении опухолей,
466 избегающих механизмы противоопухолевой защиты. Так пациенты с
467 дефицитом β 2-микроглобулина реагировали на терапию ингибиторами
468 контрольных точек иммунитета за счет проникновения в опухоль V δ 1 и V δ 3
469 T-клеток с высоким цитотоксическим противоопухолевым потенциалом [41].
470 $\gamma\delta$ T-клетки, инфильтрирующие различные опухоли толстой кишки,
471 экспрессируют V δ 1, V δ 2 или V δ 3 TCR и отличаются от циркулирующих $\gamma\delta$ T-
472 клеток. Более того, пропорции этих клеток значительно варьируют в
473 зависимости от типа опухоли и состоят из множества кластеров внутри одной
474 субпопуляции, выделенной из одной и той же опухоли. Среди клеток
475 субпопуляции V δ 3 обнаружен кластер, обладающий сниженными

476 противоопухолевыми эффекторными функциями и экспрессией несколько
477 медиаторов, способствующих развитию опухоли [203].

478 Другие исследователи свидетельствуют о том, что проникающие в
479 опухоль γδТ-клетки положительно связаны с выживаемостью пациентов при
480 всех видах рака. Присутствие Т-клеток Vδ1 в нераковых тканях легких
481 является предиктором устойчивой ремиссии, что связывают с их активностью
482 даже после резекции опухоли [129]. Vδ1 Т-клетки, выделенные из опухолевых
483 образований при колоректальном раке, характеризуются эффекторной и
484 цитотоксической активностью, экспрессией мРНК гранулизина, перфорина,
485 CD244 и NKp46 [203], повышенной по сравнению с Vδ2 и Vδ3 Т-клетками
486 экспрессией рецепторов TIGIT, PD-1, CD38, CD39, CD103. Vδ2 Т-клетки, из
487 тех же образований экспрессировали мРНК перфорина, гранзима K, гранзима
488 В, рецепторов KL RG1, KL RC1 (NKG2A) и KL RB1 (CD161) [203], а значит
489 также обладали цитотоксическим потенциалом.

490 Несмотря на указанные выше факты исследователи отмечают, что при
491 некоторых опухолях перевес в сторону увеличения соотношения Vδ1:Vδ2
492 способствует опухолевому росту [269]. Некоторые исследователи считают,
493 что складывающийся при раке перевес в сторону Vδ1 Т-клеток связан с
494 повышенным содержанием IL-4 в опухолевом окружении. IL-4 стимулирует
495 секрецию IL-10 Vδ1 клетками, который, в свою очередь, ингибирует
496 активность Vδ2 Т-клеток [137].

497 Во время цитомегаловирусной (CMV) инфекции и, в меньшей степени,
498 Эпштейна–Барр (EBV) инфекции, Т-клетки Vδ1 являются медиаторами
499 противовирусного иммунного ответа [104]. Установлено, что Vγ3Vδ1 TCR
500 может напрямую взаимодействовать с комплексом HLA-DR во время CMV-
501 инфекции [49].

502 γδТ-клетки участвуют в противогрибковом иммунитете. Они могут
503 избирательно реагировать на *Candida albicans*, производя высокие уровни
504 IL-17 [59]. Субгеномная репликация вируса гепатита С (HCV) подавляется
505 Vγ9Vδ2 Т-клетками за счет секреции IFNγ. Хронический гепатит В
506 сопровождается снижением циркулирующих Vδ2 Т-клеток, продукции ими
507 IFNγ и цитотоксичности [1].

508 Установлено, что вакцинация БЦЖ индуцирует быструю пролиферацию
509 Vδ2 Т-клеток [1] и продукцию перфорина [226]. Стимуляция мононуклеаров
510 перipherической крови при помощи *M. tuberculosis* ранее вакцинированных
511 БЦЖ пациентов приводит к большей пролиферации Т-клеток Vδ2 и продукции
512 мононуклеарами IFNγ по сравнению с невакцинированными контрольными
513 группами [227].

514 Роль Т-клеток Vδ3 остается неясной из-за плохого понимания их
515 происхождения и функциональной роли. Они могут экспрессировать CD4 или
516 CD8, хотя большинство из них дважды отрицательные DN (CD4⁻CD8⁻) γδТ-
517 клетки, которые заселяют эпителий кишечника и *lamina propria* (от 3 до 7%) в
518 норме и при патологии (например, целиакия), печень. Vδ3 Т-клетки также
519 обнаруживаются в перipherической крови, их количество составляет всего 0,2%

от всех Т-лимфоцитов [134]. На основе экспрессии CD56, CD161, CD28, HLA-DR, NKG2D и способности распознавать CD1d клетки V δ 3 субпопуляции как правило относят к клеткам неспецифической врожденной защиты [134]. Т-клетки V δ 3 экспрессируют CD16 и способны к реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности [134]. Показано, что V δ 3 Т-клетки контролируют созревание дендритных клеток. V δ 3 Т-клетки в определенных условиях приобретают свойства Т-хелперов (Th) 1, Th2 и Th17; реализуют цитотоксичность в отношении CD1d $+$ клеток. [134]. Количество V δ 3 Т-клеток в периферической крови увеличивается у пациентов с системной красной волчанкой [202] и при CMV-инфекции [43], ВИЧ-инфекции [233], HCV-инфекции и других вирусных инфекциях [189]. В печени V δ 3 Т-клетки цитотоксичны в отношении как инфицированных, так и неинфицированных вирусом клеток, являясь одним из мощных механизмов разрушения ткани [189].

4.2. $\gamma\delta$ T1-клетки.

Клетки $\gamma\delta$ T1, производящие IFN γ и TNF α , обнаруживаются как в периферической крови, так и в различных тканях, включая опухоли [132, 149]. Продукция этими клетками IFN γ может способствовать ингибированию опухолевого роста, поэтому $\gamma\delta$ T1 в литературе часто называют противоопухолевыми клетками, улучшающими прогноз течения заболевания. В основе противоопухолевой активности $\gamma\delta$ T1 лежит способность к прямой, или опосредованной описанными выше механизмами, или антителозависимой, цитотоксичности. Противоопухолевую активность $\gamma\delta$ T1 связывают с секрецией ими IFN γ и TNF α , которые ингибируют ангиогенез, способствуют активации Th1-клеток и дендритных клеток [149]. Секреция TNF α и IFN γ V γ 9V δ 2 клетками обеспечивает контроль созревания дендритных клеток. Такие дендритные клетки производят цитокины IL-12, IL-1 β , TNF α и IFN γ [64].

Дифференцировка в тимусе $\gamma\delta$ T-клеток в $\gamma\delta$ T1 и $\gamma\delta$ T17 клетки, связана с распознаванием антигена Т-клеточным рецептором. Клетки, распознающие антиген своим $\gamma\delta$ TCR дифференцируются в $\gamma\delta$ T1, а не распознающие – в $\gamma\delta$ T17 [91]. В противоречие с этими данными получены свидетельства о том, что распознавание антигена $\gamma\delta$ TCR необходимо для дифференцировки как $\gamma\delta$ T1, так и $\gamma\delta$ T17 [158], а сильные сигналы через $\gamma\delta$ TCR подавляют дифференцировку в $\gamma\delta$ T17 [228]. По данным других исследователей CD27 $^{+}$ $\gamma\delta$ T-клетки в тимусе дифференцируются в $\gamma\delta$ T1, тогда как клетки CD27 $^{-}$ $\gamma\delta$ T-клетки – в $\gamma\delta$ T17 [194].

Вместе с тем, установлена возможность дифференцировки $\gamma\delta$ T1 в $\gamma\delta$ T17-клетки в ткани опухоли по мере ее прогрессирования благодаря цитокинам и клеткам микроокружения [148, 192]. Такое перепрограммирование клетками опухолей $\gamma\delta$ T1 в $\gamma\delta$ T17-клетки может быть одним из механизмов избегания опухолями иммунного надзора [274], что ставит под вопрос терапию опухолей при помощи V δ 1 Т-клеток. На мышной модели показано, что в основе

563 перепрограммирования опухолевым микроокружением $\gamma\delta$ T1 в $\gamma\delta$ T17-клетки
564 может лежать изменение пути активации mTor. Установлено, что mTORC1
565 участвует в дифференцировке $\gamma\delta$ T1 и $\gamma\delta$ T17, тогда как mTORC2 был
566 необходим для дифференцировки $\gamma\delta$ T17, но не $\gamma\delta$ T1. Истощение mTORC1
567 приводит к повышенной экспрессии SOCS1, который, в свою очередь,
568 подавляет экспрессию фактора транскрипции Eomes, что снижает продукцию
569 клетками IFN γ . Напротив, mTORC2 стимулирует дифференцировку $\gamma\delta$ T17 за
570 счет подавления продукции митохондриальных ROS (mitoROS) [285].

571 Полагают, что такая пластиность и способность приобретать свойства
572 разных субпопуляций $\gamma\delta$ T-клеток связана с возможностью их поляризации вне
573 тимуса в зависимости от условий в микроокружении [113, 132]. Так в
574 присутствии разных цитокинов или их сочетаний Vy9V δ 2 клетки в
575 поляризуются в $\gamma\delta$ T17 клетки, либо в производящие как IFN γ , так и IL-17
576 $\gamma\delta$ T1/17 клетки, либо производящие как IFN γ , так и TNF α в $\gamma\delta$ T1 клетки,
577 либо в производящие только IL-4 $\gamma\delta$ T2 клетки, причем для инициации и
578 поддержания их поляризации требуются различные цитокины [18]. Для
579 образования $\gamma\delta$ T17 у новорожденных необходимы IL-6, IL-1 β и TGF β , для
580 образования $\gamma\delta$ T1/17 дополнительно необходим IL-23. Цитокины IL-23, IL-1 β
581 и TGF β необходимы для образования клеток памяти $\gamma\delta$ T1/17 и клеток $\gamma\delta$ T17
582 [18]. В экспериментах *in vitro* стимуляция Vy9V δ 2 $\gamma\delta$ T-клеток различными
583 индукторами приводила к образованию разных фенотипов этих клеток:
584 культивирование в присутствии изопентенилпироfosфата (IPP), IL-12 и анти-
585 IL-4 антител приводило к формированию $\gamma\delta$ T1 субпопуляции, а в присутствии
586 IPP, IL-4 и анти-IL-12 антител приводило к формированию $\gamma\delta$ T2 субпопуляции
587 [260]. В условиях *in vitro* из популяции Vy9V δ 2 $\gamma\delta$ T-клеток периферической
588 крови в присутствии TGF β и IL-15 можно получить FOXP3+ $\gamma\delta$ Treg-клетки
589 [25], а в присутствии IPP и IL-21 можно получить $\gamma\delta$ Tfh-клетки, которые
590 благодаря продукции IL-4, IL-10 и CXCL13 способствуют созреванию В-
591 клеток для выработки антител против чужеродных антигенов [6].
592 Установлено, что в условиях опухолевого роста IL-4 индуцирует превращение
593 противоопухолевых V δ 2, секретирующих IFN γ в V δ 1, производящих IL-10
594 [137]. Такая же функциональная гетерогенность и пластиность $\gamma\delta$ T-клеток
595 наблюдается при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях.

596 Такой широкий диапазон внетимической поляризации свидетельствует
597 об отсутствии границ между субпопуляциями $\gamma\delta$ T-клеток, и что цитокины
598 микроокружения, определяя поляризацию $\gamma\delta$ T-клеток, в конечном итоге
599 определяют роль $\gamma\delta$ T-клеток в физиологическом или патологическом
600 процессе.

601 4.3. $\gamma\delta$ T17-клетки.

602 Клетки $\gamma\delta$ T17 относят к врожденному звену иммунитета, они
603 производят IL-17, обладают провоспалительными свойствами,
604 обеспечивают защиту от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций
605 [177, 191] участвуют в патогенезе множества аутоиммунных заболеваний и

606 встречаются в периферической крови и в тканях у человека только при
607 патологиях [283].

608 Человеческие $\gamma\delta$ T-клетки способны продуцировать IL-17 при
609 определенных инфекциях [283], а также после поликлональной активации или
610 после их культивирования с цитокинами IL-23 и IL-6 или IL-7 [18, 152, 155].
611 Некоторые исследователи полагают, что у человека не существует
612 специфической субпопуляции $\gamma\delta$ T-клеток, секретирующей исключительно IL-
613 17. Эту функцию в определенных условиях выполняют как V γ 9V δ 2 T-клетки
614 крови, так и V δ 1 T-клетки в тканях. При этом обе субпопуляции продуцируют
615 IFN γ и обладают цитотоксичностью [18]. Большинство продуцирующих IL-17
616 $\gamma\delta$ T-клеток экспрессируют CD161. Продуцирующие IL-17 клетки с фенотипом
617 CD28 $^+$ CD27 $^+$ CCR6 $^+$ и экспрессией генов RORC и IL23R обнаружены в
618 популяции V γ 9V δ 2 T-клеток периферической крови [208]. Отмечают также,
619 что в печени здорового человека содержится V δ 3 популяция T-клеток,
620 продуцирующая IL-17 [134], а также RORyt $^+$ $\gamma\delta$ T-клетки, которые в основном
621 принадлежат к популяции V γ 9V δ 2 [122].

622 При инфекциях $\gamma\delta$ T17-клетки секретируют IL-17, IFN γ и другие
623 провоспалительные цитокины, активируют макрофаги и нейтрофилы [77,
624 215]. Полагают, что в очагах воспаления нейтрофилы не только проявляют
625 свою бактерицидную активность, но и регулируют функции $\gamma\delta$ T-клеток [240].

626 Наруженная активация клеток $\gamma\delta$ T17 может привести к повреждению
627 тканей [281], хроническому воспалению [287], аутоиммунным заболеваниям,
628 например псориазу [22]. $\gamma\delta$ T17-клетки стимулируют рост опухолей и их
629 метастазирование [36], что описано при раке печени, молочных желез, легких,
630 колоректальном раке и раке желчного пузыря [36, 93, 176].

631 Одним из механизмов избегания опухолями иммунного надзора
632 является экспрессия ими BTNL2 [56], который стимулирует продукцию IL-17
633 $\gamma\delta$ T-клетками [218]. Это приводит к привлечению в микроокружение опухоли
634 миелоидных клеток-супрессоров (MDSC) [298], которые, в свою очередь,
635 снижают насыщение CD8 $^+$ T-клетками опухолевой ткани. Было показано, что
636 $\gamma\delta$ T-клетки, секретирующие IL-17, стимулируют рост опухоли у мышей за
637 счет рекрутования MDSC моноцитарного и гранулоцитарного
638 происхождения и индуцируют накопление и поляризацию нейтрофилов,
639 приводящие к развитию предметастатического иммуносупрессивного
640 микроокружения [168]. Исследования показывают, что клетки $\gamma\delta$ T17 могут
641 вносить значительный вклад в прогрессирование колоректального рака
642 человека, вовлекая большее количество MDSC в микроокружение опухоли
643 [56]. Установлено, что $\gamma\delta$ T-клетки активируют звездчатые клетки
644 поджелудочной железы, приводя к секреции ими IL-6. Это, в свою очередь,
645 способствует развитию и прогрессированию протоковой аденокарциномы
646 поджелудочной железы [213]. Рак молочной железы, инфильтрированный
647 CD73 $^+$ регуляторной субпопуляцией V δ 1 $\gamma\delta$ T-клеток проявляет свои
648 иммуносупрессивные функции, продуцируя IL-10 [27]. IL-17 может
649 способствовать росту опухоли, поддерживая ангиогенез при раке желчного

650 пузыря, раке желудка, немелкоклеточном раке легких, а также при других
651 видах рака [176, 275]. Клетки $\gamma\delta$ T17 стимулируют ангиогенез и рост опухоли,
652 индуцируя продукцию VEGF и Ang-2 клетками микроокружения [211].
653 Следует отметить, что $\gamma\delta$ T17 устойчивы к терапии ингибиторами контрольных
654 точек иммунитета PD-1 и TIM-3 [58], что в очередной раз свидетельствует в
655 пользу неопределенных перспектив использования $\gamma\delta$ T-клеток для терапии
656 опухолей. Повышенное количество $\gamma\delta$ T17 Т-клеток в опухоли коррелирует с
657 плохим прогнозом, включая метастазирование [58].

658 Нарушение продукции IL-17 связывают с патогенезом грибковых
659 инфекций у человека [58]. Полагают, что нарушение продукции IL-17 в том
660 числе $\gamma\delta$ T17 лежит в основе патогенеза кандидозных инфекций. Установлено,
661 что $\gamma\delta$ T-клетки крови человека, особенно V δ 1 от здоровых доноров, отвечают
662 на культивирование с *C. albicans* пролиферацией, продукцией IL-17 и IFN γ и
663 повышением экспрессии *RORC* и *TBX21* [58].

664 Преимущественная локализация $\gamma\delta$ T17 в тканях накладывает
665 определенные ограничения на исследования свойств этих клеток. Поэтому
666 участие $\gamma\delta$ T17 в аутоиммунных заболеваниях человека обсуждается как
667 экстраполяция результатов, полученных на мышиных моделях с
668 одновременным сравнением локализации этих клеток в тканях в случае
669 доступности человеческого материала. Установлено, что кожа пациентов с
670 псориазом обогащена популяцией V γ 9V δ 2, которая при стимуляции
671 мигрирует из кровотока и начинает продуцировать IL-17 [114]. Также
672 полагают активное участие $\gamma\delta$ T17 в ювенильном идиопатическом артите,
673 спондилартрите [68]. Установлено также, что $\gamma\delta$ T-клетки показали
674 доминирующий профиль экспрессии IFN γ и IL-17 у пациентов с привычным
675 невынашиванием [231].

676 4.4. $\gamma\delta$ NKT-клетки

677 $\gamma\delta$ NKT-клетки изучены к настоящему времени недостаточно и в
678 основном на мышиных моделях [17, 91, 158, 179, 194]. Популяция $\gamma\delta$ NKT
679 (CD56 $^{+}$ $\gamma\delta$ T) экспрессирует на высоком уровне CD56. Экспрессия CD56 делает
680 их фенотип сходным с фенотипом $\alpha\beta$ NKT-клеток. Созревание $\alpha\beta$ NKT-клеток
681 и $\gamma\delta$ NKT-клеток в тимусе на стадии DP дает возможность спекулировать о
682 наличии у этих клеток единого предшественника. Однако в настоящее время
683 из-за малочисленности этих клеток особенности их дифференцировки крайне
684 мало изучены. В 2024 году Shuanglinzi Deng и коллеги опубликовали работу,
685 в которой сообщается об обнаружении $\gamma\delta$ T-клеток с повышенной экспрессией
686 CD56 при с [плоскоклеточном](#) раке [47]. Эти клетки имели слабую экспрессию
687 PD-1, секретировали IFN γ , IL-17A и IL-22, экспрессировали CCR2, CCR5 и
688 CCR6 и отвечали за реализацию воспаления [2].

689 4.5. $\gamma\delta$ Treg-клетки

690 Среди $\alpha\beta$ T-клеток выделяют особую популяцию, отвечающую за
691 регуляцию реакций иммунного ответа и поддержание иммунной
692 толерантности – Т-регуляторные лимфоциты (Treg). Среди $\gamma\delta$ T-клеток также
693 Medical Immunology (Russia)

693 выделяют подобную популяцию $\gamma\delta$ Treg [178]. $\gamma\delta$ Treg-клетки обладают
694 проопухолевыми свойствами – они способствуют росту и метастазированию
695 опухоли, нарушая функцию эффекторных клеток [289].

696 Полагают, что у человека дифференцировка эффекторных V δ 1 и V δ 2 Т-
697 клеток в $\gamma\delta$ Treg происходит на периферии в определенном цитокиновом
698 микроокружении (TGF β , IL-2 и IL-15) [30, 181, 286, 287]. Эта
699 дифференцировка сопровождается экспрессией FoxP3 и гена IL-9 [30, 180].
700 Полагают, что витамин С является необходимым компонентом превращения
701 Т-клеток V δ 2 в Foxp3 $^{+}$ $\gamma\delta$ Treg [110]. Такие $\gamma\delta$ Treg проявляют супрессивную
702 активность в отношении CD4 $^{+}$ $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов. $\gamma\delta$ Treg-клетки секретируют
703 GM-CSF, IL-10, TGF β , IL-17, экспрессируют CD39, CD73 и рецепторы
704 контрольных точек [181], благодаря которым реализуют свои супрессорные и
705 регуляторные функции. За счет продукции IL-4, IL-10 и TGF β $\gamma\delta$ Treg
706 ингибируют созревание дендритных клеток и подавляют активность
707 эффекторных CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ $\alpha\beta$ Т-клеток и NK-клеток в отношении опухолей.
708 При раке молочной железы выделенные из опухоли $\gamma\delta$ Treg способствуют
709 развитию старения дендритных клеток с толерогенными функциями. Такие
710 дендритные клетки подавляют дифференцировку Th1 и Th17, но
711 способствуют развитию $\alpha\beta$ Treg-клеток [216, 289].

712 В периферической крови, а также в ткани опухоли пациентов с раком
713 молочной железы и раком толстой кишки обнаруживают $\gamma\delta$ Treg-клетки с
714 фенотипом CD73 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ V δ 1 $^{+}$, либо CD39 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$ V δ 1 $^{+}$ [163]. За привлечение
715 $\gamma\delta$ Treg в ткань опухоли отвечает IP-10, секretируемый клетками рака
716 молочной железы [289]. При этом $\gamma\delta$ Treg способствуют формированию
717 специфической для опухоли иммунной толерантности [99], подавляют
718 реакции врожденного и адаптивного противоопухолевого иммунного ответа
719 [288].

720 Поэтому повышенное содержание $\gamma\delta$ Treg-клеток в ткани солидной
721 опухоли, а также повышенная продукция цитокинов, характерных для этих
722 клеток, например IL-10, используются как маркеры течения опухолевого
723 роста. Чем больше этих клеток в опухоли, тем хуже прогноз пятилетней
724 выживаемости, выше риск развития рецидива рака молочной железы [133] и
725 лимфомы [102].

726 В литературе также описаны и положительные свойства $\gamma\delta$ Treg. Так
727 было показано, что активированные *Lactobacillus acidipiscis* $\gamma\delta$ Treg могут
728 подавлять аутореактивные клоны Th1 и Th17 клеток [193]. С другой стороны,
729 недостаточная активация $\gamma\delta$ Treg бактериями *Lactobacillus acidipiscis* в
730 кишечнике провоцирует дифференцировку кишечных $\gamma\delta$ T-клеток в клетки
731 $\gamma\delta$ T17. Полагают, что миграция таких $\gamma\delta$ T17 в мозговые оболочки может
732 лежать в основе депрессивного поведения [63, 300].

733 4.6. $\gamma\delta$ Tарс-клетки.

734 Профессиональные антигенпрезентирующие клетки (APC – antigen
735 presenting cell) поглощают антиген при помощи фагоцитоза (макрофаги) или

736 макропиноцитоза (дendritные клетки), расщепляют его и представляют в
737 составе молекул локуса MHCII или MHC I наивным αβT-лимфоцитам [80].
738 Дендритные клетки (DC – dendritic cell) поглощают антигены в зоне
739 инфекционного поражения или опухолевой ткани, проходят стадию
740 созревания, включающую активацию экспрессии костимулирующих молекул
741 перед миграцией в регионарные лимфатические узлы. Взаимодействие CD40
742 на поверхности DC с CD40L на поверхности CD4+ T-лимфоцитов приводит к
743 активации DC, которая необходима для приобретения ей
744 антигенпрезентирующей функции. Такая активация при помощи
745 костимуляторных рецепторов называется лицензированием APC [9, 160].

746 Полагают, что одна из субпопуляций γδT-клеток, а именно Vγ9Vδ2TCR
747 HLA-DR+, относится к профессиональным антигенпрезентирующими клеткам
748 на основании экспрессии ими молекул локуса MHC класса II,
749 костимулирующих молекул [16] и рецепторов к хемокинам для хоминга в
750 лимфатические узлы (CCR7) [14], способности к кластеризации в
751 зародышевых центрах фолликулов В-клеток [15]. Эти клетки способны
752 захватывать антигены из интактных клеток при помощи фагоцитоза или
753 трогоцитоза [186, 276] и презентировать или кросспрезентировать
754 переработанные антигены как CD4+, так и CD8+ αβT-лимфоцитам [14, 16, 151].
755 Экспрессия HLA-DR также обнаружена на Vδ1 T-клетках [109, 127] и Vδ3 T-
756 клетках [134]. Стимуляция γδT-клеток в опухолевой ткани лигандом Т-
757 клеточного рецептора и последующее распознавание таким лимфоцитом
758 опсонизированной антителами клетки-мишени и реализация антитело-
759 зависимой клеточной цитотоксичности лежит в основе лицензирования γδT_{APC}
760 [81].

761 Установлено, что активация Vγ9Vδ2T-клеток периферической крови, в
762 толстой и подвздошной кишке бактериями в присутствии IL-15 превращает
763 эти клетки в γδT_{APC}-клетки [246], которые поляризуют CD4+ T-клетки
764 исключительно в Th22, производящие IL-22, но не в Th17, за образование
765 которых отвечают APC миелоидного происхождения. Полагают, что γδT_{APC} и
766 миелоидные APC передают принципиально разные сигналы CD4+ T-клеткам
767 и что таким образом γδT-клетки защищают слизистую кишечника от
768 гипервоспаления с привлечением нейтрофилов [87, 121]. В момент
769 антигенпрезентации γδT-клетки через молекулы CD28 или CTLA-4,
770 являющиеся лигандами CD80/CD86 [127], могут стимулировать или подавлять
771 активность αβT-лимфоцита. Однако γδT_{APC} неспособны производить
772 цитокины, отвечающие за поляризацию наивных αβT-лимфоцитов. Поэтому
773 за поляризацию в этом случае отвечает экспрессия γδT_{APC} клетками ICOSL
774 (inducible T-cell costimulator ligand) и продукция ими TNFα, которые, в свою
775 очередь, стимулируют экспрессию CD4+ T-лимфоцитами IL-22 и мРНК AHR
776 [246].

777 Как уже отмечено выше, среди субпопуляции Vγ9Vδ2 T-клеток
778 периферической крови человека выделяют множество кластеров с
779 разнообразными характеристиками. Один из таких кластеров клеток

780 коэкспрессирует рецептор CD27 и его лиганд – CD70. Активация $\gamma\delta$ TCR
781 фосфоантителами многократно усиливается в случае коактивации $\gamma\delta$ T-клетки
782 по линии CD70/CD27. Такое лиганд-рецепторное взаимодействие определяет
783 их жизнеспособность, индуцирует пролиферацию и секрецию Th1-подобных
784 цитокинов [42]. Установлено, что в момент презентации антигена наивному
785 CD4+ $\alpha\beta$ T-лимфоциту перекрестное взаимодействие $\gamma\delta$ T_{APC} по линии
786 CD27/CD70 способствует поляризации Т-лимфоцита в сторону Th1 и
787 продукции IFN γ [246].

788 Появление $\gamma\delta$ T_{APC} в периферической крови связывают с активным
789 патологическим процессом. Так содержание циркулирующих $\gamma\delta$ T_{APC} было
790 значительно выше у пациентов с активной стадией ревматоидного артрита.
791 При этой патологии $\gamma\delta$ T_{APC} присутствуют также и в синовиальной жидкости
792 [116]. V γ 9V δ 2 Т-клетки способны приобретать характеристики
793 антигенпрезентирующей клетки в условиях *in vitro* и презентировать антиген
794 CD4 $^+$ и CD8 $^+$ Т-лимфоцитам [16, 245], что лежит в основе разработки методов
795 их применения в терапии опухолей.

796 4.7. $\gamma\delta$ Tfh-клетки.

797 Подавляющее количество данных в литературе по поводу субпопуляции
798 $\gamma\delta$ Tfh-клеток описано на мышевой модели и свидетельствует в пользу их
799 способности влиять на продукцию антител иммунизированными или
800 инфицированными мышами [259]. Экстраполируя данные, полученные на
801 мышах, исследователи полагают, что $\gamma\delta$ Tfh-клетки человека могут влиять на
802 реакции гуморального иммунного ответа и влиять на созревание В-
803 лимфоцитов, и влиять на продукцию антител плазматическими клетками.
804 Установлено, что у пациентов с нейробластомой $\gamma\delta$ Tfh-клетки имеют фенотип
805 наивных клеток с повышенной экспрессией CD25, CD69, HLA-DR и CD40L,
806 пониженной экспрессией CD278 (ICOS); они продуцируют повышенное
807 количество IL-4 и IL-10, чем те же клетки у здоровых доноров. У пациентов с
808 нейробластомой такие характеристики $\gamma\delta$ Tfh-клеток сочетаются с
809 повышенным содержанием IgG в сыворотке крови [157].

810 Как уже отмечено выше, активация V γ 9V δ 2 Т-клеток различными
811 цитокинами приводит к поляризации их фенотипа в фенотип, подобный Th2
812 [260], Th17 [18], Tfh и Treg [25]. Культивирование V γ 9V δ 2 Т-клеток в
813 присутствии антигена и IL-21 определяет их поляризацию в сторону в сторону
814 фенотипа Tfh [25]. Полученные таким образом клетки $\gamma\delta$ Tfh-клетки
815 экспрессируют репрессор транскрипции Bcl-6 [20], CD40L, CD278 (ICOS),
816 CXCR5, а также обеспечивают продукцию IgM, IgG и IgA В-клеткам
817 миндалин [6, 20]. В отличие от клеток $\alpha\beta$ Tfn клетки $\gamma\delta$ Tfn не продуцируют IL-
818 21, но секретируют цитокины IL-2, IL-4 и IL-10, характерные для $\alpha\beta$ Th2. При
819 этом внутри клеток $\gamma\delta$ Tfn отсутствует экспрессия GATA-3 и IL-13, также
820 характерных для характерных для $\alpha\beta$ Th2-клеток [20]. Полагают, что $\gamma\delta$ Tfh-
821 клетки участвуют в регуляции созревания В-клеток на ранних стадиях
822 инфекций, до полного развития реакций адаптивного иммунного ответа, либо

823 инициируют продукцию В-лимфоцитами на антигены, на которые отвечают
824 γδТ-клетки [21].

825 **5. Перспективы применения γδТ-клеток**

826 Существует два подхода к использованию γδТ-клеток в лечении
827 различных патологий: (i) избирательное увеличение одной из популяций γδТ-
828 клеток в условиях *in vivo*; (ii) клеточная терапия. В первом случае изменения
829 содержания одной из популяций γδТ-клеток добиваются благодаря введению
830 пациенту рекомбинантного IL-2 и фосфоантитела, либо благодаря введению
831 соответствующих антител. Во втором случае опухолевый рост подавляют
832 благодаря введению пациенту аллогенных γδТ-клеток, генно-инженерных
833 γδТ-клеток, либо размноженных *in vitro* аутологичных γδТ-клеток [95, 120,
834 147]. Использование такого подхода ограничивается возможностью
835 поляризации введенных в организм пациента в любой кластер γδТ-клеток,
836 способных как эффективно уничтожать раковые клетки, например γδТ1 [298],
837 так и способствовать росту опухоли, например γδТ17-клетки [297]. В связи с
838 этим исследователям следует учитывать описанную выше внетимическую
839 поляризацию γδТ-клеток в условиях микроокружения, которая, в лучшем
840 случае, может свести к минимуму эффект от использования γδТ1 в терапии
841 опухолей, а в худшем случае может способствовать накоплению γδТ17-клеток
842 в опухолях. Использование терапии γδТ-клетками с химерным антигенным
843 рецептором (CAR) казалось многообещающим подходом, который мог бы
844 исключить, или хотя бы снизить вероятность реакции транспланта против
845 хозяина в случае использования CAR-αβТ-терапии. Однако, по последним
846 данным использование CAR-γδТ-терапии также имеет свои ограничения в
847 силу низкой токсичности этих клеток в отношении некоторых опухолей,
848 сниженной миграции в опухолевые ткани и повышенной склонности к
849 приобретению толерантности [293]. Поэтому терапия опухолей с
850 применением γδТ-клеток пока еще остается терапией второго плана [28, 67].

851 **6. Заключение.**

852 Важнейшей функцией γδТ-клеток является контроль за реакциями
853 врожденного и адаптивного иммунитета. Эти клетки влияют на огромное
854 число как физиологических, так и патологических процессов. Благодаря
855 собственному рецепторному аппарату, буквальному копированию
856 субпопуляционного состава αβТ-лимфоцитов и отсутствию необходимости
857 реагировать антигенспецифически, а также благодаря способности
858 презентировать антигены αβТ-лимфоцитам, контролировать активность
859 клеток микроокружения, включая дендритные клетки, макрофаги и В-
860 лимфоциты, γδТ-клетки не только являются «сенсором чужого» и обладают
861 прямой цитотоксичностью в отношении мишени, но и контролируют течение
862 иммунного ответа, находясь, образно выражаясь, «над схваткой». Создается
863 впечатление, что γδТ-клетки являются неким звеном на клеточном уровне,
864 которое «разумно» управляет процессами, координирует и, в случае
865 необходимости, корректирует их. Однако, это предположение, скорее всего,

866 ложное, и $\gamma\delta$ T-клетки, вероятно, являются одним из способов дублирования
867 или компенсации «выпадающих» функций отдельных звеньев
868 иммунологического надзора в сложном многообразии межклеточных
869 взаимодействий и цитокиновых сетей. С другой стороны, зафиксировано
870 множество случаев неадекватного соответствующей ситуации поведения $\gamma\delta$ T-
871 клеток в некоторых патологических процессах. Например, при онкогенезе
872 $\gamma\delta$ T-клетки стимулируют рост опухолевых клеток, подавляя одновременно
873 противоопухолевую активность клеток иммунной системы. Такому
874 неадекватному поведению $\gamma\delta$ T-клеток способствуют сами опухолевые клетки,
875 стимулирующие дифференцировку $\gamma\delta$ T-клеток в субпопуляцию $\gamma\delta$ T17 или
876 $\gamma\delta$ Treg. В подобных случаях пластичность $\gamma\delta$ T-клеток и их способность к
877 внешнечастотной трансдифференцировке из одной субпопуляции в другую
878 может лежать в основе множества патологических процессов, так как эти
879 клетки активно влияют на клетки микроокружения. Эти свойства $\gamma\delta$ T-клеток
880 необходимо учитывать при разработке различных подходов к диагностике и
881 терапии различных заболеваний, в том числе терапии с использованием самих
882 $\gamma\delta$ T-клеток.

883 **Финансирование** Работа поддержана грантом РНФ 25-24-00028.

884 **Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии явных и
885 потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей
886 статьи.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Поверхностные рецепторы гδТ-клеток.

Table 1. Receptors on the cytoplasmic membrane of γδT cells.

| Рецептор Receptor | Популяция гδТ γδT population | Лиганд Ligand | Функция Function |
|----------------------|---|--|--|
| γδTCR | Указанные лиганды описаны преимущественно для Vδ1 и Vδ2, редко для других популяций гδТ-клеток. These ligands are described mainly for Vδ1 and Vδ2, rarely for other populations of γδT cells. | Annexin A2 [98, 138], CD1a [258], CD1d[134], CD1c [206]; BTN3A1 [171, 210], BTN2A1 [100, 200], BTNL3 [100, 268]; EPCR [267]; EphA2; HLA-A24 [34], HLA-B27-ci [46], HLA-A2 [225], HLA-A*24:2[105], HLA-A2/MART-1 [10]; hMSH2 [220]; MR-1; bacillus Calmette-Guérin Protein Antigen [279]; | При связывании с лигандом инициирует пролиферацию, секрецию цитокинов (IL-2, , IFNγ, IL-17), цитотоксичность [224]. Upon binding to the ligand, it initiates proliferation, cytokine secretion (IL-2, , IFNγ, IL-17), cytotoxicity [224]. |

| | | | |
|-----------------------|--------------------------------|---|--|
| | | MICA\B, ULBP4 [75] staphylococcal enterotoxin A [207]; mycobacterium tuberculosis Superantigen [278]; listeriolysin O peptide [76] peptide from Tetanus toxin [82, 111] | |
| CD2 (LFA-2) | V γ 9V δ 2 [139] | CD58, CD48 [156] | Адгезия Adhesion |
| CD3 | $\gamma\delta$ T | Т-лимфоцитарный маркер T-lymphocytic marker | Проведение сигнала в случае соединения $\gamma\delta$ TCR с лигандом. Conducting a signal in the case of binding of $\gamma\delta$ TCR with a ligand. |
| CD4 | V δ 3 [41, 134] | Нет данных. No data. | Нет данных. No data. |
| CD8 | V δ 3 [41, 134] | Нет данных No data. | Нет данных. No data. |
| CD11a/CD18 (LFA-1) | V γ 9V δ 2 [139] | ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 [23, 24, 156] | Адгезия Adhesion |

| | | | |
|----------------------------|--|--|--|
| CD16 (Fc γ RIII) | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [60, 123, 244] | IgG | Антителозависимая клеточная клеточная цитотоксичность. Antibody-dependent cellular cytotoxicity. |
| CD25 (IL-2R α) | $\gamma\delta$ T в составе PBMC [226], V δ 1, V δ 2 [127], $\gamma\delta$ T в составе PBMC [226] | IL-2 | Пролиферация. Proliferation. |
| CD27 | V δ 2 [42] | CD70 | Дифференцировка, клональная экспансия. Differentiation, clonal expansion. |
| CD28 | V δ 2V γ 9 [256] | CD80, CD86 | Дифференцировка, пролиферация. Differentiation, proliferation. |
| CD30 | $\gamma\delta$ T-cell lymphoma [74] | TRAF2, TRAF5 | Активирует в клетке-мишени NF- κ B. Activates NF- κ B in the target cell. |
| CD38 | V δ 1 [109], V δ 3 [41] | CD31 | Продукция цитокинов. Cytokine production. |
| CD39 | V δ 1, V δ 3 [41, 128] | АТФ, АДФ, УТР и UDP ATP, ADP, UTP and UDP | Эктонуклеотидаза, которая катализирует гидролиз γ - и β -фосфатных остатков трифосфо- и дифосфонуклеозидов до производного монофосфонуклеозида. |

| | | | |
|------|--------------------|---|---|
| | | | Ectonucleotidase, catalyzes the hydrolysis of γ - and β -phosphate residues of triphospho- and diphosphonucleosides to a monophosphonucleoside derivative. |
| CD45 | $\gamma\delta T$ | | Панлейкоцитарный маркер Panleukocytic marker |
| CD52 | V δ 1 [109] | ITIM (ингибирующий мотив иммунорецепторов на основе тирозина), несущий лектин, связывающий сиаловую кислоту SIGLEC10. ITIM (tyrosine-based immunoreceptor inhibitory motif), carrying lectin binding sialic acid SIGLEC10. | Маркер зрелых лимфоцитов, снижает вероятность адгезии Marker of mature lymphocytes, reduces adhesion |
| CD70 | V δ 2 [42] | CD27 | Дифференцировка, клональная экспансия. Differentiation, clonal expansion. |
| CD71 | V δ 1 [109] | Transferrin | Транспорт трансферрина в клетку путем эндоцитоза. Transferrin transport into the cell by endocytosis. |

| | | | |
|-----------|---|--------------|--|
| CD73 | V δ 1, V δ 2 [8, 27] | АМФ AMP | Преобразования АМФ в аденоzin. Conversion of AMP to adenosine. |
| CD56 | V δ 1 [60], V δ 3 [134] | | Neural cell adhesion molecule (NCAM), маркер принадлежности к субпопуляции $\gamma\delta$ NKT. Neural cell adhesion molecule (NCAM), a marker of belonging to the $\gamma\delta$ NKT subpopulation. |
| CD57 | V δ 1 [60] | | Маркер терминальной дифференцировки [164]. A marker of terminal differentiation [164]. |
| CD69 | $\gamma\delta$ T в составе PBMC [60, 226], V δ 1, V δ 2 [127]. $\gamma\delta$ T as part of PBMC [60, 226], V δ 1, V δ 2 [127]. | Gal-1 | Маркер ранней активации лимфоцитов, регулирует секрецию IFN γ , IL-17 и IL-22 [33]. A marker of early activation of lymphocytes, regulates the secretion of IFNy, IL-17 and IL-22 [33]. |
| CD80/CD86 | V δ 1, V δ 2 [127] | CTLA-4, CD28 | Модулирование активности клетки-мишени. Modulating the activity of the target cell. |

| | | | |
|------------------------|--|------------|---|
| CD95 (Fas) | V δ 1 [221] | CD95L | Маркер готовности клетки к апоптозу. A marker of cell readiness for apoptosis. |
| CD95L (FasL) | V δ 1 [221] | CD95 | Апоптоз. Apoptosis. |
| CD103 | V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41], V δ 1 [109] | E-cadherin | Адгезия к эпителию. Adhesion to the epithelium. |
| CD107a | V δ 1 [60] V δ 1 V δ 2, V δ 3 (mRNA) [41] | | Маркер дегрануляции в результате активации клетки. A marker of degranulation as a result of cell activation. |
| CD122 (IL-2R β) | V δ 1 [109] (mRNA) | IL-2 | Пролиферация. Proliferation. |
| CD137 | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [41] | CD137L | Маркер активации, костимуляторная молекула для активации макрофагов и дендритных клеток [169]. An activation marker, a costimulatory molecule for the activation of macrophages and dendritic cells [169]. |
| CD161 | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [41] | LLT-1 | Ингибиование. |

| | | | |
|-----------------|--|---|---|
| | | | Inhibition. |
| CD226 | Vδ1, Vδ2, Vδ3 [41] (mRNA) | CD112, CD155 | Адгезия, помогает в лизисе клеток гепатоцеллюлярной карциномы [239]. Adhesion, helps in the lysis of hepatocellular carcinoma cells [239]. |
| CD247 | Vδ1 [109] (mRNA) | γδTCR | CD ζ -цепь, образует с γδTCR гетеродимер [32]. CD ζ is a chain that forms a heterodimer with γδTCR [32]. |
| CD272 (BTLA) | Vδ2 [118] | CD160, вирус герпеса, LIGHT. CD160, herpes virus, LIGHT. | При связывании с CD160, вирус герпеса – ингибиция, при связывании с LIGHT [166]. When binding to CD160, herpes virus is inhibited when binding to LIGHT [166]. |
| CD357 | γδTreg [3] Vδ1, Vδ3 (mRNA) [41] | GITRL | Активация, пролиферация, выработка цитокинов, защита от апоптоза. Activation, proliferation, cytokine production, protection from apoptosis. |
| HLA-DR | Vδ1 [109], Vδ2 [81, 127], Vδ3 [134] | αβTCR | Презентация или кросспрезентация антигенов как CD4 $^{+}$, так и CD8 $^{+}$ αβT-лимфоцитам [14, 151]. |

| | | | |
|----------------------------|----------------|--|---|
| | | | Presentation or cross-presentation of antigens to both CD4+ and CD8+ αβT lymphocytes [14, 151]. |
| CD85J (ILT2, LILRB1) | Vγ9Vδ2 [125] | Молекулы МНС класса I. MHC Class I molecules. | Ингибиование. Inhibition. |
| TRAIL | Vδ1, Vδ2 [262] | TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), TRAIL-R3 (DcR1), TRAIL-R4 (DcR5) | Связывание с DR4 или DR5 инициирует апоптоз мишени, связывание с DcR1 или DcR5 позволяет мишени избегать апоптоза. Binding to DR4 or DR5 initiates apoptosis of the target, binding to Ddr1 or Ddr 5 allows the target to avoid apoptosis. |
| Notch | Vδ2 [73] | Notch ligands (Delta-like-1, -3, -4; Jagged 1, Jagged 2) | Стимуляция пролиферации, стимуляция цитотоксичности в отношении опухолевой клетки. Stimulation of proliferation, stimulation of cytotoxicity against a tumor cell. |

Таблица 2. Хемокиновые рецепторы на $\gamma\delta$ T-клетках.

Table 2. Chemokine receptors on $\gamma\delta$ T cells.

| Рецептор Receptor | CD | Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population | Лиганд Ligand | Итог взаимодействия рецептора с лигандом The result of the interaction of the receptor with the ligand |
|----------------------|-------|---|--|--|
| CCR1 | CD191 | V δ 1, V δ 2 [71] | CCL3 (MIP-1 α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL23 (MPIF-1) | Миграция в зону воспаления [35]. Migration to the inflammatory zone [35]. |
| CCR2 | CD192 | V δ 1, V δ 2 | | Миграция в опухоли: поджелудочная железа [39], легкие [47], предстательная железа, печень, молочная железа [117]. Migration to tumors: pancreas [39], lungs [47], prostate, liver, mammary gland [117]. |
| CCR3 | CD193 | V δ 1, V δ 2 [71] | CCL11 (eotaxin), CCL26 (eotaxin-3), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL5 (RANTES) | Миграция в зону воспаления. Migration to the area of inflammation. |
| CCR4 | CD194 | V δ 1, V δ 2 [299] | CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1), CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC), CCL22 | Миграция в лимфатические узлы. Migration to the lymph nodes. |

| | | | | |
|------|--------|--|--|--|
| CCR5 | CD195 | V δ 1 [47], V δ 2 [71] | CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β) и CCL5 (RANTES) [71] | Миграция в поджелудочную железу [39], в полость сустава при ревматоидном артите [154], миграция в легкие при опухоли [47], миграция в зону воспаления [71]. Migration to the pancreas [39], to the joint cavity in rheumatoid arthritis [154], migration to the lungs in tumors [47], migration to the inflammatory zone [71]. |
| CCR6 | CD196 | V δ 1 (T γ δ 17), V δ 1, V δ 2 [71] | CCL20 (MIP-3 α) | Миграция в эпидермальный слой кожи [65], миграция в слизистые оболочки [61, 114], миграция в поджелудочную железу [39], миграция в легкие при опухоли [47]. Migration to the epidermal layer of the skin [65], migration to the mucous membranes [61, 114], migration to the pancreas [39], migration to the lungs in case of a tumor [47]. |
| CCR7 | CD197 | V δ 1, V δ 2 [71] | CCL19 и CCL21 | Миграция в лимфатические узлы [71]. Migration to the lymph nodes [71]. |
| CCR9 | CDw199 | V δ 2 | CCL25 | Тонкий кишечник, эпидермальный слой кожи [183, 248]. The small intestine, the epidermal layer of the skin [183, 248]. |

| | | | | |
|---------------------------|-------|---|--|---|
| CCR10 | | $\gamma\delta$ T мышь, V δ 1 человек | CCL27 (CTACK) [65, 85] | Миграция в эпидермальный слой кожи [94, 165]. Migration into the epidermal layer of the skin [94, 165]. |
| CXCR1 (IL8R α) | CD128 | V δ 1 [71] | CXCL5, CXCL6, CXCL8 | Миграция в зону воспаления [96]. Migration to the inflammatory zone [96]. |
| CXCR2 (IL8R β) | CD182 | V δ 1, V δ 2 [71] | IL-8, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL1 | Миграция в зону воспаления. Migration to the area of inflammation. |
| CXCR3 | CD183 | V δ 1, V δ 2 | CXCL10, CXCL11 | Миграция в полость сустава при ревматоидном артите [154], трансэндотелиальная миграция [183], миграция в зону воспаления [71]. Migration to the joint cavity in rheumatoid arthritis [154], transendothelial migration [183], migration to the inflammatory zone [71]. |
| CXCR4 | CD184 | V δ 1, V δ 2 | SDF-1/CXCL12 | Трансэндотелиальная миграция [183]. Transendothelial migration [183]. |
| CXCR5 | CD185 | V δ 1, V δ 2 [71] | RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β | Миграция в фолликулы лимфатических узлов [15]. Migration to the follicles of lymph nodes [15]. |

Таблица 3. Рецепторы $\gamma\delta$ T-клеток, регулирующие их активность.

Table 3. Receptors of $\gamma\delta$ T cells regulating their activity.

| Рецептор Receptor | CD | Популяция $\gamma\delta$ T $\gamma\delta$ T population | Лиганд Ligand | Итог взаимодействия рецептора с лигандом The result of the interaction of the receptor with the ligand |
|----------------------|--------|---|---|--|
| LIRB1/ILT2 | CD85J | V γ 9V δ 2 [139] | HLA-G [139], HLA-I, UL-18 (CMV) [156] | Ингибиование [139]. Inhibition [139]. |
| KIR2DL1 | CD158a | $\gamma\delta$ T-cell | HLA-C2 [280] | Ингибиование цитотоксичности. Inhibition of cytotoxicity. |
| KIR2DL2/3 | CD158b | $\gamma\delta$ T-cell [167, 280], V δ 1 [41] | HLA-C1, HLA-C2 [167, 280] | Ингибиование цитотоксичности. Inhibition of cytotoxicity. |
| KIR2DL4 (mRNA) | CD158D | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [41] | HLA-G | Ингибиование. Inhibition. |
| KIR2DS1 | CD158h | V δ 1, V δ 2 [184] | sHLA-I [184], HLA-C2 (C*02, C*04, C*05, C*06) [167] | Активация [156], при связывании с sHLA-Cw4 или sHLA-I - апоптоз [184]. Activation [156], when binding to hla-Cw4 or sHLA-I - apoptosis [184]. |

| | | | | |
|----------------|--------|--|--|---|
| KIR2DS2 | CD158j | V δ 1, V δ 2 [184] | sHLA-I [184], HLA-A*1101, HLA-C C1 [167] | Активация [156], при связывании с sHLA-Cw3 или sHLA-I - апоптоз [184]. Activation [156], when binding to hla-Dr3 or hla-I - apoptosis [184]. |
| KIR3DL2 (mRNA) | CD158K | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [41] | Молекулы МНС класса I | Ингибиование. Inhibition. |
| KLRD1 | CD94 | V δ 1 [60] [109] | HLA-E | Корецептор для NKG2A и NKG2C, в зависимости от этого проводит в клетку ингибирующий или активирующий сигнал. The coreceptor for NKG2A and NKG2C, depending on the receptor, conducts an inhibitory or activating signal into the cell. |
| NKG2A | CD159a | V δ 1 (mRNA) [41], V δ 2 [199] | HLA-E | Ингибиование. Inhibition. |
| NKG2C | CD159c | V δ 1, V δ 2 [60, 109], V δ 3 [41] | HLA-E | Активация. Activation. |
| NKG2D | CD314 | V δ 1 [60, 109], V γ 9V δ 2 [222], V δ 2 | MICA/B [272] ULBP4 [108] | Активация, цитотоксичность. Activation, cytotoxicity. |

| | | | | | |
|---------------------|-------|--|-------------------------------|---|--|
| | | [292], (mRNA) [41] | Vδ3 | | |
| <i>NKG2F</i> (mRNA) | | Vδ1 [109] | Нет данных. No data. | Нет данных. No data. | |
| <i>NKp30</i> | | Vδ1 [109], Vδ2 [292], Vδ1, Vδ3 (mRNA) [41] | Вирусный НА НН [156] | Активация. Activation. | |
| <i>NKp44</i> | | Vδ1 [109, 292] | Вирусный НА НН [156] | Активация. Activation. | |
| <i>NKp46</i> | CD335 | Vδ1 [109], Vδ2 [292], Vδ3 (mRNA) [41] | B7-H6 [156] | Активация. Activation. | |
| <i>KLRC3</i> (mRNA) | | Vδ1 [109] | Нет данных. No data. | Ген семейства NKG2, влияет на экспрессию NKG2E [295]. The gene of the NKG2 family affects the expression of NKG2E [295]. | |
| <i>DNAM1</i> | CD226 | Vδ2 [199] | Nectin-2 (CD112), PVR (CD155) | Активация. Activation. | |
| <i>KLRG1/MAFA</i> | | Vδ2 [199] | E-cadherin, N-cadherin | Ингибирование [295]. | |

| | | | | |
|------------------|-------|---|---|---|
| | | | | Inhibition [295]. |
| Fc γ RIII | CD16 | V δ 1, V δ 2, V δ 3 [60] | IgG | Антителозависимая клеточная цитотоксичность. Antibody-dependent cellular cytotoxicity. |
| BTLA | CD272 | V δ 2 [199] | CD270 (TNFRSF14, HVEM) [69] | Ингибиование. Inhibition. |
| PD1 | CD279 | V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [292] V δ 3 [41] | PD-L1 (CD274), PD-L2 (CD273) [229] | Ингибиование. Inhibition. |
| TIGIT | | V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [60] V δ 3 (mRNA) [41] | Nectin-2 (CD112), PVR (CD155) [209], Nectin-2 (CD113) [229] | Ингибиование. Inhibition. |
| VISTA | | V δ 2 [199] | PSGL-1 [271] | Ингибиование. Inhibition. |
| LAG3 | CD223 | V δ 2 [199], V δ 1 и V δ 3 (mRNA) [41] | LSECtin [209] | Ингибиование. Inhibition. |
| TIM3 | | V δ 2 [199], V δ 1, V δ 2 [60], V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41] | Ceacam-1 [209] | Ингибиование. Inhibition. |

| | | | | |
|--|-------|--|--|---|
| CTLA-4 | CD152 | V δ 1, V δ 2 [127], V δ 1, V δ 3 (mRNA) [41] | CD80/CD86 | Ингибиование. Inhibition. |
| | CD28 | V δ 1, V δ 2 [127] | CD80/CD86 | Активация. Activation. |
| 2B4 | CD244 | V δ 1, V δ 2 [60] | CD48 | Активация/ингибиование. Activation/inhibition. |
| NK1 (NK28) | CD160 | V δ 1, V δ 2 [60] | CD270 (TNFRSF14, HVEM) | Ингибиование. Inhibition. |
| KLRB1 | CD161 | V δ 3 [134], V δ 1 [109] | LLT1 [101] | Ингибиование. Inhibition. |
| TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 | | V δ 1 [263], V δ 2 [44] | danger-associated molecular patterns (DAMPs) or pathogen- associated molecular patterns (PAMPs). | Активация\ингибиция. Activation/inhibition. |
| IL-2Ra | CD25 | | IL-2 | Пролиферация. Proliferation. |
| IL-2R β (mRNA) | CD122 | V δ 1 [109] | IL-2 | Пролиферация. |

| | | | |
|--|--|--|----------------|
| | | | Proliferation. |
|--|--|--|----------------|

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Соколов Д. И., доктор биологических наук, доцент;
телефон: 8(911)243-69-50;

e-mail: falcojugger@yandex.ru

Sokolov D. I., Doctor of Sciences (Biology), Associate Professor;
telephone: 8(911)243-69-50;

e-mail: falcojugger@yandex.ru

Блок 2. Метаданные статьи

ГАММА ДЕЛЬТА (ГД) Т-КЛЕТКИ: ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ФЕНОТИП,
ФУНКЦИИ

GAMMA DELTA (ГД) T CELLS: ORIGIN, PHENOTYPE, FUNCTIONS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГДТ-КЛЕТКИ: РАЗВИТИЕ, ФУНКЦИИ

ГДТ CELLS: DEVELOPMENT, FUNCTIONS

Ключевые слова: гамма, дельта, Т-клетки, лимфоциты, фенотип, цитотоксичность, цитокины, дифференцировка.

Keywords: gamma, delta, T cells, lymphocytes, phenotype, cytotoxicity, cytokines, differentiation.

Обзоры.

Количество страниц текста – 21,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

27.12.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные | ФИО, название публикации и источника на английском | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi. |
|-------------------------|---|--|---|
| 1. | Agrati C., Alonzi T., De Santis R., Castilletti C., Abbate I., Capobianchi M.R., D'Offizi G., Siepi F., Fimia G.M., Tripodi M., Poccia F. Activation of Vgamma9Vdelta2 T cells by non-peptidic antigens induces the inhibition of subgenomic HCV replication. <i>Int Immunol</i> , 2006, Vol.18, no 1, pp. 11-8. | | 10.1093/intimm/dxh337 |
| 2. | Alexander A.A., Maniar A., Cummings J.S., Hebbeler A.M., Schulze D.H., Gastman B.R., Pauza C.D., Strome S.E., Chapoval A.I. Isopentenyl pyrophosphate-activated CD56+ gammadelta T lymphocytes display potent antitumor activity toward human squamous cell carcinoma. <i>Clin Cancer Res</i> , 2008, Vol.14, no 13, pp. 4232-40. | | 10.1158/1078-0432.CCR-07-4912 |
| 3. | Anvari S., Watkin L., Rajapakshe K., Hassan O., Schuster K., Coarfa C., Davis C.M. Memory and naive gamma delta regulatory T-cell gene expression in the first 24-weeks of peanut oral immunotherapy. <i>Clin Immunol</i> , 2021, Vol.230, no, pp. 108820. | | 10.1016/j.clim.2021.108820 |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 4. | Autran B., Triebel F., Katlama C., Rozenbaum W., Hercend T., Debre P. T cell receptor gamma/delta+ lymphocyte subsets during HIV infection. <i>Clin Exp Immunol</i> , 1989, Vol.75, no 2, pp. 206-10. | | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2522839 |
| 5. | Bank I. The Role of Gamma Delta T Cells in Autoimmune Rheumatic Diseases. <i>Cells</i> , 2020, Vol.9, no 2. | | 10.3390/cells9020462 |
| 6. | Bansal R.R., Mackay C.R., Moser B., Eberl M. IL-21 enhances the potential of human gammadelta T cells to provide B-cell help. <i>Eur J Immunol</i> , 2012, Vol.42, no 1, pp. 110-9. | | 10.1002/eji.201142017 |
| 7. | Barisa M., Kramer A.M., Majani Y., Moulding D., Saraiva L., Bajaj-Elliott M., Anderson J., Gustafsson K. E. coli promotes human Vgamma9Vdelta2 T cell transition from cytokine-producing bactericidal effectors to professional phagocytic killers in a TCR-dependent manner. <i>Sci Rep</i> , 2017, Vol.7, no 1, pp. 2805. | | 10.1038/s41598-017-02886-8 |
| 8. | Barjon C., Michaud H.A., Fages A., Dejou C., Zampieri A., They L., Gennetier A., Sanchez F., Gros L., Eliaou J.F., Bonnefoy N., Lafont V. IL-21 promotes the development of a CD73-positive Vgamma9Vdelta2 T cell regulatory population. <i>Oncoimmunology</i> , 2017, Vol.7, no 1, pp. e1379642. | | 10.1080/2162402X.2017.1379642 |

| | | | |
|-----|---|--|----------------------------|
| 9. | Bennett S.R., Carbone F.R., Karamalis F., Flavell R.A., Miller J.F., Heath W.R. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signalling. <i>Nature</i> , 1998, Vol.393, no 6684, pp. 478-80. | | 10.1038/30996 |
| 10. | Benveniste P.M., Roy S., Nakatsugawa M., Chen E.L.Y., Nguyen L., Millar D.G., Ohashi P.S., Hirano N., Adams E.J., Zuniga-Pflucker J.C. Generation and molecular recognition of melanoma-associated antigen-specific human gammadelta T cells. <i>Sci Immunol</i> , 2018, Vol.3, no 30. | | 10.1126/sciimmunol.aav4036 |
| 11. | Birkinshaw R.W., Pellicci D.G., Cheng T.Y., Keller A.N., Sandoval-Romero M., Gras S., de Jong A., Uldrich A.P., Moody D.B., Godfrey D.I., Rossjohn J. alphabeta T cell antigen receptor recognition of CD1a presenting self lipid ligands. <i>Nat Immunol</i> , 2015, Vol.16, no 3, pp. 258-66. | | 10.1038/ni.3098 |
| 12. | Boehme L., Roels J., Taghon T. Development of gammadelta T cells in the thymus - A human perspective. <i>Semin Immunol</i> , 2022, Vol.61-64, no, pp. 101662. | | 10.1016/j.smim.2022.101662 |
| 13. | Bonneville M., O'Brien R.L., Born W.K. Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2010, Vol.10, no 7, pp. 467-78. | | 10.1038/nri2781 |

| | | | |
|-----|---|--|------------------------------|
| 14. | Brandes M., Willimann K., Bioley G., Levy N., Eberl M., Luo M., Tampe R., Levy F., Romero P., Moser B. Cross-presenting human gammadelta T cells induce robust CD8+ alphabeta T cell responses. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2009, Vol.106, no 7, pp. 2307-12. | | 10.1073/pnas.0810059106 |
| 15. | Brandes M., Willimann K., Lang A.B., Nam K.H., Jin C., Brenner M.B., Morita C.T., Moser B. Flexible migration program regulates gamma delta T-cell involvement in humoral immunity. <i>Blood</i> , 2003, Vol.102, no 10, pp. 3693-701. | | 10.1182/blood-2003-04-1016 |
| 16. | Brandes M., Willimann K., Moser B. Professional antigen-presentation function by human gammadelta T Cells. <i>Science</i> , 2005, Vol.309, no 5732, pp. 264-8. | | 10.1126/science.1110267 |
| 17. | Buus T.B., Odum N., Geisler C., Lauritsen J.P.H. Three distinct developmental pathways for adaptive and two IFN-gamma-producing gammadelta T subsets in adult thymus. <i>Nat Commun</i> , 2017, Vol.8, no 1, pp. 1911. | | 10.1038/s41467-017-01963-w |
| 18. | Caccamo N., La Mendola C., Orlando V., Meraviglia S., Todaro M., Stassi G., Sireci G., Fournie J.J., Dieli F. Differentiation, phenotype, and function of interleukin-17-producing human Vgamma9Vdelta2 T cells. <i>Blood</i> , 2011, Vol.118, no 1, pp. 129-38. | | 10.1182/blood-2011-01-331298 |
| 19. | Caccamo N., Meraviglia S., Ferlazzo V., Angelini D., Borsellino G., Poccia F., Battistini L., Dieli F., Salerno A. | | 10.1002/eji.200525983 |

| | | | |
|-----|---|--|------------------------------|
| | Differential requirements for antigen or homeostatic cytokines for proliferation and differentiation of human Vgamma9Vdelta2 naive, memory and effector T cell subsets. Eur J Immunol, 2005, Vol.35, no 6, pp. 1764-72. | | |
| 20. | Caccamo N., Todaro M., La Manna M.P., Sireci G., Stassi G., Dieli F. IL-21 regulates the differentiation of a human gammadelta T cell subset equipped with B cell helper activity. PLoS One, 2012, Vol.7, no 7, pp. e41940. | | 10.1371/journal.pone.0041940 |
| 21. | Caccamo N., Todaro M., Sireci G., Meraviglia S., Stassi G., Dieli F. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of human gammadelta T cells. Cell Mol Immunol, 2013, Vol.10, no 1, pp. 30-4. | | 10.1038/cmi.2012.42 |
| 22. | Cai Y., Xue F., Quan C., Qu M., Liu N., Zhang Y., Fleming C., Hu X., Zhang H.G., Weichselbaum R., Fu Y.X., Tieri D., Rouchka E.C., Zheng J., Yan J. A Critical Role of the IL-1beta-IL-1R Signaling Pathway in Skin Inflammation and Psoriasis Pathogenesis. J Invest Dermatol, 2019, Vol.139, no 1, pp. 146-156. | | 10.1016/j.jid.2018.07.025 |
| 23. | Carman C.V., Springer T.A. A transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. J Cell Biol, 2004, Vol.167, no 2, pp. 377-88. | | 10.1083/jcb.200404129 |
| 24. | Cartwright J.E., Balarajah G. Trophoblast interactions with endothelial cells are increased by interleukin-1beta | | 10.1016/j.yexcr.2004.11.013 |

| | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|
| | and tumour necrosis factor alpha and involve vascular cell adhesion molecule-1 and alpha4beta1. <i>Exp Cell Res</i> , 2005, Vol.304, no 1, pp. 328-36. | | |
| 25. | Casetti R., Agrati C., Wallace M., Sacchi A., Martini F., Martino A., Rinaldi A., Malkovsky M. Cutting edge: TGF-beta1 and IL-15 Induce FOXP3+ gammadelta regulatory T cells in the presence of antigen stimulation. <i>J Immunol</i> , 2009, Vol.183, no 6, pp. 3574-7. | | 10.4049/jimmunol.0901334 |
| 26. | Castella B., Foglietta M., Sciancalepore P., Rigoni M., Coscia M., Griggio V., Vitale C., Ferracini R., Saraci E., Omede P., Riganti C., Palumbo A., Boccadoro M., Massaia M. Anergic bone marrow Vgamma9Vdelta2 T cells as early and long-lasting markers of PD-1-targetable microenvironment-induced immune suppression in human myeloma. <i>Oncoimmunology</i> , 2015, Vol.4, no 11, pp. e1047580. | | 10.1080/2162402X.2015.1047580 |
| 27. | Chabab G., Barjon C., Abdellaoui N., Salvador-Prince L., Dejou C., Michaud H.A., Boissiere-Michot F., Lopez-Crapez E., Jacot W., Pourquier D., Bonnefoy N., Lafont V. Identification of a regulatory Vdelta1 gamma delta T cell subpopulation expressing CD73 in human breast cancer. <i>J Leukoc Biol</i> , 2020, Vol.107, no 6, pp. 1057-1067. | | 10.1002/JLB.3MA0420-278RR |
| 28. | Chabab G., Barjon C., Bonnefoy N., Lafont V. Pro-tumor gammadelta T Cells in Human Cancer: Polarization, | | 10.3389/fimmu.2020.02186 |

| | | | |
|-----|---|--|---------------------------------------|
| | Mechanisms of Action, and Implications for Therapy. Front Immunol, 2020, Vol.11, no, pp. 2186. | | |
| 29. | Chan K.F., Duarte J.D.G., Ostrouska S.,Behren A. gammadelta T Cells in the Tumor Microenvironment-Interactions With Other Immune Cells. Front Immunol, 2022, Vol.13, no, pp. 894315. | | 10.3389/fimmu.2022.894315 |
| 30. | Chen W. TGF-beta Regulation of T Cells. Annu Rev Immunol, 2023, Vol.41, no 1, pp. 483-512. | | 10.1146/annurev-immunol-101921-045939 |
| 31. | Chien Y.H., Meyer C.,Bonneville M. gammadelta T cells: first line of defense and beyond. Annu Rev Immunol, 2014, Vol.32, no, pp. 121-55. | | 10.1146/annurev-immunol-032713-120216 |
| 32. | Christopoulos P.,Dopfer E.P.,Malkovsky M.,Esser P.R.,Schaefer H.E.,Marx A.,Kock S.,Rupp N.,Lorenz M.R.,Schwarz K.,Harder J.,Martin S.F.,Werner M.,Bogdan C.,Schamel W.W.,Fisch P. A novel thymoma-associated immunodeficiency with increased naive T cells and reduced CD247 expression. J Immunol, 2015, Vol.194, no 7, pp. 3045-53. | | 10.4049/jimmunol.1402805 |
| 33. | Cibrian D.,Sanchez-Madrid F. CD69: from activation marker to metabolic gatekeeper. Eur J Immunol, 2017, Vol.47, no 6, pp. 946-953. | | 10.1002/eji.201646837 |
| 34. | Ciccone E.,Viale O.,Pende D.,Malnati M.,Battista Ferrara G.,Barocci S.,Moretta A.,Moretta L. Specificity | | 10.1002/eji.1830190718 |

| | | | |
|-----|---|--|-------------------------|
| | of human T lymphocytes expressing a gamma/delta T cell antigen receptor. Recognition of a polymorphic determinant of HLA class I molecules by a gamma/delta clone. Eur J Immunol, 1989, Vol.19, no 7, pp. 1267-71. | | |
| 35. | Cipriani B., Borsellino G., Poccia F., Placido R., Tramonti D., Bach S., Battistini L., Brosnan C.F. Activation of C-C beta-chemokines in human peripheral blood gammadelta T cells by isopentenyl pyrophosphate and regulation by cytokines. Blood, 2000, Vol.95, no 1, pp. 39-47. | | 10.1182/blood.V95.1.39 |
| 36. | Coffelt S.B., Kersten K., Doornbehal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hau C.S., Verstegen N.J.M., Ciampicotti M., Hawinkels L., Jonkers J., de Visser K.E. IL-17-producing gammadelta T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. Nature, 2015, Vol.522, no 7556, pp. 345-348. | | 10.1038/nature14282 |
| 37. | Cox S.T., Haver D.S., Patterson W., Cambridge C.A., Turner T.R., Danby R.D., Hernandez D. Characterisation of RAET1E/ULBP4 exon 4 and 3' untranslated region genetic architecture reveals further diversity and allelic polymorphism. HLA, 2024, Vol.103, no 4, pp. e15457. | | 10.1111/tan.15457 |
| 38. | Dai Y., Chen H., Mo C., Cui L., He W. Ectopically expressed human tumor biomarker MutS homologue 2 is a novel endogenous ligand that is recognized by human gammadelta T cells to induce innate anti-tumor/virus | | 10.1074/jbc.M111.327650 |

| | | | |
|-----|---|--|----------------------------|
| | immunity. J Biol Chem, 2012, Vol.287, no 20, pp. 16812-9. | | |
| 39. | Daley D., Zambirinis C.P., Seifert L., Akkad N., Mohan N., Werba G., Barilla R., Torres-Hernandez A., Hundeyin M., Mani V.R.K., Avanzi A., Tippens D., Narayanan R., Jang J.E., Newman E., Pillarisetty V.G., Dustin M.L., Bar-Sagi D., Hajdu C., Miller G. gammadelta T Cells Support Pancreatic Oncogenesis by Restraining alphabeta T Cell Activation. Cell, 2016, Vol.166, no 6, pp. 1485-1499 e15. | | 10.1016/j.cell.2016.07.046 |
| 40. | Davey M.S., Willcox C.R., Joyce S.P., Ladell K., Kasatskaya S.A., McLaren J.E., Hunter S., Salim M., Mohammed F., Price D.A., Chudakov D.M., Willcox B.E. Clonal selection in the human Vdelta1 T cell repertoire indicates gammadelta TCR-dependent adaptive immune surveillance. Nat Commun, 2017, Vol.8, no, pp. 14760. | | 10.1038/ncomms14760 |
| 41. | de Vries N.L., van de Haar J., Veninga V., Chalabi M., Ijsselstein M.E., van der Ploeg M., van den Bulk J., Ruano D., van den Berg J.G., Haanen J.B., Zeverijn L.J., Geurts B.S., de Wit G.F., Battaglia T.W., Gelderblom H., Verheul H.M.W., Schumacher T.N., Wessels L.F.A., Koning F., de Miranda N., Voest E.E. gammadelta T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA | | 10.1038/s41586-022-05593-1 |

| | | | |
|-----|---|--|------------------------|
| | class I defects. Nature, 2023, Vol.613, no 7945, pp. 743-750. | | |
| 42. | DeBarros A., Chaves-Ferreira M., d'Orey F., Ribot J.C.,Silva-Santos B. CD70-CD27 interactions provide survival and proliferative signals that regulate T cell receptor-driven activation of human gammadelta peripheral blood lymphocytes. Eur J Immunol, 2011, Vol.41, no 1, pp. 195-201. | | 10.1002/eji.201040905 |
| 43. | Dechanet J., Merville P., Lim A., Retiere C., Pitard V., Lafarge X., Michelson S., Meric C., Hallet M.M., Kourilsky P., Potaux L., Bonneville M.,Moreau J.F. Implication of gammadelta T cells in the human immune response to cytomegalovirus. J Clin Invest, 1999, Vol.103, no 10, pp. 1437-49. | | 10.1172/JCI5409 |
| 44. | Deetz C.O., Hebbeler A.M., Propp N.A., Cairo C., Tikhonov I.,Pauza C.D. Gamma interferon secretion by human Vgamma2Vdelta2 T cells after stimulation with antibody against the T-cell receptor plus the Toll-Like receptor 2 agonist Pam3Cys. Infect Immun, 2006, Vol.74, no 8, pp. 4505-11. | | 10.1128/IAI.00088-06 |
| 45. | Degli-Esposti M.A., Smolak P.J., Walczak H., Waugh J., Huang C.P., DuBose R.F., Goodwin R.G.,Smith C.A. Cloning and characterization of TRAIL-R3, a novel | | 10.1084/jem.186.7.1165 |

| | | | |
|-----|--|--|------------------------------|
| | member of the emerging TRAIL receptor family. J Exp Med, 1997, Vol.186, no 7, pp. 1165-70. | | |
| 46. | Del Porto P., D'Amato M., Fiorillo M.T., Tuosto L., Piccolella E., Sorrentino R. Identification of a novel HLA-B27 subtype by restriction analysis of a cytotoxic gamma delta T cell clone. J Immunol, 1994, Vol.153, no 7, pp. 3093-100. | | |
| 47. | Deng S., Jiang Y., Luo L., Tang H., Hu X., Wu C., Tang J., Ge H., Gong X., Cai R., Wang G., Li X., Feng J. C5a enhances inflammation and chemotaxis of gammadelta T cells in malignant pleural effusion. Int Immunopharmacol, 2024, Vol.127, no, pp. 111332. | | 10.1016/j.intimp.2023.111332 |
| 48. | Deseke M., Prinz I. Ligand recognition by the gammadelta TCR and discrimination between homeostasis and stress conditions. Cell Mol Immunol, 2020, Vol.17, no 9, pp. 914-924. | | 10.1038/s41423-020-0503-y |
| 49. | Deseke M., Rampoldi F., Sandrock I., Borst E., Boning H., Ssebyatika G.L., Jurgens C., Pluckebaum N., Beck M., Hassan A., Tan L., Demera A., Janssen A., Steinberger P., Koenecke C., Viejo-Borbolla A., Messerle M., Krey T., Prinz I. A CMV-induced adaptive human Vdelta1+ gammadelta T cell clone recognizes HLA-DR. J Exp Med, 2022, Vol.219, no 9. | | 10.1084/jem.20212525 |

| | | | |
|-----|--|--|---------------------------|
| 50. | Deusch K., Luling F., Reich K., Classen M., Wagner H., Pfeffer K. A major fraction of human intraepithelial lymphocytes simultaneously expresses the gamma/delta T cell receptor, the CD8 accessory molecule and preferentially uses the V delta 1 gene segment. <i>Eur J Immunol</i> , 1991, Vol.21, no 4, pp. 1053-9. | | 10.1002/eji.1830210429 |
| 51. | Di Lorenzo B., Ravens S., Silva-Santos B. High-throughput analysis of the human thymic Vdelta1(+) T cell receptor repertoire. <i>Sci Data</i> , 2019, Vol.6, no 1, pp. 115. | | 10.1038/s41597-019-0118-2 |
| 52. | Dieli F., Poccia F., Lipp M., Sireci G., Caccamo N., Di Sano C., Salerno A. Differentiation of effector/memory Vdelta2 T cells and migratory routes in lymph nodes or inflammatory sites. <i>J Exp Med</i> , 2003, Vol.198, no 3, pp. 391-7. | | 10.1084/jem.20030235 |
| 53. | Dieli F., Troye-Blomberg M., Ivanyi J., Fournie J.J., Krensky A.M., Bonneville M., Peyrat M.A., Caccamo N., Sireci G., Salerno A. Granulysin-dependent killing of intracellular and extracellular <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes. <i>J Infect Dis</i> , 2001, Vol.184, no 8, pp. 1082-5. | | 10.1086/323600 |
| 54. | Dimova T., Brouwer M., Gosselin F., Tassignon J., Leo O., Donner C., Marchant A., Vermijlen D. Effector Vgamma9Vdelta2 T cells dominate the human fetal | | 10.1073/pnas.1412058112 |

| | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|
| | gammadelta T-cell repertoire. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, Vol.112, no 6, pp. E556-65. | | |
| 55. | Dondero A., Pastorino F., Della Chiesa M., Corrias M.V., Morandi F., Pistoia V., Olive D., Bellora F., Locatelli F., Castellano A., Moretta L., Moretta A., Bottino C., Castriconi R. PD-L1 expression in metastatic neuroblastoma as an additional mechanism for limiting immune surveillance. Oncoimmunology, 2016, Vol.5, no 1, pp. e1064578. | | 10.1080/2162402X.2015.1064578 |
| 56. | Du Y., Peng Q., Cheng D., Pan T., Sun W., Wang H., Ma X., He R., Zhang H., Cui Z., Feng X., Liu Z., Zhao T., Hu W., Shen L., Jiang W., Gao N., Martin B.N., Zhang C.J., Zhang Z., Wang C. Cancer cell-expressed BTNL2 facilitates tumour immune escape via engagement with IL-17A-producing gammadelta T cells. Nat Commun, 2022, Vol.13, no 1, pp. 231. | | 10.1038/s41467-021-27936-8 |
| 57. | Dudal S., Turriere C., Bessoles S., Fontes P., Sanchez F., Liautard J., Liautard J.P., Lafont V. Release of LL-37 by activated human Vgamma9Vdelta2 T cells: a microbicidal weapon against Brucella suis. J Immunol, 2006, Vol.177, no 8, pp. 5533-9. | | 10.4049/jimmunol.177.8.5533 |
| 58. | Edwards S.C., Hedley A., Hoevenaar W.H.M., Wiesheu R., Glauner T., Kilbey A., Shaw R., Boufea K., Batada N., Hatano S., Yoshikai Y., Blyth K., Miller C., Kirschner K., Coffelt S.B. PD-1 and TIM-3 differentially regulate | | 10.1084/jem.20211431 |

| | | | |
|-----|--|--|------------------------------|
| | subsets of mouse IL-17A-producing gammadelta T cells. <i>J Exp Med</i> , 2023, Vol.220, no 2. | | |
| 59. | Fenoglio D., Poggi A., Catellani S., Battaglia F., Ferrera A., Setti M., Murdaca G., Zocchi M.R. Vdelta1 T lymphocytes producing IFN-gamma and IL-17 are expanded in HIV-1-infected patients and respond to <i>Candida albicans</i> . <i>Blood</i> , 2009, Vol.113, no 26, pp. 6611-8. | | 10.1182/blood-2009-01-198028 |
| 60. | Field K.R., Wragg K.M., Kent S.J., Lee W.S., Juno J.A. gammadelta T cells mediate robust anti-HIV functions during antiretroviral therapy regardless of immune checkpoint expression. <i>Clin Transl Immunology</i> , 2024, Vol.13, no 2, pp. e1486. | | 10.1002/cti2.1486 |
| 61. | Fischer M.A., Golovchenko N.B., Edelblum K.L. gammadelta T cell migration: Separating trafficking from surveillance behaviors at barrier surfaces. <i>Immunol Rev</i> , 2020, Vol.298, no 1, pp. 165-180. | | 10.1111/imr.12915 |
| 62. | Flajnik M.F. A cold-blooded view of adaptive immunity. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2018, Vol.18, no 7, pp. 438-453. | | 10.1038/s41577-018-0003-9 |
| 63. | Flemming A. Dectin-1 on colonic gammadelta T cells mediates vulnerability to psychosocial stress. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2023, Vol.23, no 5, pp. 271. | | 10.1038/s41577-023-00876-8 |

| | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 64. | Fowler D.W., Copier J., Wilson N., Dalgleish A.G., Bodman-Smith M.D. Mycobacteria activate gammadelta T-cell anti-tumour responses via cytokines from type 1 myeloid dendritic cells: a mechanism of action for cancer immunotherapy. <i>Cancer Immunol Immunther</i> , 2012, Vol.61, no 4, pp. 535-47. | | 10.1007/s00262-011-1121-4 |
| 65. | Frascoli M., Ferraj E., Miu B., Malin J., Spidale N.A., Cowan J., Shissler S.C., Brink R., Xu Y., Cyster J.G., Bhandoola A., Kang J., Rebaldi A. Skin gammadelta T cell inflammatory responses are hardwired in the thymus by oxysterol sensing via GPR183 and calibrated by dietary cholesterol. <i>Immunity</i> , 2023, Vol.56, no 3, pp. 562-575 e6. | | 10.1016/j.jimmuni.2023.01.025 |
| 66. | Fuertes M.B., Domaica C.I., Zwirner N.W. Leveraging NKG2D Ligands in Immuno-Oncology. <i>Front Immunol</i> , 2021, Vol.12, no, pp. 713158. | | 10.3389/fimmu.2021.713158 |
| 67. | Ganapathy T., Radhakrishnan R., Sakshi S., Martin S. CAR gammadelta T cells for cancer immunotherapy. Is the field more yellow than green? <i>Cancer Immunol Immunother</i> , 2023, Vol.72, no 2, pp. 277-286. | | 10.1007/s00262-022-03260-y |
| 68. | Gaur P., Misra R., Aggarwal A. Natural killer cell and gamma delta T cell alterations in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. <i>Clin Immunol</i> , 2015, Vol.161, no 2, pp. 163-9. | | 10.1016/j.clim.2015.07.012 |

| | | | |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 69. | Gertner-Dardenne J., Fauriat C., Orlanducci F., Thibult M.L., Pastor S., Fitzgibbon J., Bouabdallah R., Xerri L., Olive D. The co-receptor BTLA negatively regulates human Vgamma9Vdelta2 T-cell proliferation: a potential way of immune escape for lymphoma cells. <i>Blood</i> , 2013, Vol.122, no 6, pp. 922-31. | | 10.1182/blood-2012-11-464685 |
| 70. | Girard P., Charles J., Cluzel C., Degeorges E., Manches O., Plumas J., De Fraipont F., Leccia M.T., Mouret S., Chaperot L., Aspord C. The features of circulating and tumor-infiltrating gammadelta T cells in melanoma patients display critical perturbations with prognostic impact on clinical outcome. <i>Oncoimmunology</i> , 2019, Vol.8, no 8, pp. 1601483. | | 10.1080/2162402X.2019.1601483 |
| 71. | Glatzel A., Wesch D., Schiemann F., Brandt E., Janssen O., Kabelitz D. Patterns of chemokine receptor expression on peripheral blood gamma delta T lymphocytes: strong expression of CCR5 is a selective feature of V delta 2/V gamma 9 gamma delta T cells. <i>J Immunol</i> , 2002, Vol.168, no 10, pp. 4920-9. | | 10.4049/jimmunol.168.10.4920 |
| 72. | Godfrey D.I., Uldrich A.P., McCluskey J., Rossjohn J., Moody D.B. The burgeoning family of unconventional T cells. <i>Nat Immunol</i> , 2015, Vol.16, no 11, pp. 1114-23. | | 10.1038/ni.3298 |

| | | | |
|-----|--|--|---------------------------------|
| 73. | Gogoi D., Dar A.A., Chiplunkar S.V. Involvement of Notch in activation and effector functions of gammadelta T cells. <i>J Immunol</i> , 2014, Vol.192, no 5, pp. 2054-62. | | 10.4049/jimmunol.1300369 |
| 74. | Goyal A., O'Leary D., Duncan L.M. The significance of epidermal involvement in primary cutaneous gamma/delta (gammadelta) T-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. <i>J Cutan Pathol</i> , 2021, Vol.48, no 12, pp. 1449-1454. | | 10.1111/cup.14082 |
| 75. | Groh V., Rhinehart R., Sechrist H., Bauer S., Grabstein K.H., Spies T. Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 1999, Vol.96, no 12, pp. 6879-84. | | 10.1073/pnas.96.12.6879 |
| 76. | Guo Y., Ziegler H.K., Safley S.A., Niesel D.W., Vaidya S., Klimpel G.R. Human T-cell recognition of <i>Listeria monocytogenes</i> : recognition of listeriolysin O by TcR alpha beta + and TcR gamma delta + T cells. <i>Infect Immun</i> , 1995, Vol.63, no 6, pp. 2288-94. | | 10.1128/iai.63.6.2288-2294.1995 |
| 77. | Hamada S., Umemura M., Shiono T., Tanaka K., Yahagi A., Begum M.D., Oshiro K., Okamoto Y., Watanabe H., Kawakami K., Roark C., Born W.K., O'Brien R., Ikuta K., Ishikawa H., Nakae S., Iwakura Y., Ohta T., Matsuzaki G. IL-17A produced by gammadelta T cells plays a critical role in innate immunity against listeria | | 10.4049/jimmunol.181.5.3456 |

| | | | |
|-----|--|--|----------------------------------|
| | monocytogenes infection in the liver. J Immunol, 2008, Vol.181, no 5, pp. 3456-63. | | |
| 78. | Harly C., Peigne C.M.,Scotet E. Molecules and Mechanisms Implicated in the Peculiar Antigenic Activation Process of Human Vgamma9Vdelta2 T Cells. Front Immunol, 2014, Vol.5, no, pp. 657. | | 10.3389/fimmu.2014.00657 |
| 79. | Hayday A.C. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. Annu Rev Immunol, 2000, Vol.18, no, pp. 975-1026. | | 10.1146/annurev.immunol.18.1.975 |
| 80. | Hilligan K.L.,Ronchese F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4+ T helper cell responses. Cellular & Molecular Immunology, 2020, Vol.17, no 6, pp. 587-599. | | 10.1038/s41423-020-0465-0 |
| 81. | Himoudi N., Morgenstern D.A., Yan M., Vernay B., Saraiva L., Wu Y., Cohen C.J., Gustafsson K.,Anderson J. Human gammadelta T lymphocytes are licensed for professional antigen presentation by interaction with opsonized target cells. J Immunol, 2012, Vol.188, no 4, pp. 1708-16. | | 10.4049/jimmunol.1102654 |
| 82. | Holoshitz J., Vila L.M., Keroack B.J., McKinley D.R.,Bayne N.K. Dual antigenic recognition by cloned human gamma delta T cells. J Clin Invest, 1992, Vol.89, no 1, pp. 308-14. | | 10.1172/JCI115577 |

| | | | |
|-----|--|--|-------------------------------|
| 83. | Hosokawa H., Rothenberg E.V. How transcription factors drive choice of the T cell fate. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2021, Vol.21, no 3, pp. 162-176. | | 10.1038/s41577-020-00426-6 |
| 84. | Hu G., Wu P., Cheng P., Zhang Z., Wang Z., Yu X., Shao X., Wu D., Ye J., Zhang T., Wang X., Qiu F., Yan J., Huang J. Tumor-infiltrating CD39(+)gammadeltaTregs are novel immunosuppressive T cells in human colorectal cancer. <i>Oncoimmunology</i> , 2017, Vol.6, no 2, pp. e1277305. | | 10.1080/2162402X.2016.1277305 |
| 85. | Hu W., Shang R., Yang J., Chen C., Liu Z., Liang G., He W., Luo G. Skin gammadelta T Cells and Their Function in Wound Healing. <i>Front Immunol</i> , 2022, Vol.13, no, pp. 875076. | | 10.3389/fimmu.2022.875076 |
| 86. | Huang C., Zeng Y., Tu W. The role of gammadelta-T cells during human pregnancy. <i>Am J Reprod Immunol</i> , 2017, Vol.78, no 2. | | 10.1111/aji.12713 |
| 87. | Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S., Vandemeulebroecke M., Reinisch W., Higgins P.D., Wehkamp J., Feagan B.G., Yao M.D., Karczewski M., Karczewski J., Pezous N., Bek S., Bruin G., Mellgard B., Berger C., Londei M., Bertolino A.P., Tougas G., Travis S.P., Secukinumab in Crohn's Disease Study G. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind | | 10.1136/gutjnl-2011-301668 |

| | | | |
|-----|---|--|------------------------------|
| | placebo-controlled trial. Gut, 2012, Vol.61, no 12, pp. 1693-700. | | |
| 88. | Hwang H.J., Lee J.J., Kang S.H., Suh J.K., Choi E.S., Jang S., Hwang S.H., Koh K.N., Im H.J., Kim N. The BTLA and PD-1 signaling pathways independently regulate the proliferation and cytotoxicity of human peripheral blood gammadelta T cells. Immun Inflamm Dis, 2021, Vol.9, no 1, pp. 274-287. | | 10.1002/iid3.390 |
| 89. | Iwasaki M., Tanaka Y., Kobayashi H., Murata-Hirai K., Miyabe H., Sugie T., Toi M., Minato N. Expression and function of PD-1 in human gammadelta T cells that recognize phosphoantigens. Eur J Immunol, 2011, Vol.41, no 2, pp. 345-55. | | 10.1002/eji.201040959 |
| 90. | Jalali S., Stankovic S., Westall G.P., Reading P.C., Sullivan L.C., Brooks A.G. Examining the impact of immunosuppressive drugs on antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of human peripheral blood natural killer (NK) cells and gamma delta (gammadelta) T cells. Transpl Immunol, 2024, Vol.82, no, pp. 101962. | | 10.1016/j.trim.2023.101962 |
| 91. | Jensen K.D., Su X., Shin S., Li L., Youssef S., Yamasaki S., Steinman L., Saito T., Locksley R.M., Davis M.M., Baumgarth N., Chien Y.H. Thymic selection determines gammadelta T cell effector fate: antigen-naive cells make interleukin-17 and antigen-experienced cells make | | 10.1016/j.immuni.2008.04.022 |

| | | | |
|-----|---|--|----------------------------|
| | interferon gamma. <i>Immunity</i> , 2008, Vol.29, no 1, pp. 90-100. | | |
| 92. | Jia Z., Ren Z., Ye D., Li J., Xu Y., Liu H., Meng Z., Yang C., Chen X., Mao X., Luo X., Yang Z., Ma L., Deng A., Li Y., Han B., Wei J., Huang C., Xiang Z., Chen G., Li P., Ouyang J., Chen P., Luo O.J., Gao Y., Yin Z. Immune-Ageing Evaluation of Peripheral T and NK Lymphocyte Subsets in Chinese Healthy Adults. <i>Phenomics</i> , 2023, Vol.3, no 4, pp. 360-374. | | 10.1007/s43657-023-00106-0 |
| 93. | Jin C., Lagoudas G.K., Zhao C., Bullman S., Bhutkar A., Hu B., Ameh S., Sandel D., Liang X.S., Mazzilli S., Whary M.T., Meyerson M., Germain R., Blainey P.C., Fox J.G., Jacks T. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via gammadelta T Cells. <i>Cell</i> , 2019, Vol.176, no 5, pp. 998-1013 e16. | | 10.1016/j.cell.2018.12.040 |
| 94. | Jin Y., Xia M., Sun A., Saylor C.M., Xiong N. CCR10 is important for the development of skin-specific gammadeltaT cells by regulating their migration and location. <i>J Immunol</i> , 2010, Vol.185, no 10, pp. 5723-31. | | 10.4049/jimmunol.1001612 |
| 95. | Kabelitz D., Serrano R., Kouakanou L., Peters C., Kalyan S. Cancer immunotherapy with gammadelta T cells: many paths ahead of us. <i>Cell Mol Immunol</i> , 2020, Vol.17, no 9, pp. 925-939. | | 10.1038/s41423-020-0504-x |

| | | | |
|------|---|--|---------------------------------------|
| 96. | Kabelitz D.,Wesch D. Features and functions of gamma delta T lymphocytes: focus on chemokines and their receptors. Crit Rev Immunol, 2003, Vol.23, no 5-6, pp. 339-70. | | 10.1615/critrevimmunol.v23.i5 6.10 |
| 97. | Kallemeijn M.J., Kavelaars F.G., van der Klift M.Y., Wolvers-Tettero I.L.M., Valk P.J.M., van Dongen J.J.M.,Langerak A.W. Next-Generation Sequencing Analysis of the Human TCRgammadelta+ T-Cell Repertoire Reveals Shifts in Vgamma- and Vdelta-Usage in Memory Populations upon Aging. Front Immunol, 2018, Vol.9, no, pp. 448. | | 10.3389/fimmu.2018.00448 |
| 98. | Kaminski H., Marseres G., Cosentino A., Guerville F., Pitard V., Fournie J.J., Merville P., Dechanet-Merville J.,Couzi L. Understanding human gammadelta T cell biology toward a better management of cytomegalovirus infection. Immunol Rev, 2020, Vol.298, no 1, pp. 264-288. | | 10.1111/imr.12922 |
| 99. | Kapp J.A., Kapp L.M., McKenna K.C.,Lake J.P. gammadelta T-cell clones from intestinal intraepithelial lymphocytes inhibit development of CTL responses ex vivo. Immunology, 2004, Vol.111, no 2, pp. 155-64. | | 10.1111/j.0019-2805.2003.01793.x |
| 100. | Karunakaran M.M., Willcox C.R., Salim M., Paletta D., Fichtner A.S., Noll A., Starick L., Nohren A., Begley C.R., Berwick K.A., Chaleil R.A.G., Pitard V., Dechanet-Merville J., Bates P.A., Kimmel B., Knowles | | 10.1016/j.immuni.2020.02.014 |

| | | | |
|------|---|--|-------------------------------|
| | T.J., Kunzmann V., Walter L., Jeeves M., Mohammed F., Willcox B.E., Herrmann T. Butyrophilin-2A1 Directly Binds Germline-Encoded Regions of the Vgamma9Vdelta2 TCR and Is Essential for Phosphoantigen Sensing. <i>Immunity</i> , 2020, Vol.52, no 3, pp. 487-498 e6. | | |
| 101. | Karunathilaka A., Halstrom S., Price P., Holt M., Lutzky V.P., Doolan D.L., Kupz A., Bell S.C., Thomson R.M., Miles J.J., Ratnatunga C.N. CD161 expression defines new human gammadelta T cell subsets. <i>Immun Ageing</i> , 2022, Vol.19, no 1, pp. 11. | | 10.1186/s12979-022-00269-w |
| 102. | Ke Y., Kapp L.M., Kapp J.A. Inhibition of tumor rejection by gammadelta T cells and IL-10. <i>Cell Immunol</i> , 2003, Vol.221, no 2, pp. 107-14. | | 10.1016/s0008-8749(03)00066-2 |
| 103. | Kenna T., Golden-Mason L., Norris S., Hegarty J.E., O'Farrelly C., Doherty D.G. Distinct subpopulations of gamma delta T cells are present in normal and tumor-bearing human liver. <i>Clin Immunol</i> , 2004, Vol.113, no 1, pp. 56-63. | | 10.1016/j.clim.2004.05.003 |
| 104. | Khairallah C., Dechanet-Merville J., Capone M. gammadelta T Cell-Mediated Immunity to Cytomegalovirus Infection. <i>Front Immunol</i> , 2017, Vol.8, no, pp. 105. | | 10.3389/fimmu.2017.00105 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------------|
| 105. | Kerkels G.J.J., Scheper W., Meringa A.D., Johanna I., Beringer D.X., Janssen A., Schiffler M., Aarts-Riemens T., Kramer L., Straetemans T., Heijhuurs S., Leusen J.H.W., San Jose E., Fuchs K., Griffioen M., Falkenburg J.H., Bongiovanni L., de Bruin A., Vargas-Diaz D., Altelaar M., Heck A.J.R., Shultz L.D., Ishikawa F., Nishimura M.I., Sebestyen Z., Kuball J. Identification of a tumor-specific allo-HLA-restricted gammadeltaTCR. Blood Adv, 2019, Vol.3, no 19, pp. 2870-2882. | | 10.1182/bloodadvances.2019032409 |
| 106. | Kim M., Kim H., Han M., Hwang H.J., Kim H., Im H.J., Kim N., Koh K.N. Characteristics of Human Peripheral Blood gammadelta T Cells Expanded With Zoledronate. Anticancer Res, 2021, Vol.41, no 12, pp. 6031-6038. | | 10.21873/anticanres.15422 |
| 107. | Kjer-Nielsen L., Patel O., Corbett A.J., Le Nours J., Meehan B., Liu L., Bhatti M., Chen Z., Kostenko L., Reantragoon R., Williamson N.A., Purcell A.W., Dudek N.L., McConville M.J., O'Hair R.A., Khairallah G.N., Godfrey D.I., Fairlie D.P., Rossjohn J., McCluskey J. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells. Nature, 2012, Vol.491, no 7426, pp. 717-23. | | 10.1038/nature11605 |
| 108. | Kong Y., Cao W., Xi X., Ma C., Cui L., He W. The NKG2D ligand ULBP4 binds to TCRgamma9/delta2 and induces cytotoxicity to tumor cells through both TCRgammadelta and NKG2D. Blood, 2009, Vol.114, no 2, pp. 310-7. | | 10.1182/blood-2008-12-196287 |

| | | | |
|------|--|--|----------------------------|
| 109. | Kornberg A., Botella T., Moon C.S., Rao S., Gelbs J., Cheng L., Miller J., Bacarella A.M., Garcia-Vilas J.A., Vargas J., Yu X., Krupska I., Bush E., Garcia-Carrasquillo R., Lebwohl B., Krishnareddy S., Lewis S., Green P.H.R., Bhagat G., Yan K.S., Han A. Gluten induces rapid reprogramming of natural memory alphabeta and gammadelta intraepithelial T cells to induce cytotoxicity in celiac disease. <i>Sci Immunol</i> , 2023, Vol.8, no 85, pp. eadf4312. | | 10.1126/sciimmunol.adf4312 |
| 110. | Kouakanou L., Peters C., Sun Q., Floess S., Bhat J., Huehn J., Kabelitz D. Vitamin C supports conversion of human gammadelta T cells into FOXP3-expressing regulatory cells by epigenetic regulation. <i>Sci Rep</i> , 2020, Vol.10, no 1, pp. 6550. | | 10.1038/s41598-020-63572-w |
| 111. | Kozbor D., Trinchieri G., Monos D.S., Isobe M., Russo G., Haney J.A., Zmijewski C., Croce C.M. Human TCR-gamma+/delta+, CD8+ T lymphocytes recognize tetanus toxoid in an MHC-restricted fashion. <i>J Exp Med</i> , 1989, Vol.169, no 5, pp. 1847-51. | | 10.1084/jem.169.5.1847 |
| 112. | Kulicke C., Karamooz E., Lewinsohn D., Harriff M. Covering All the Bases: Complementary MR1 Antigen Presentation Pathways Sample Diverse Antigens and Intracellular Compartments. <i>Front Immunol</i> , 2020, Vol.11, no, pp. 2034. | | 10.3389/fimmu.2020.02034 |

| | | | |
|------|--|--|------------------------------------|
| 113. | Lafont V., Sanchez F., Laprevotte E., Michaud H.A., Gros L., Eliaou J.F., Bonnefoy N. Plasticity of gammadelta T Cells: Impact on the Anti-Tumor Response. <i>Front Immunol</i> , 2014, Vol.5, no, pp. 622. | | 10.3389/fimmu.2014.00622 |
| 114. | Lagner U., Di Meglio P., Perera G.K., Hundhausen C., Lacy K.E., Ali N., Smith C.H., Hayday A.C., Nickoloff B.J., Nestle F.O. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vgamma9Vdelta2 T cell subset with a potential role in psoriasis. <i>J Immunol</i> , 2011, Vol.187, no 5, pp. 2783-93. | | 10.4049/jimmunol.1100804 |
| 115. | Lalaoui N., Morle A., Merino D., Jacquemin G., Iessi E., Morizot A., Shirley S., Robert B., Solary E., Garrido C., Micheau O. TRAIL-R4 promotes tumor growth and resistance to apoptosis in cervical carcinoma HeLa cells through AKT. <i>PLoS One</i> , 2011, Vol.6, no 5, pp. e19679. | | 10.1371/journal.pone.0019679 |
| 116. | Lamour A., Jouen-Beades F., Lees O., Gilbert D., Le Loet X., Tron F. Analysis of T cell receptors in rheumatoid arthritis: the increased expression of HLA-DR antigen on circulating gamma delta+ T cells is correlated with disease activity. <i>Clin Exp Immunol</i> , 1992, Vol.89, no 2, pp. 217-22. | | 10.1111/j.1365-2249.1992.tb06935.x |
| 117. | Lanca T., Costa M.F., Goncalves-Sousa N., Rei M., Grosso A.R., Penido C., Silva-Santos B. Protective role of the inflammatory CCR2/CCL2 chemokine pathway through recruitment of type 1 cytotoxic gammadelta T | | 10.4049/jimmunol.1300434 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| | lymphocytes to tumor beds. J Immunol, 2013, Vol.190, no 12, pp. 6673-80. | | |
| 118. | Le Floch A.C., Rouviere M.S., Salem N., Ben Amara A., Orlanducci F., Vey N., Gorvel L., Chretien A.S., Olive D. Prognostic Immune Effector Signature in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Is Dominated by gammadelta T Cells. Cells, 2023, Vol.12, no 13. | | 10.3390/cells12131693 |
| 119. | Lee D., Dunn Z.S., Guo W., Rosenthal C.J., Penn N.E., Yu Y., Zhou K., Li Z., Ma F., Li M., Song T.C., Cen X., Li Y.R., Zhou J.J., Pellegrini M., Wang P., Yang L. Unlocking the potential of allogeneic Vdelta2 T cells for ovarian cancer therapy through CD16 biomarker selection and CAR/IL-15 engineering. Nat Commun, 2023, Vol.14, no 1, pp. 6942. | | 10.1038/s41467-023-42619-2 |
| 120. | Lee D., Rosenthal C.J., Penn N.E., Dunn Z.S., Zhou Y., Yang L. Human gammadelta T Cell Subsets and Their Clinical Applications for Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel), 2022, Vol.14, no 12. | | 10.3390/cancers14123005 |
| 121. | Lee J.S., Tato C.M., Joyce-Shaikh B., Gulen M.F., Cayatte C., Chen Y., Blumenschein W.M., Judo M., Ayanoglu G., McClanahan T.K., Li X., Cua D.J. Interleukin-23-Independent IL-17 Production Regulates Intestinal Epithelial Permeability. Immunity, 2015, Vol.43, no 4, pp. 727-38. | | 10.1016/j.jimmuni.2015.09.003 |

| | | | |
|------|---|--|-----------------------------|
| 122. | Lee M., Lee E., Han S.K., Choi Y.H., Kwon D.I., Choi H., Lee K., Park E.S., Rha M.S., Joo D.J., Shin E.C., Kim S., Kim J.K., Lee Y.J. Single-cell RNA sequencing identifies shared differentiation paths of mouse thymic innate T cells. <i>Nat Commun</i> , 2020, Vol.11, no 1, pp. 4367. | | 10.1038/s41467-020-18155-8 |
| 123. | Leon-Lara X., Yang T., Fichtner A.S., Bruni E., von Kaisenberg C., Eiz-Vesper B., Dodoo D., Adu B., Ravens S. Evidence for an Adult-Like Type 1-Immunity Phenotype of Vdelta1, Vdelta2 and Vdelta3 T Cells in Ghanaian Children With Repeated Exposure to Malaria. <i>Front Immunol</i> , 2022, Vol.13, no, pp. 807765. | | 10.3389/fimmu.2022.807765 |
| 124. | Lepore M., Kalinichenko A., Calogero S., Kumar P., Paleja B., Schmaler M., Narang V., Zolezzi F., Poidinger M., Mori L., De Libero G. Functionally diverse human T cells recognize non-microbial antigens presented by MR1. <i>eLife</i> , 2017, Vol.6, no. | | 10.7554/eLife.24476 |
| 125. | Lesport E., Baudhuin J., Sousa S., LeMaoult J., Zamborlini A., Rouas-Freiss N., Carosella E.D., Favier B. Inhibition of human gamma delta [corrected] T-cell antitumoral activity through HLA-G: implications for immunotherapy of cancer. <i>Cell Mol Life Sci</i> , 2011, Vol.68, no 20, pp. 3385-99. | | 10.1007/s00018-011-0632-7 |
| 126. | Li X., Lu H., Gu Y., Zhang X., Zhang G., Shi T., Chen W. Tim-3 suppresses the killing effect of | | 10.1016/j.yexcr.2019.111719 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| | Vgamma9Vdelta2 T cells on colon cancer cells by reducing perforin and granzyme B expression. Exp Cell Res, 2020, Vol.386, no 1, pp. 111719. | | |
| 127. | Li Y., Jiang S., Li J., Yin M., Yan F., Chen Y., Chen Y., Wu T., Cheng M., He Y., Liang H., Yu H., Qiao Q., Guo Z., Xu Y., Zhang Y., Xiang Z., Yin Z. Phenotypic Changes of Peripheral gammadelta T Cell and Its Subsets in Patients With Coronary Artery Disease. Front Immunol, 2022, Vol.13, no, pp. 900334. | | 10.3389/fimmu.2022.900334 |
| 128. | Libera J., Wittner M., Kantowski M., Woost R., Eberhard J.M., de Heer J., Reher D., Huber S., Haag F., Schulze Zur Wiesch J. Decreased Frequency of Intestinal CD39(+) gammadelta(+) T Cells With Tissue-Resident Memory Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. Front Immunol, 2020, Vol.11, no, pp. 567472. | | 10.3389/fimmu.2020.567472 |
| 129. | Liu B., He X., Wang Y., Huang J.W., Zheng Y.B., Li Y., Lu L.G. Bibliometric Analysis of gammadelta T Cells as Immune Regulators in Cancer Prognosis. Front Immunol, 2022, Vol.13, no, pp. 874640. | | 10.3389/fimmu.2022.874640 |
| 130. | Liu J., Wu M., Yang Y., Wang Z., He S., Tian X., Wang H. gammadelta T cells and the PD-1/PD-L1 axis: a love-hate relationship in the tumor microenvironment. J Transl Med, 2024, Vol.22, no 1, pp. 553. | | 10.1186/s12967-024-05327-z |

| | | | |
|------|---|--|------------------------------|
| 131. | Lo Presti E., Dieli F., Fournie J.J., Meraviglia S. Deciphering human gammadelta T cell response in cancer: Lessons from tumor-infiltrating gammadelta T cells. <i>Immunol Rev</i> , 2020, Vol.298, no 1, pp. 153-164. | | 10.1111/imr.12904 |
| 132. | Lo Presti E., Dieli F., Meraviglia S. Tumor-Infiltrating gammadelta T Lymphocytes: Pathogenic Role, Clinical Significance, and Differential Programming in the Tumor Microenvironment. <i>Front Immunol</i> , 2014, Vol.5, no, pp. 607. | | 10.3389/fimmu.2014.00607 |
| 133. | Ma C., Zhang Q., Ye J., Wang F., Zhang Y., Wevers E., Schwartz T., Hunborg P., Varvares M.A., Hoft D.F., Hsueh E.C., Peng G. Tumor-infiltrating gammadelta T lymphocytes predict clinical outcome in human breast cancer. <i>J Immunol</i> , 2012, Vol.189, no 10, pp. 5029-36. | | 10.4049/jimmunol.1201892 |
| 134. | Mangan B.A., Dunne M.R., O'Reilly V.P., Dunne P.J., Exley M.A., O'Shea D., Scotet E., Hogan A.E., Doherty D.G. Cutting edge: CD1d restriction and Th1/Th2/Th17 cytokine secretion by human Vdelta3 T cells. <i>J Immunol</i> , 2013, Vol.191, no 1, pp. 30-4. | | 10.4049/jimmunol.1300121 |
| 135. | Maniar A., Zhang X., Lin W., Gastman B.R., Pauza C.D., Strome S.E., Chapoval A.I. Human gammadelta T lymphocytes induce robust NK cell-mediated antitumor cytotoxicity through CD137 engagement. <i>Blood</i> , 2010, Vol.116, no 10, pp. 1726-33. | | 10.1182/blood-2009-07-234211 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| 136. | Mao T.L., Miao C.H., Liao Y.J., Chen Y.J., Yeh C.Y., Liu C.L. Ex Vivo Expanded Human Vgamma9Vdelta2 T-Cells Can Suppress Epithelial Ovarian Cancer Cell Growth. <i>Int J Mol Sci</i> , 2019, Vol.20, no 5. | | 10.3390/ijms20051139 |
| 137. | Mao Y., Yin S., Zhang J., Hu Y., Huang B., Cui L., Kang N., He W. A new effect of IL-4 on human gammadelta T cells: promoting regulatory Vdelta1 T cells via IL-10 production and inhibiting function of Vdelta2 T cells. <i>Cell Mol Immunol</i> , 2016, Vol.13, no 2, pp. 217-28. | | 10.1038/cmi.2015.07 |
| 138. | Marlin R., Pappalardo A., Kaminski H., Willcox C.R., Pitard V., Netzer S., Khairallah C., Lomenech A.M., Harly C., Bonneville M., Moreau J.F., Scotet E., Willcox B.E., Faustin B., Dechanet-Merville J. Sensing of cell stress by human gammadelta TCR-dependent recognition of annexin A2. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2017, Vol.114, no 12, pp. 3163-3168. | | 10.1073/pnas.1621052114 |
| 139. | Martinet L., Jean C., Dietrich G., Fournie J.J., Poupot R. PGE2 inhibits natural killer and gamma delta T cell cytotoxicity triggered by NKR and TCR through a cAMP-mediated PKA type I-dependent signaling. <i>Biochem Pharmacol</i> , 2010, Vol.80, no 6, pp. 838-45. | | 10.1016/j.bcp.2010.05.002 |
| 140. | Matsuo Y., Tsujimura T., Drexler H.G. Proposal for the designation of the natural killer antigens-positive gammadelta T-cell subset as gammadelta NKT-cells: | | 10.1007/s13577-021-00531-1 |

| | | | |
|------|---|--|---|
| | nomenclature based on immunoprofile. Hum Cell, 2021, Vol.34, no 4, pp. 1278-1279. | | |
| 141. | McGinley A.M., Edwards S.C., Raverdeau M., Mills K.H.G. Th17 cells, gammadelta T cells and their interplay in EAE and multiple sclerosis. J Autoimmun, 2018 no. | | 10.1016/j.jaut.2018.01.001 |
| 142. | McKenzie D.R., Hart R., Bah N., Ushakov D.S., Munoz-Ruiz M., Feederle R., Hayday A.C. Normality sensing licenses local T cells for innate-like tissue surveillance. Nat Immunol, 2022, Vol.23, no 3, pp. 411-422. | | 10.1038/s41590-021-01124-8 |
| 143. | McVay L.D., Carding S.R. Extrathymic origin of human gamma delta T cells during fetal development. J Immunol, 1996, Vol.157, no 7, pp. 2873-82. | | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8816392/ |
| 144. | McVay L.D., Carding S.R. Generation of human gammadelta T-cell repertoires. Crit Rev Immunol, 1999, Vol.19, no 5-6, pp. 431-60. | | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10647745/ |
| 145. | McVay L.D., Jaswal S.S., Kennedy C., Hayday A., Carding S.R. The generation of human gammadelta T cell repertoires during fetal development. J Immunol, 1998, Vol.160, no 12, pp. 5851-60. | | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9637496/ |
| 146. | Melandri D., Zlatareva I., Chaleil R.A.G., Dart R.J., Chancellor A., Nussbaumer O., Polyakova O., Roberts N.A., Wesch D., Kabelitz D., Irving P.M., John S., | | 10.1038/s41590-018-0253-5 |

| | | | |
|------|---|--|-------------------------------|
| | Mansour S., Bates P.A., Vantourout P., Hayday A.C. The gammadeltaTCR combines innate immunity with adaptive immunity by utilizing spatially distinct regions for agonist selection and antigen responsiveness. <i>Nat Immunol</i> , 2018, Vol.19, no 12, pp. 1352-1365. | | |
| 147. | Mensurado S., Blanco-Dominguez R., Silva-Santos B. The emerging roles of gammadelta T cells in cancer immunotherapy. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> , 2023, Vol.20, no 3, pp. 178-191. | | 10.1038/s41571-022-00722-1 |
| 148. | Mensurado S., Silva-Santos B. Battle of the gammadelta T cell subsets in the gut. <i>Trends Cancer</i> , 2022, Vol.8, no 11, pp. 881-883. | | 10.1016/j.trecan.2022.08.006 |
| 149. | Meraviglia S., Lo Presti E., Tosolini M., La Mendola C., Orlando V., Todaro M., Catalano V., Stassi G., Cicero G., Vieni S., Fournie J.J., Dieli F. Distinctive features of tumor-infiltrating gammadelta T lymphocytes in human colorectal cancer. <i>Oncoimmunology</i> , 2017, Vol.6, no 10, pp. e1347742. | | 10.1080/2162402X.2017.1347742 |
| 150. | Merino D., Lalaoui N., Morizot A., Schneider P., Solary E., Micheau O. Differential inhibition of TRAIL-mediated DR5-DISC formation by decoy receptors 1 and 2. <i>Mol Cell Biol</i> , 2006, Vol.26, no 19, pp. 7046-55. | | 10.1128/MCB.00520-06 |
| 151. | Meuter S., Eberl M., Moser B. Prolonged antigen survival and cytosolic export in cross-presenting human | | 10.1073/pnas.1002769107 |

| | | | |
|------|---|--|---------------------------------|
| | gammadelta T cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, Vol.107, no 19, pp. 8730-5. | | |
| 152. | Michel M.L., Pang D.J., Haque S.F., Potocnik A.J., Pennington D.J., Hayday A.C. Interleukin 7 (IL-7) selectively promotes mouse and human IL-17-producing gammadelta cells. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, Vol.109, no 43, pp. 17549-54. | | 10.1073/pnas.1204327109 |
| 153. | Mikulak J., Oriolo F., Bruni E., Roberto A., Colombo F.S., Villa A., Bosticardo M., Bortolomai I., Lo Presti E., Meraviglia S., Dieli F., Vetrano S., Danese S., Della Bella S., Carvello M.M., Sacchi M., Cugini G., Colombo G., Klinger M., Spaggiari P., Roncalli M., Prinz I., Ravens S., di Lorenzo B., Marcenaro E., Silva-Santos B., Spinelli A., Mavilio D. NKp46-expressing human gut-resident intraepithelial Vdelta1 T cell subpopulation exhibits high antitumor activity against colorectal cancer. JCI Insight, 2019, Vol.4, no 24. | | 10.1172/jci.insight.125884 |
| 154. | Mo W.X., Yin S.S., Chen H., Zhou C., Zhou J.X., Zhao L.D., Fei Y.Y., Yang H.X., Guo J.B., Mao Y.J., Huang L.F., Zheng W.J., Zhang W., Zhang J.M., He W., Zhang X. Chemotaxis of Vdelta2 T cells to the joints contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2017, Vol.76, no 12, pp. 2075-2084. | | 10.1136/annrheumdis-2016-211069 |
| 155. | Moens E., Brouwer M., Dimova T., Goldman M., Willemse F., Vermijlen D. IL-23R and TCR signaling | | 10.1189/jlb.0910501 |

| | | | |
|------|--|--|---------------------------|
| | drives the generation of neonatal Vgamma9Vdelta2 T cells expressing high levels of cytotoxic mediators and producing IFN-gamma and IL-17. <i>J Leukoc Biol</i> , 2011, Vol.89, no 5, pp. 743-52. | | |
| 156. | Montaldo E., Del Zotto G., Della Chiesa M., Mingari M.C., Moretta A., De Maria A., Moretta L. Human NK cell receptors/markers: a tool to analyze NK cell development, subsets and function. <i>Cytometry A</i> , 2013, Vol.83, no 8, pp. 702-13. | | 10.1002/cyto.a.22302 |
| 157. | Mou W., Han W., Ma X., Wang X., Qin H., Zhao W., Ren X., Chen X., Yang W., Cheng H., Wang X., Zhang H., Ni X., Wang H., Gui J. gammadeltaTFH cells promote B cell maturation and antibody production in neuroblastoma. <i>BMC Immunol</i> , 2017, Vol.18, no 1, pp. 36. | | 10.1186/s12865-017-0216-x |
| 158. | Munoz-Ruiz M., Ribot J.C., Grosso A.R., Goncalves-Sousa N., Pamplona A., Pennington D.J., Regueiro J.R., Fernandez-Malave E., Silva-Santos B. TCR signal strength controls thymic differentiation of discrete proinflammatory gammadelta T cell subsets. <i>Nat Immunol</i> , 2016, Vol.17, no 6, pp. 721-727. | | 10.1038/ni.3424 |
| 159. | Munoz-Ruiz M., Sumaria N., Pennington D.J., Silva-Santos B. Thymic Determinants of gammadelta T Cell Differentiation. <i>Trends Immunol</i> , 2017, Vol.38, no 5, pp. 336-344. | | 10.1016/j.it.2017.01.007 |

| | | | |
|------|---|--|---------------------------|
| 160. | Murray S.A., Mohar I., Miller J.L., Brempelis K.J., Vaughan A.M., Kappe S.H., Crispe I.N. CD40 is required for protective immunity against liver stage Plasmodium infection. <i>J Immunol</i> , 2015, Vol.194, no 5, pp. 2268-79. | | 10.4049/jimmunol.1401724 |
| 161. | Ness-Schwickerath K.J., Jin C., Morita C.T. Cytokine requirements for the differentiation and expansion of IL-17A- and IL-22-producing human Vgamma2Vdelta2 T cells. <i>J Immunol</i> , 2010, Vol.184, no 12, pp. 7268-80. | | 10.4049/jimmunol.1000600 |
| 162. | Neumann S., Hasenauer J., Pollak N., Scheurich P. Dominant negative effects of tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptor 4 on TRAIL receptor 1 signaling by formation of heteromeric complexes. <i>J Biol Chem</i> , 2014, Vol.289, no 23, pp. 16576-87. | | 10.1074/jbc.M114.559468 |
| 163. | Ni C., Fang Q.Q., Chen W.Z., Jiang J.X., Jiang Z., Ye J., Zhang T., Yang L., Meng F.B., Xia W.J., Zhong M., Huang J. Breast cancer-derived exosomes transmit lncRNA SNHG16 to induce CD73+gammadelta1 Treg cells. <i>Signal Transduct Target Ther</i> , 2020, Vol.5, no 1, pp. 41. | | 10.1038/s41392-020-0129-7 |
| 164. | Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. <i>Front Immunol</i> , 2013, Vol.4, no, pp. 422. | | 10.3389/fimmu.2013.00422 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| 165. | Nielsen M.M., Witherden D.A., Havran W.L. gamma delta T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2017, Vol.17, no 12, pp. 733-745. | | 10.1038/nri.2017.101 |
| 166. | Ning Z., Liu K., Xiong H. Roles of BTLA in Immunity and Immune Disorders. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2021, Vol.12, no. | | 10.3389/fimmu.2021.654960 |
| 167. | Nowak I., Wilczynska K., Wilczynski J.R., Malinowski A., Radwan P., Radwan M., Kusnierzyczak P. KIR, LILRB and their Ligands' Genes as Potential Biomarkers in Recurrent Implantation Failure. <i>Arch Immunol Ther Exp (Warsz)</i> , 2017, Vol.65, no 5, pp. 391-399. | | 10.1007/s00005-017-0474-6 |
| 168. | Oberg H.H., Wesch D., Kalyan S., Kabelitz D. Regulatory Interactions Between Neutrophils, Tumor Cells and T Cells. <i>Front Immunol</i> , 2019, Vol.10, no, pp. 1690. | | 10.3389/fimmu.2019.01690 |
| 169. | Otano I., Azpilikueta A., Glez-Vaz J., Alvarez M., Medina-Echeverz J., Cortés-Domínguez I., Ortiz-de-Solorzano C., Ellmark P., Fritzell S., Hernandez-Hoyos G., Nelson M.H., Ochoa M.C., Bolaños E., Cuculescu D., Jaúregui P., Sanchez-Gregorio S., Etxeberria I., Rodriguez-Ruiz M.E., Sanmamed M.F., Teijeira Á., Berraondo P., Melero I. CD137 (4-1BB) costimulation of CD8+ T cells is more potent when provided in cis than | | 10.1038/s41467-021-27613-w |

| | | | |
|------|---|--|------------------------------|
| | in trans with respect to CD3-TCR stimulation. Nature Communications, 2021, Vol.12, no 1. | | |
| 170. | Ou L., Wang H., Huang H., Zhou Z., Lin Q., Guo Y., Mitchell T., Huang A.C., Karakousis G., Schuchter L., Amaravadi R., Guo W., Salvino J., Herlyn M., Xu X. Preclinical platforms to study therapeutic efficacy of human gammadelta T cells. Clin Transl Med, 2022, Vol.12, no 6, pp. e814. | | 10.1002/ctm2.814 |
| 171. | Palakodeti A., Sandstrom A., Sundaresan L., Harly C., Nedellec S., Olive D., Scotet E., Bonneville M., Adams E.J. The molecular basis for modulation of human Vgamma9Vdelta2 T cell responses by CD277/butyrophilin-3 (BTN3A)-specific antibodies. J Biol Chem, 2012, Vol.287, no 39, pp. 32780-90. | | 10.1074/jbc.M112.384354 |
| 172. | Pan G., Ni J., Wei Y.F., Yu G., Gentz R., Dixit V.M. An antagonist decoy receptor and a death domain-containing receptor for TRAIL. Science, 1997, Vol.277, no 5327, pp. 815-8. | | 10.1126/science.277.5327.815 |
| 173. | Papotto P.H., Reinhardt A., Prinz I., Silva-Santos B. Innately versatile: gammadelta17 T cells in inflammatory and autoimmune diseases. J Autoimmun, 2018, Vol.87, no, pp. 26-37. | | 10.1016/j.jaut.2017.11.006 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| 174. | Papotto P.H., Ribot J.C.,Silva-Santos B. IL-17(+) gammadelta T cells as kick-starters of inflammation. Nat Immunol, 2017, Vol.18, no 6, pp. 604-611. | | 10.1038/ni.3726 |
| 175. | Park J.H.,Lee H.K. Function of gammadelta T cells in tumor immunology and their application to cancer therapy. Exp Mol Med, 2021, Vol.53, no 3, pp. 318-327. | | 10.1038/s12276-021-00576-0 |
| 176. | Patil R.S., Shah S.U., Shrikhande S.V., Goel M., Dikshit R.P.,Chiplunkar S.V. IL17 producing gammadeltaT cells induce angiogenesis and are associated with poor survival in gallbladder cancer patients. Int J Cancer, 2016, Vol.139, no 4, pp. 869-81. | | 10.1002/ijc.30134 |
| 177. | Patin E.C., Soulard D., Fleury S., Hassane M., Dombrowicz D., Faveeuw C., Trottein F.,Paget C. Type I IFN Receptor Signaling Controls IL7-Dependent Accumulation and Activity of Protumoral IL17A-Producing gammadeltaT Cells in Breast Cancer. Cancer Res, 2018, Vol.78, no 1, pp. 195-204. | | 10.1158/0008-5472.CAN-17-1416 |
| 178. | Paul S.,Lal G. Regulatory and effector functions of gamma-delta (gammadelta) T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer. Int J Cancer, 2016, Vol.139, no 5, pp. 976-85. | | 10.1002/ijc.30109 |
| 179. | Pellicci D.G., Koay H.F.,Berzins S.P. Thymic development of unconventional T cells: how NKT cells, | | 10.1038/s41577-020-0345-y |

| | | | |
|------|--|--|----------------------------|
| | MAIT cells and gammadelta T cells emerge. Nat Rev Immunol, 2020, Vol.20, no 12, pp. 756-770. | | |
| 180. | Peters C., Hasler R., Wesch D., Kabelitz D. Human V δ 2 T cells are a major source of interleukin-9. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, Vol.113, no 44, pp. 12520-12525. | | 10.1073/pnas.1607136113 |
| 181. | Peters C., Kabelitz D., Wesch D. Regulatory functions of gammadelta T cells. Cell Mol Life Sci, 2018, Vol.75, no 12, pp. 2125-2135. | | 10.1007/s00018-018-2788-x |
| 182. | Peters C., Oberg H.H., Kabelitz D., Wesch D. Phenotype and regulation of immunosuppressive V δ 2-expressing gammadelta T cells. Cell Mol Life Sci, 2014, Vol.71, no 10, pp. 1943-60. | | 10.1007/s00018-013-1467-1 |
| 183. | Poggi A., Carosio R., Fenoglio D., Brenci S., Murdaca G., Setti M., Indiveri F., Scabini S., Ferrero E., Zocchi M.R. Migration of V delta 1 and V delta 2 T cells in response to CXCR3 and CXCR4 ligands in healthy donors and HIV-1-infected patients: competition by HIV-1 Tat. Blood, 2004, Vol.103, no 6, pp. 2205-13. | | 10.1182/blood-2003-08-2928 |
| 184. | Poggi A., Contini P., Catellani S., Setti M., Murdaca G., Zocchi M.R. Regulation of gammadelta T cell survival by soluble HLA-I: involvement of CD8 and | | 10.1002/eji.200526177 |

| | | | |
|------|--|--|---------------------------------------|
| | activating killer Ig-like receptors. Eur J Immunol, 2005, Vol.35, no 9, pp. 2670-8. | | |
| 185. | Polgar B., Barakonyi A., Xynos I.,Szekeres-Bartho J. The role of gamma/delta T cell receptor positive cells in pregnancy. Am J Reprod Immunol, 1999, Vol.41, no 4, pp. 239-44. | | 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00433.x |
| 186. | Poupot M., Pont F.,Fournie J.J. Profiling blood lymphocyte interactions with cancer cells uncovers the innate reactivity of human gamma delta T cells to anaplastic large cell lymphoma. J Immunol, 2005, Vol.174, no 3, pp. 1717-22. | | 10.4049/jimmunol.174.3.1717 |
| 187. | Qu G., Wang S., Zhou Z., Jiang D., Liao A.,Luo J. Comparing Mouse and Human Tissue-Resident gammadelta T Cells. Front Immunol, 2022, Vol.13, no, pp. 891687. | | 10.3389/fimmu.2022.891687 |
| 188. | Raulet D.H., Gasser S., Gowen B.G., Deng W.,Jung H. Regulation of ligands for the NKG2D activating receptor. Annu Rev Immunol, 2013, Vol.31, no, pp. 413-41. | | 10.1146/annurev-immunol-032712-095951 |
| 189. | Ravens S., Hengst J., Schlapphoff V., Deterding K., Dhingra A., Schultze-Florey C., Koenecke C., Cornberg M., Wedemeyer H.,Prinz I. Human gammadelta T Cell Receptor Repertoires in Peripheral Blood Remain Stable Despite Clearance of Persistent Hepatitis C Virus | | 10.3389/fimmu.2018.00510 |

| | | | |
|------|---|--|-------------------------|
| | Infection by Direct-Acting Antiviral Drug Therapy. Front Immunol, 2018, Vol.9, no, pp. 510. | | |
| 190. | Ravens S., Schultze-Florey C., Raha S., Sandrock I., Drenker M., Oberdorfer L., Reinhardt A., Ravens I., Beck M., Geffers R., von Kaisenberg C., Heuser M., Thol F., Ganser A., Forster R., Koenecke C., Prinz I. Human gammadelta T cells are quickly reconstituted after stem-cell transplantation and show adaptive clonal expansion in response to viral infection. Nat Immunol, 2017, Vol.18, no 4, pp. 393-401. | | 10.1038/ni.3686 |
| 191. | Rei M., Goncalves-Sousa N., Lanca T., Thompson R.G., Mensurado S., Balkwill F.R., Kulbe H., Pennington D.J., Silva-Santos B. Murine CD27(-) Vgammadelta(+) gammadelta T cells producing IL-17A promote ovarian cancer growth via mobilization of protumor small peritoneal macrophages. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, Vol.111, no 34, pp. E3562-70. | | 10.1073/pnas.1403424111 |
| 192. | Reis B.S., Darcy P.W., Khan I.Z., Moon C.S., Kornberg A.E., Schneider V.S., Alvarez Y., Eleso O., Zhu C., Schernthanner M., Lockhart A., Reed A., Bortolatto J., Castro T.B.R., Bilate A.M., Grivennikov S., Han A.S., Mucida D. TCR-Vgammadelta usage distinguishes protumor from antitumor intestinal gammadelta T cell subsets. Science, 2022, Vol.377, no 6603, pp. 276-284. | | 10.1126/science.abj8695 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| 193. | Ren S., Zhang X., Guan H., Wu L., Yu M., Hou D., Yan Y., Fang X. Lactobacillus acidipiscis Induced Regulatory Gamma Delta T Cells and Attenuated Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. <i>Front Immunol</i> , 2021, Vol.12, no, pp. 623451. | | 10.3389/fimmu.2021.623451 |
| 194. | Ribot J.C., deBarros A., Pang D.J., Neves J.F., Peperzak V., Roberts S.J., Girardi M., Borst J., Hayday A.C., Pennington D.J., Silva-Santos B. CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma- and interleukin 17-producing gammadelta T cell subsets. <i>Nat Immunol</i> , 2009, Vol.10, no 4, pp. 427-36. | | 10.1038/ni.1717 |
| 195. | Ribot J.C., debarros A., Silva-Santos B. Searching for "signal 2": costimulation requirements of gammadelta T cells. <i>Cell Mol Life Sci</i> , 2011, Vol.68, no 14, pp. 2345-55. | | 10.1007/s00018-011-0698-2 |
| 196. | Ribot J.C., Lopes N., Silva-Santos B. gammadelta T cells in tissue physiology and surveillance. <i>Nat Rev Immunol</i> , 2021, Vol.21, no 4, pp. 221-232. | | 10.1038/s41577-020-00452-4 |
| 197. | Ribot J.C., Ribeiro S.T., Correia D.V., Sousa A.E., Silva-Santos B. Human gammadelta thymocytes are functionally immature and differentiate into cytotoxic type 1 effector T cells upon IL-2/IL-15 signaling. <i>J Immunol</i> , 2014, Vol.192, no 5, pp. 2237-43. | | 10.4049/jimmunol.1303119 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| 198. | Rice M.T., von Borstel A., Chevour P., Awad W., Howson L.J., Littler D.R., Gherardin N.A., Le Nours J., Giles E.M., Berry R., Godfrey D.I., Davey M.S., Rossjohn J., Gully B.S. Recognition of the antigen-presenting molecule MR1 by a Vdelta3(+) gammadelta T cell receptor. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, Vol.118, no 49. | | 10.1073/pnas.2110288118 |
| 199. | Ridgley L.A., Caron J., Dalgleish A., Bodman-Smith M. Releasing the restraints of Vgamma9Vdelta2 T-cells in cancer immunotherapy. Front Immunol, 2022, Vol.13, no, pp. 1065495. | | 10.3389/fimmu.2022.1065495 |
| 200. | Rigau M., Ostrouska S., Fulford T.S., Johnson D.N., Woods K., Ruan Z., McWilliam H.E.G., Hudson C., Tutuka C., Wheatley A.K., Kent S.J., Villadangos J.A., Pal B., Kurts C., Simmonds J., Pelzing M., Nash A.D., Hammet A., Verhagen A.M., Vairo G., Maraskovsky E., Panousis C., Gherardin N.A., Cebon J., Godfrey D.I., Behren A., Uldrich A.P. Butyrophilin 2A1 is essential for phosphoantigen reactivity by gammadelta T cells. Science, 2020, Vol.367, no 6478. | | 10.1126/science.aay5516 |
| 201. | Riol-Blanco L., Lazarevic V., Awasthi A., Mitsdoerffer M., Wilson B.S., Croxford A., Waisman A., Kuchroo V.K., Glimcher L.H., Oukka M. IL-23 receptor regulates unconventional IL-17-producing T cells that control | | 10.4049/jimmunol.0902796 |

| | | | |
|------|--|--|------------------------------|
| | bacterial infections. J Immunol, 2010, Vol.184, no 4, pp. 1710-20. | | |
| 202. | Robak E., Niewiadomska H., Robak T., Bartkowiak J., Blonski J.Z., Wozniacka A., Pomorski L., Sysa-Jedrezejowska A. Lymphocytes Tgammadelta in clinically normal skin and peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with disease activity. Mediators Inflamm, 2001, Vol.10, no 4, pp. 179-89. | | 10.1080/09629350124724 |
| 203. | Rodin W., Szeponik L., Rangelova T., Tamiru Kebede F., Osterlund T., Sundstrom P., Hogg S., Wettergren Y., Cosma A., Stahlberg A., Bexe Lindskog E., Quiding Jarbrink M. gammadelta T cells in human colon adenocarcinomas comprise mainly Vdelta1, Vdelta2, and Vdelta3 cells with distinct phenotype and function. Cancer Immunol Immunother, 2024, Vol.73, no 9, pp. 174. | | 10.1007/s00262-024-03758-7 |
| 204. | Rothenberg E.V. Single-cell insights into the hematopoietic generation of T-lymphocyte precursors in mouse and human. Exp Hematol, 2021, Vol.95, no, pp. 1-12. | | 10.1016/j.exphem.2020.12.005 |
| 205. | Roura-Mir C., Catalfamo M., Cheng T.Y., Marqusee E., Besra G.S., Jaraquemada D., Moody D.B. CD1a and CD1c activate intrathyroidal T cells during Graves' | | 10.4049/jimmunol.174.6.3773 |

| | | | |
|------|---|--|--------------------------|
| | disease and Hashimoto's thyroiditis. J Immunol, 2005, Vol.174, no 6, pp. 3773-80. | | |
| 206. | Roy S., Ly D., Castro C.D., Li N.S., Hawk A.J., Altman J.D., Meredith S.C., Piccirilli J.A., Moody D.B., Adams E.J. Molecular Analysis of Lipid-Reactive V δ 1 gamma δ T Cells Identified by CD1c Tetramers. J Immunol, 2016, Vol.196, no 4, pp. 1933-42. | | 10.4049/jimmunol.1502202 |
| 207. | Rust C.J., Verreck F., Vietor H., Koning F. Specific recognition of staphylococcal enterotoxin A by human T cells bearing receptors with the V gamma 9 region. Nature, 1990, Vol.346, no 6284, pp. 572-4. | | 10.1038/346572a0 |
| 208. | Ryan P.L., Sumaria N., Holland C.J., Bradford C.M., Izotova N., Grandjean C.L., Jawad A.S., Bergmeier L.A., Pennington D.J. Heterogeneous yet stable V δ 2(+) T-cell profiles define distinct cytotoxic effector potentials in healthy human individuals. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, Vol.113, no 50, pp. 14378-14383. | | 10.1073/pnas.1611098113 |
| 209. | Sanchez-Correa B., Valhondo I., Hassouneh F., Lopez-Sejas N., Pera A., Bergua J.M., Arcos M.J., Banas H., Casas-Aviles I., Duran E., Alonso C., Solana R., Tarazona R. DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE Axis: Novel Immune | | 10.3390/cancers11060877 |

| | | | |
|------|---|--|------------------------------|
| | Checkpoints for Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy. Cancers (Basel), 2019, Vol.11, no 6. | | |
| 210. | Sandstrom A., Peigne C.M., Leger A., Crooks J.E., Konczak F., Gesnel M.C., Breathnach R., Bonneville M., Scotet E., Adams E.J. The intracellular B30.2 domain of butyrophilin 3A1 binds phosphoantigens to mediate activation of human Vgamma9Vdelta2 T cells. Immunity, 2014, Vol.40, no 4, pp. 490-500. | | 10.1016/j.immuni.2014.03.003 |
| 211. | Schonefeldt S., Wais T., Herling M., Mustjoki S., Bekiaris V., Moriggl R., Neubauer H.A. The Diverse Roles of gammadelta T Cells in Cancer: From Rapid Immunity to Aggressive Lymphoma. Cancers (Basel), 2021, Vol.13, no 24. | | 10.3390/cancers13246212 |
| 212. | Sebestyen Z., Prinz I., Dechanet-Merville J., Silva-Santos B., Kuball J. Translating gammadelta (gammadelta) T cells and their receptors into cancer cell therapies. Nat Rev Drug Discov, 2020, Vol.19, no 3, pp. 169-184. | | 10.1038/s41573-019-0038-z |
| 213. | Seifert A.M., List J., Heiduk M., Decker R., von Renesse J., Meinecke A.C., Aust D.E., Welsch T., Weitz J., Seifert L. Gamma-delta T cells stimulate IL-6 production by pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, Vol.146, no 12, pp. 3233-3240. | | 10.1007/s00432-020-03367-8 |

| | | | |
|------|---|--|-----------------------------|
| 214. | Shah D.K.,Zuniga-Pflucker J.C. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. <i>J Immunol</i> , 2014, Vol.192, no 9, pp. 4017-23. | | 10.4049/jimmunol.1302259 |
| 215. | Shibata K., Yamada H., Hara H., Kishihara K., Yoshikai Y. Resident V δ 1+ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after <i>Escherichia coli</i> infection via IL-17 production. <i>J Immunol</i> , 2007, Vol.178, no 7, pp. 4466-72. | | 10.4049/jimmunol.178.7.4466 |
| 216. | Si F., Liu X., Tao Y., Zhang Y., Ma F., Hsueh E.C., Puram S.V., Peng G. Blocking senescence and tolerogenic function of dendritic cells induced by gammadelta Treg cells enhances tumor-specific immunity for cancer immunotherapy. <i>J Immunother Cancer</i> , 2024, Vol.12, no 4. | | 10.1136/jitc-2023-008219 |
| 217. | Siblany L., Stocker N., Ricard L., Brissot E., Dulery R., Banet A., Sestili S., Belhocine R., Van de Wyngaert Z., Bonnin A., Capes A., Ledraa T., Beurier P., Fadel K., Mohty M., Gaugler B., Malard F. Unconventional T Cells Influence Clinical Outcome After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. <i>J Clin Immunol</i> , 2024, Vol.44, no 6, pp. 139. | | 10.1007/s10875-024-01741-6 |
| 218. | Silva-Santos B. Promoting angiogenesis within the tumor microenvironment: the secret life of murine | | 10.1002/eji.201040707 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| | lymphoid IL-17-producing gammadelta T cells. Eur J Immunol, 2010, Vol.40, no 7, pp. 1873-6. | | |
| 219. | Silva-Santos B., Mensurado S.,Coffelt S.B. gammadelta T cells: pleiotropic immune effectors with therapeutic potential in cancer. Nat Rev Cancer, 2019, Vol.19, no 7, pp. 392-404. | | 10.1038/s41568-019-0153-5 |
| 220. | Silva-Santos B., Schamel W.W., Fisch P.,Eberl M. gammadelta T-cell conference 2012: close encounters for the fifth time. Eur J Immunol, 2012, Vol.42, no 12, pp. 3101-5. | | 10.1002/eji.201270101 |
| 221. | Silva-Santos B., Serre K.,Norell H. gammadelta T cells in cancer. Nat Rev Immunol, 2015, Vol.15, no 11, pp. 683-91. | | 10.1038/nri3904 |
| 222. | Simoes A.E., Di Lorenzo B.,Silva-Santos B. Molecular Determinants of Target Cell Recognition by Human gammadelta T Cells. Front Immunol, 2018, Vol.9, no, pp. 929. | | 10.3389/fimmu.2018.00929 |
| 223. | Simon S.,Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: Friend or foe for immunotherapy? Oncoimmunology, 2017, Vol.7, no 1, pp. e1364828. | | 10.1080/2162402X.2017.1364828 |
| 224. | Spada F.M., Grant E.P., Peters P.J., Sugita M., Melian A., Leslie D.S., Lee H.K., van Donselaar E., Hanson D.A., Krensky A.M., Majdic O., Porcelli S.A., Morita | | 10.1084/jem.191.6.937 |

| | | | |
|------|--|--|---|
| | C.T.,Brenner M.B. Self-recognition of CD1 by gamma/delta T cells: implications for innate immunity. J Exp Med, 2000, Vol.191, no 6, pp. 937-48. | | |
| 225. | Spits H., Paliard X., Engelhard V.H.,de Vries J.E. Cytotoxic activity and lymphokine production of T cell receptor (TCR)-alpha beta+ and TCR-gamma delta+ cytotoxic T lymphocyte (CTL) clones recognizing HLA-A2 and HLA-A2 mutants. Recognition of TCR-gamma delta+ CTL clones is affected by mutations at positions 152 and 156. J Immunol, 1990, Vol.144, no 11, pp. 4156-62. | | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2111341/ |
| 226. | Suen T.K., Moorlag S., Li W., de Bree L.C.J., Koeken V., Mourits V.P., Dijkstra H., Lemmers H., Bhat J., Xu C.J., Joosten L.A.B., Schultze J.L., Li Y., Placek K., Netea M.G. BCG vaccination induces innate immune memory in gammadelta T cells in humans. J Leukoc Biol, 2024, Vol.115, no 1, pp. 149-163. | | 10.1093/jleuko/qiad103 |
| 227. | Suliman S., Geldenhuys H., Johnson J.L., Hughes J.E., Smit E., Murphy M., Toefy A., Lerumo L., Hopley C., Pienaar B., Chheng P., Nemes E., Hoft D.F., Hanekom W.A., Boom W.H., Hatherill M., Scriba T.J. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Revaccination of Adults with Latent Mycobacterium tuberculosis Infection Induces Long-Lived BCG-Reactive NK Cell Responses. J Immunol, 2016, Vol.197, no 4, pp. 1100-1110. | | 10.4049/jimmunol.1501996 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| 228. | Sumaria N., Grandjean C.L., Silva-Santos B., Pennington D.J. Strong TCRgammadelta Signaling Prohibits Thymic Development of IL-17A-Secreting gammadelta T Cells. <i>Cell Rep</i> , 2017, Vol.19, no 12, pp. 2469-2476. | | 10.1016/j.celrep.2017.05.071 |
| 229. | Sun H., Sun C., Xiao W. Expression regulation of co-inhibitory molecules on human natural killer cells in response to cytokine stimulations. <i>Cytokine</i> , 2014, Vol.65, no 1, pp. 33-41. | | 10.1016/j.cyto.2013.09.016 |
| 230. | Sutton C.E., Lalor S.J., Sweeney C.M., Brereton C.F., Lavelle E.C., Mills K.H. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. <i>Immunity</i> , 2009, Vol.31, no 2, pp. 331-41. | | 10.1016/j.jimmuni.2009.08.001 |
| 231. | Talukdar A., Rai R., Aparna Sharma K., Rao D.N., Sharma A. Peripheral Gamma Delta T cells secrete inflammatory cytokines in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. <i>Cytokine</i> , 2018, Vol.102, no, pp. 117-122. | | 10.1016/j.cyto.2017.07.018 |
| 232. | Tan G., Spillane K.M., Maher J. The Role and Regulation of the NKG2D/NKG2D Ligand System in Cancer. <i>Biology (Basel)</i> , 2023, Vol.12, no 8. | | 10.3390/biology12081079 |
| 233. | Taupin J.L., Halary F., Dechanet J., Peyrat M.A., Ragnaud J.M., Bonneville M., Moreau J.F. An enlarged subpopulation of T lymphocytes bearing two distinct | | 10.1093/intimm/11.4.545 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| | gammadelta TCR in an HIV-positive patient. Int Immunol, 1999, Vol.11, no 4, pp. 545-52. | | |
| 234. | Terzieva A., Dimitrova V., Djerov L., Dimitrova P., Zapryanova S., Hristova I., Vangelov I., Dimova T. Early Pregnancy Human Decidua is Enriched with Activated, Fully Differentiated and Pro-Inflammatory Gamma/Delta T Cells with Diverse TCR Repertoires. Int J Mol Sci, 2019, Vol.20, no 3. | | 10.3390/ijms20030687 |
| 235. | Tieppo P., Papadopoulou M., Gatti D., McGovern N., Chan J.K.Y., Gosselin F., Goetgeluk G., Weening K., Ma L., Dauby N., Cogan A., Donner C., Ginhoux F., Vandekerckhove B., Vermijlen D. The human fetal thymus generates invariant effector gammadelta T cells. J Exp Med, 2020, Vol.217, no 3. | | 10.1084/jem.20190580 |
| 236. | Tilloy F., Treiner E., Park S.H., Garcia C., Lemonnier F., de la Salle H., Bendelac A., Bonneville M., Lantz O. An invariant T cell receptor alpha chain defines a novel TAP-independent major histocompatibility complex class Ib-restricted alpha/beta T cell subpopulation in mammals. J Exp Med, 1999, Vol.189, no 12, pp. 1907-21. | | 10.1084/jem.189.12.1907 |
| 237. | Tomogane M., Sano Y., Shimizu D., Shimizu T., Miyashita M., Toda Y., Hosogi S., Tanaka Y., Kimura S., Ashihara E. Human Vgamma9Vdelta2 T cells exert anti-tumor activity independently of PD-L1 expression | | 10.1016/j.bbrc.2021.08.005 |

| | | | |
|------|--|--|-----------------------|
| | in tumor cells. Biochem Biophys Res Commun, 2021, Vol.573, no, pp. 132-139. | | |
| 238. | Toulon A., Breton L., Taylor K.R., Tenenhaus M., Bhavsar D., Lanigan C., Rudolph R., Jameson J.,Havran W.L. A role for human skin-resident T cells in wound healing. J Exp Med, 2009, Vol.206, no 4, pp. 743-50. | | 10.1084/jem.20081787 |
| 239. | Toutirais O., Cabillic F., Le Friec G., Salot S., Loyer P., Le Gallo M., Desille M., de La Pintiere C.T., Daniel P., Bouet F.,Catros V. DNAX accessory molecule-1 (CD226) promotes human hepatocellular carcinoma cell lysis by Vgamma9Vdelta2 T cells. Eur J Immunol, 2009, Vol.39, no 5, pp. 1361-8. | | 10.1002/eji.200838409 |
| 240. | Towstyka N.Y., Shiromizu C.M., Keitelman I., Sabbione F., Salamone G.V., Geffner J.R., Trevani A.S.,Jancic C.C. Modulation of gammadelta T-cell activation by neutrophil elastase. Immunology, 2018, Vol.153, no 2, pp. 225-237. | | 10.1111/imm.12835 |
| 241. | Treiner E., Duban L., Bahram S., Radosavljevic M., Wanner V., Tilloy F., Affaticati P., Gilfillan S.,Lantz O. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1. Nature, 2003, Vol.422, no 6928, pp. 164-9. | | 10.1038/nature01433 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| 242. | Trowsdale J., Moffett A. NK receptor interactions with MHC class I molecules in pregnancy. <i>Semin Immunol</i> , 2008, Vol.20, no 6, pp. 317-20. | | 10.1016/j.smim.2008.06.002 |
| 243. | Tsai C.Y., Lioong K.H., Gunalan M.G., Li N., Lim D.S., Fisher D.A., MacAry P.A., Leo Y.S., Wong S.C., Puan K.J., Wong S.B. Type I IFNs and IL-18 regulate the antiviral response of primary human gammadelta T cells against dendritic cells infected with Dengue virus. <i>J Immunol</i> , 2015, Vol.194, no 8, pp. 3890-900. | | 10.4049/jimmunol.1303343 |
| 244. | Tuengel J., Ranchal S., Maslova A., Aulakh G., Papadopoulou M., Drissler S., Cai B., Mohsenzadeh-Green C., Soudeyns H., Mostafavi S., van den Elzen P., Vermijlen D., Cook L., Gant S. Characterization of Adaptive-like gammadelta T Cells in Ugandan Infants during Primary Cytomegalovirus Infection. <i>Viruses</i> , 2021, Vol.13, no 10. | | 10.3390/v13101987 |
| 245. | Tyler C.J., Doherty D.G., Moser B., Eberl M. Human Vgamma9/Vdelta2 T cells: Innate adaptors of the immune system. <i>Cell Immunol</i> , 2015, Vol.296, no 1, pp. 10-21. | | 10.1016/j.cellimm.2015.01.008 |
| 246. | Tyler C.J., McCarthy N.E., Lindsay J.O., Stagg A.J., Moser B., Eberl M. Antigen-Presenting Human gammadelta T Cells Promote Intestinal CD4(+) T Cell Expression of IL-22 and Mucosal Release of | | 10.4049/jimmunol.1700003 |

| | | | |
|------|--|--|------------------------------|
| | Calprotectin. J Immunol, 2017, Vol.198, no 9, pp. 3417-3425. | | |
| 247. | Tyshchuk E.V., Mikhailova V.A., Selkov S.A., Sokolov D.I. Natural killer cells: origin, phenotype, function. Medical Immunology (Russia), 2021, Vol.23, no 6, pp. 1207-1228. | | 10.15789/1563-0625-nkc-2330 |
| 248. | Uehara S., Song K., Farber J.M., Love P.E. Characterization of CCR9 expression and CCL25/thymus-expressed chemokine responsiveness during T cell development: CD3(high)CD69+ thymocytes and gammadeltaTCR+ thymocytes preferentially respond to CCL25. J Immunol, 2002, Vol.168, no 1, pp. 134-42. | | 10.4049/jimmunol.168.1.134 |
| 249. | Ullrich R., Schieferdecker H.L., Ziegler K., Riecken E.O., Zeitz M. gamma delta T cells in the human intestine express surface markers of activation and are preferentially located in the epithelium. Cell Immunol, 1990, Vol.128, no 2, pp. 619-27. | | 10.1016/0008-8749(90)90053-t |
| 250. | Van Coppernolle S., Vanhee S., Verstichel G., Snaauwaert S., van der Spek A., Velghe I., Sinnesael M., Heemskerk M.H., Taghon T., Leclercq G., Plum J., Langerak A.W., Kerre T., Vandekerckhove B. Notch induces human T-cell receptor gammadelta+ thymocytes to differentiate along a parallel, highly proliferative and bipotent CD4 | | 10.1038/leu.2011.324 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------------|
| | CD8 double-positive pathway. Leukemia, 2012, Vol.26, no 1, pp. 127-38. | | |
| 251. | Van de Walle I., De Smet G., De Smedt M., Vandekerckhove B., Leclercq G., Plum J., Taghon T. An early decrease in Notch activation is required for human TCR-alphabeta lineage differentiation at the expense of TCR-gammadelta T cells. Blood, 2009, Vol.113, no 13, pp. 2988-98. | | 10.1182/blood-2008-06-164871 |
| 252. | Van Rhijn I., Godfrey D.I., Rossjohn J., Moody D.B. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. Nat Rev Immunol, 2015, Vol.15, no 10, pp. 643-54. | | 10.1038/nri3889 |
| 253. | von Karstedt S., Montinaro A., Walczak H. Exploring the TRAILS less travelled: TRAIL in cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer, 2017, Vol.17, no 6, pp. 352-366. | | 10.1038/nrc.2017.28 |
| 254. | von Lilienfeld-Toal M., Nattermann J., Feldmann G., Sievers E., Frank S., Strehl J., Schmidt-Wolf I.G. Activated gammadelta T cells express the natural cytotoxicity receptor natural killer p 44 and show cytotoxic activity against myeloma cells. Clin Exp Immunol, 2006, Vol.144, no 3, pp. 528-33. | | 10.1111/j.1365-2249.2006.03078.x |
| 255. | Walczak H., Degli-Esposti M.A., Johnson R.S., Smolak P.J., Waugh J.Y., Boiani N., Timour M.S., Gerhart M.J., Schooley K.A., Smith C.A., Goodwin R.G., Rauch C.T. | | 10.1093/emboj/16.17.5386 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------|
| | TRAIL-R2: a novel apoptosis-mediating receptor for TRAIL. EMBO J, 1997, Vol.16, no 17, pp. 5386-97. | | |
| 256. | Wang C., Lai A.Y., Baiu D.C., Smith K.A., Odorico J.S., Wilson K., Schreiber T., de Silva S., Gumperz J.E. Analysis of Butyrophilin-Mediated Activation of gammadelta T Cells from Human Spleen. J Immunol, 2024, Vol.212, no 2, pp. 284-294. | | 10.4049/jimmunol.2300588 |
| 257. | Wang L., Xu M., Wang C., Zhu L., Hu J., Chen S., Wu X., Li B., Li Y. The feature of distribution and clonality of TCR gamma/delta subfamilies T cells in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Immunol Res, 2014, Vol.2014, no, pp. 241246. | | 10.1155/2014/241246 |
| 258. | Wegrecki M., Ocampo T.A., Gunasinghe S.D., von Borstel A., Tin S.Y., Reijneveld J.F., Cao T.P., Gully B.S., Le Nours J., Moody D.B., Van Rhijn I., Rossjohn J. Atypical sideways recognition of CD1a by autoreactive gammadelta T cell receptors. Nat Commun, 2022, Vol.13, no 1, pp. 3872. | | 10.1038/s41467-022-31443-9 |
| 259. | Wen L., Hayday A.C. Gamma delta T-cell help in responses to pathogens and in the development of systemic autoimmunity. Immunol Res, 1997, Vol.16, no 3, pp. 229-41. | | 10.1007/BF02786392 |
| 260. | Wesch D., Glatzel A., Kabelitz D. Differentiation of resting human peripheral blood gamma delta T cells | | 10.1006/cimm.2001.1850 |

| | | | |
|------|---|--|---------------------------|
| | toward Th1- or Th2-phenotype. Cell Immunol, 2001, Vol.212, no 2, pp. 110-7. | | |
| 261. | Wesch D., Hinz T., Kabelitz D. Analysis of the TCR Vgamma repertoire in healthy donors and HIV-1-infected individuals. Int Immunol, 1998, Vol.10, no 8, pp. 1067-75. | | 10.1093/intimm/10.8.1067 |
| 262. | Wesch D., Kabelitz D., Oberg H.H. Tumor resistance mechanisms and their consequences on gammadelta T cell activation. Immunol Rev, 2020, Vol.298, no 1, pp. 84-98. | | 10.1111/imr.12925 |
| 263. | Wesch D., Peters C., Oberg H.H., Pietschmann K., Kabelitz D. Modulation of gammadelta T cell responses by TLR ligands. Cell Mol Life Sci, 2011, Vol.68, no 14, pp. 2357-70. | | 10.1007/s00018-011-0699-1 |
| 264. | Willcox B.E., Willcox C.R. gammadelta TCR ligands: the quest to solve a 500-million-year-old mystery. Nat Immunol, 2019, Vol.20, no 2, pp. 121-128. | | 10.1038/s41590-018-0304-y |
| 265. | Willcox C.R., Davey M.S., Willcox B.E. Development and Selection of the Human Vgamma9Vdelta2(+) T-Cell Repertoire. Front Immunol, 2018, Vol.9, no, pp. 1501. | | 10.3389/fimmu.2018.01501 |
| 266. | Willcox C.R., Mohammed F., Willcox B.E. The distinct MHC-unrestricted immunobiology of innate-like and adaptive-like human gammadelta T cell subsets-Nature's | | 10.1111/imr.12928 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| | CAR-T cells. Immunol Rev, 2020, Vol.298, no 1, pp. 25-46. | | |
| 267. | Willcox C.R., Pitard V., Netzer S., Couzi L., Salim M., Silberzahn T., Moreau J.F., Hayday A.C., Willcox B.E., Dechanet-Merville J. Cytomegalovirus and tumor stress surveillance by binding of a human gammadelta T cell antigen receptor to endothelial protein C receptor. Nat Immunol, 2012, Vol.13, no 9, pp. 872-9. | | 10.1038/ni.2394 |
| 268. | Willcox C.R., Vantourout P., Salim M., Zlatareva I., Melandri D., Zanardo L., George R., Kjaer S., Jeeves M., Mohammed F., Hayday A.C., Willcox B.E. Butyrophilin-like 3 Directly Binds a Human Vgamma4(+) T Cell Receptor Using a Modality Distinct from Clonally-Restricted Antigen. Immunity, 2019, Vol.51, no 5, pp. 813-825 e4. | | 10.1016/j.jimmuni.2019.09.006 |
| 269. | Wistuba-Hamprecht K., Martens A., Haehnel K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P., Romano E., Khammari A., Dreno B., Capone M., Ascierto P.A., Demuth I., Steinhagen-Thiessen E., Larbi A., Schilling B., Schadendorf D., Wolchok J.D., Blank C.U., Pawelec G., Garbe C., Weide B. Proportions of blood-borne Vdelta1+ and Vdelta2+ T-cells are associated with overall survival of melanoma patients treated with ipilimumab. Eur J Cancer, 2016, Vol.64, no, pp. 116-26. | | 10.1016/j.ejca.2016.06.001 |

| | | | |
|------|--|--|---------------------------------------|
| 270. | Woo S.R., Corrales L., Gajewski T.F. Innate immune recognition of cancer. <i>Annu Rev Immunol</i> , 2015, Vol.33, no 1, pp. 445-74. | | 10.1146/annurev-immunol-032414-112043 |
| 271. | Wu C., Cao X., Zhang X. VISTA inhibitors in cancer immunotherapy: a short perspective on recent progresses. <i>RSC Med Chem</i> , 2021, Vol.12, no 10, pp. 1672-1679. | | 10.1039/d1md00185j |
| 272. | Wu J., Groh V., Spies T. T cell antigen receptor engagement and specificity in the recognition of stress-inducible MHC class I-related chains by human epithelial gamma delta T cells. <i>J Immunol</i> , 2002, Vol.169, no 3, pp. 1236-40. | | 10.4049/jimmunol.169.3.1236 |
| 273. | Wu K., Feng J., Xiu Y., Li Z., Lin Z., Zhao H., Zeng H., Xia W., Yu L., Xu B. Vdelta2 T cell subsets, defined by PD-1 and TIM-3 expression, present varied cytokine responses in acute myeloid leukemia patients. <i>Int Immunopharmacol</i> , 2020, Vol.80, no, pp. 106122. | | 10.1016/j.intimp.2019.106122 |
| 274. | Wu P., Wu D., Ni C., Ye J., Chen W., Hu G., Wang Z., Wang C., Zhang Z., Xia W., Chen Z., Wang K., Zhang T., Xu J., Han Y., Zhang T., Wu X., Wang J., Gong W., Zheng S., Qiu F., Yan J., Huang J. gamma delta T17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer. <i>Immunity</i> , 2014, Vol.40, no 5, pp. 785-800. | | 10.1016/j.jimmuni.2014.03.013 |

| | | | |
|------|--|--|------------------------------|
| 275. | Wu X., Yang T., Liu X., Guo J.N., Xie T., Ding Y., Lin M., Yang H. IL-17 promotes tumor angiogenesis through Stat3 pathway mediated upregulation of VEGF in gastric cancer. <i>Tumour Biol</i> , 2016, Vol.37, no 4, pp. 5493-501. | | 10.1007/s13277-015-4372-4 |
| 276. | Wu Y., Wu W., Wong W.M., Ward E., Thrasher A.J., Goldblatt D., Osman M., Digard P., Canaday D.H., Gustafsson K. Human gamma delta T cells: a lymphoid lineage cell capable of professional phagocytosis. <i>J Immunol</i> , 2009, Vol.183, no 9, pp. 5622-9. | | 10.4049/jimmunol.0901772 |
| 277. | Wun K.S., Reijneveld J.F., Cheng T.Y., Ladell K., Uldrich A.P., Le Nours J., Miners K.L., McLaren J.E., Grant E.J., Haigh O.L., Watkins T.S., Suliman S., Iwany S., Jimenez J., Calderon R., Tamara K.L., Leon S.R., Murray M.B., Mayfield J.A., Altman J.D., Purcell A.W., Miles J.J., Godfrey D.I., Gras S., Price D.A., Van Rhijn I., Moody D.B., Rossjohn J. T cell autoreactivity directed toward CD1c itself rather than toward carried self lipids. <i>Nat Immunol</i> , 2018, Vol.19, no 4, pp. 397-406. | | 10.1038/s41590-018-0065-7 |
| 278. | Xi X., Han X., Li L., Zhao Z. Identification of a new tuberculosis antigen recognized by gammadelta T cell receptor. <i>Clin Vaccine Immunol</i> , 2013, Vol.20, no 4, pp. 530-9. | | 10.1128/CVI.00584-12 |
| 279. | Xi X., Zhang X., Wang B., Wang J., Huang H., Cui L., Han X., Li L., He W., Zhao Z. A novel strategy to screen | | 10.1371/journal.pone.0018809 |

| | | | |
|------|---|--|------------------------------|
| | Bacillus Calmette-Guerin protein antigen recognized by gammadelta TCR. PLoS One, 2011, Vol.6, no 4, pp. e18809. | | |
| 280. | Xiao H., Lin R., Chen C., Lian R., Wu Y., Diao L., Yin T., Huang C. gammadelta-T cell with high toxic potential was associated with recurrent miscarriage. Am J Reprod Immunol, 2023, Vol.90, no 1, pp. e13717. | | 10.1111/aji.13717 |
| 281. | Xu R., Jacques L.C., Khandaker S., Beentjes D., Leon-Rios M., Wei X., French N., Neill D.R., Kadioglu A. TNFR2(+) regulatory T cells protect against bacteremic pneumococcal pneumonia by suppressing IL-17A-producing gammadelta T cells in the lung. Cell Rep, 2023, Vol.42, no 2, pp. 112054. | | 10.1016/j.celrep.2023.112054 |
| 282. | Xu W., Lau Z.W.X., Fulop T., Larbi A. The Aging of gammadelta T Cells. Cells, 2020, Vol.9, no 5. | | 10.3390/cells9051181 |
| 283. | Xu Y., Xiang Z., Alnaggar M., Kouakanou L., Li J., He J., Yang J., Hu Y., Chen Y., Lin L., Hao J., Li J., Chen J., Li M., Wu Q., Peters C., Zhou Q., Li J., Liang Y., Wang X., Han B., Ma M., Kabelitz D., Xu K., Tu W., Wu Y., Yin Z. Allogeneic Vgamma9Vdelta2 T-cell immunotherapy exhibits promising clinical safety and prolongs the survival of patients with late-stage lung or liver cancer. Cell Mol Immunol, 2021, Vol.18, no 2, pp. 427-439. | | 10.1038/s41423-020-0515-7 |

| | | | |
|------|--|--|-------------------------------|
| 284. | Yan J., Allen S., McDonald E., Das I., Mak J.Y.W., Liu L., Fairlie D.P., Meehan B.S., Chen Z., Corbett A.J., Varelias A., Smyth M.J., Teng M.W.L. MAIT Cells Promote Tumor Initiation, Growth, and Metastases via Tumor MR1. <i>Cancer Discov</i> , 2020, Vol.10, no 1, pp. 124-141. | | 10.1158/2159-8290.CD-19-0569 |
| 285. | Yang Q., Liu X., Liu Q., Guan Z., Luo J., Cao G., Cai R., Li Z., Xu Y., Wu Z., Xu M., Zhang S., Zhang F., Yang H., Lin X., Yang M., Wu Y., Gao Y., Flavell R., Hao J., Yin Z. Roles of mTORC1 and mTORC2 in controlling gammadelta T1 and gammadelta T17 differentiation and function. <i>Cell Death Differ</i> , 2020, Vol.27, no 7, pp. 2248-2262. | | 10.1038/s41418-020-0500-9 |
| 286. | Yang X., Zhan N., Jin Y., Ling H., Xiao C., Xie Z., Zhong H., Yu X., Tang R., Ma J., Guan J., Yin G., Wu G., Lu L., Wang J. Tofacitinib restores the balance of gammadeltaTreg/gammadeltaT17 cells in rheumatoid arthritis by inhibiting the NLRP3 inflammasome. <i>Theranostics</i> , 2021, Vol.11, no 3, pp. 1446-1457. | | 10.7150/thno.47860 |
| 287. | Yao Y.E., Qin C.C., Yang C.M., Huang T.X. gammadeltaT17/gammadeltaTreg cell subsets: a new paradigm for asthma treatment. <i>J Asthma</i> , 2022, Vol.59, no 10, pp. 2028-2038. | | 10.1080/02770903.2021.1980585 |
| 288. | Ye J., Ma C., Hsueh E.C., Eickhoff C.S., Zhang Y., Varvares M.A., Hoft D.F., Peng G. Tumor-derived | | 10.4049/jimmunol.1202369 |

| | | | |
|------|---|--|----------------------------------|
| | gammadelta regulatory T cells suppress innate and adaptive immunity through the induction of immunosenescence. <i>J Immunol</i> , 2013, Vol.190, no 5, pp. 2403-14. | | |
| 289. | Ye J., Ma C., Wang F., Hsueh E.C., Toth K., Huang Y., Mo W., Liu S., Han B., Varvares M.A., Hoft D.F., Peng G. Specific recruitment of gammadelta regulatory T cells in human breast cancer. <i>Cancer Res</i> , 2013, Vol.73, no 20, pp. 6137-48. | | 10.1158/0008-5472.CAN-13-0348 |
| 290. | Yi Y., He H.W., Wang J.X., Cai X.Y., Li Y.W., Zhou J., Cheng Y.F., Jin J.J., Fan J., Qiu S.J. The functional impairment of HCC-infiltrating gammadelta T cells, partially mediated by regulatory T cells in a TGFbeta- and IL-10-dependent manner. <i>J Hepatol</i> , 2013, Vol.58, no 5, pp. 977-83. | | 10.1016/j.jhep.2012.12.015 |
| 291. | Young J.L., Goodall J.C., Beacock-Sharp H., Gaston J.S. Human gamma delta T-cell recognition of <i>Yersinia enterocolitica</i> . <i>Immunology</i> , 1997, Vol.91, no 4, pp. 503-10. | | 10.1046/j.1365-2567.1997.00289.x |
| 292. | Yuan S., Wang C., Zeng Y., Li J., Li W., He Z., Ye J., Li F., Chen Y., Lin X., Xu Y., Yu N., Cai X. Aberrant phenotypes of circulating gammadelta-T cells may be involved in the onset of systemic lupus erythematosus. <i>Lupus</i> , 2024, Vol.33, no 6, pp. 587-597. | | 10.1177/09612033241240864 |

| | | | |
|------|---|--|------------------------------|
| 293. | Zakeri N., Hall A., Swadling L., Pallett L.J., Schmidt N.M., Diniz M.O., Kucykowicz S., Amin O.E., Gander A., Pinzani M., Davidson B.R., Quaglia A., Maini M.K. Characterisation and induction of tissue-resident gamma delta T-cells to target hepatocellular carcinoma. <i>Nat Commun</i> , 2022, Vol.13, no 1, pp. 1372. | | 10.1038/s41467-022-29012-1 |
| 294. | Zarin P., Wong G.W., Mohtashami M., Wiest D.L., Zuniga-Pflucker J.C. Enforcement of gammadelta-lineage commitment by the pre-T-cell receptor in precursors with weak gammadelta-TCR signals. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> , 2014, Vol.111, no 15, pp. 5658-63. | | 10.1073/pnas.1312872111 |
| 295. | Zhang M., Ge T., Zhang Y., La X. Identification of MARK2, CCDC71, GATA2, and KLRC3 as candidate diagnostic genes and potential therapeutic targets for repeated implantation failure with antiphospholipid syndrome by integrated bioinformatics analysis and machine learning. <i>Front Immunol</i> , 2023, Vol.14, no, pp. 1126103. | | 10.3389/fimmu.2023.1126103 |
| 296. | Zhang Y., Cado D., Asarnow D.M., Komori T., Alt F.W., Raulet D.H., Allison J.P. The role of short homology repeats and TdT in generation of the invariant gamma delta antigen receptor repertoire in the fetal thymus. <i>Immunity</i> , 1995, Vol.3, no 4, pp. 439-47. | | 10.1016/1074-7613(95)90173-6 |
| 297. | Zhang Z., Yang C., Li L., Zhu Y., Su K., Zhai L., Wang Z., Huang J. "gammadeltaT Cell-IL17A-Neutrophil" | | 10.3389/fimmu.2021.699478 |

| | | | |
|------|--|--|----------------------------|
| | Axis Drives Immunosuppression and Confers Breast Cancer Resistance to High-Dose Anti-VEGFR2 Therapy. <i>Front Immunol</i> , 2021, Vol.12, no, pp. 699478. | | |
| 298. | Zhao Y., Niu C.,Cui J. Gamma-delta (gammadelta) T cells: friend or foe in cancer development? <i>J Transl Med</i> , 2018, Vol.16, no 1, pp. 3. | | 10.1186/s12967-017-1378-2 |
| 299. | Zhou J., Kang N., Cui L., Ba D.,He W. Anti-gammadelta TCR antibody-expanded gammadelta T cells: a better choice for the adoptive immunotherapy of lymphoid malignancies. <i>Cell Mol Immunol</i> , 2012, Vol.9, no 1, pp. 34-44. | | 10.1038/cmi.2011.16 |
| 300. | Zhu X., Sakamoto S., Ishii C., Smith M.D., Ito K., Obayashi M., Unger L., Hasegawa Y., Kurokawa S., Kishimoto T., Li H., Hatano S., Wang T.H., Yoshikai Y., Kano S.I., Fukuda S., Sanada K., Calabresi P.A.,Kamiya A. Dectin-1 signaling on colonic gammadelta T cells promotes psychosocial stress responses. <i>Nat Immunol</i> , 2023, Vol.24, no 4, pp. 625-636. | | 10.1038/s41590-023-01447-8 |
| 301. | Zingoni A., Molfetta R., Fionda C., Soriani A., Paolini R., Cippitelli M., Cerboni C., Santoni A. NKG2D and Its Ligands: "One for All, All for One". <i>Front Immunol</i> , 2018, Vol.9, no, pp. 476. | | 10.3389/fimmu.2018.00476 |

