



# CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Foliküler Sitotoksik T Hücrelerinin Biyolojisi ve Hastalıklar ile İlişkisi

## CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Follicular Cytotoxic T Cell Biology and Its Relationship with Diseases

© Nurten Sayın Ekinci, © Şule Darbaş, © Fahri Uçar

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Doku Tipleme ve Nakil Laboratuvarı, Antalya, Türkiye

**Atf:** Sayın Ekinci N, Darbaş Ş, Uçar F. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Follicular Cytotoxic T Cell Biology and Its Relationship with Diseases. Turk J Immunol 2022;10(2):48-55

**Geliş Tarihi:** 31.01.2022

**Kabul Tarihi:** 23.05.2022

**Sorumlu Yazar:** Nurten Sayın Ekinci, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Doku Tipleme ve Nakil Laboratuvarı, Antalya, Türkiye  
**Tel.:** +90 541 760 20 09 **E-posta:** sayin.nurten@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-5010-7955

### Öz

CD8<sup>+</sup> sitotoksik T (CD8<sup>+</sup> T) hücreleri, enfekte olmuş ve kanserli hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynar. İmmün sistemin bu fonksiyonel hücre grupları uzun süreli koruma sağlamak için efektör ve hafıza alt gruplarına farklılaşır. CD8<sup>+</sup> T hücreleri, germinal merkez reaksiyonlarının bir parçası olarak nadiren kabul edilmesine rağmen, yakın zamanda B hücre folikülü ve germinal merkez içinde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> foliküler sitotoksik T (Tfc) hücre olarak adlandırılan yeni bir alt kümesi tanımlanmıştır. Tfc hücreleri B hücrelerini aktive ederler. Bu özelliklerinden dolayı foliküler yardımcı CD4<sup>+</sup> T hücreleri gibi bir fonksiyon göstermektedirler. Fonksiyonel mekanizmaları büyük ölçüde benzer olmakla birlikte, hastalık patogenezini farklı şekilde kontrol eden Tfc hücreleri, enfeksiyon sırasında viral yükü kontrol eder ve ayrıca antikor aracılı otoimmün hastalığın ilerlemesini destekler. Bu derleme, Tfc hücrelerinin fenotipini, işlevini, lokalizasyonunu ve fonksiyonunu ve hastalıklarla olan ilişkisini özetlemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** B hücre folikülü, germinal merkez, kronik viral enfeksiyon, kanser, otoimmün hastalık, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri

### Abstract

CD8<sup>+</sup> cytotoxic T (CD8<sup>+</sup> T) cells are involved in the elimination of infected and cancerous cells. Functional cell groups of this immune system differentiate into effector and memory subsets to provide long-term protection. Although CD8<sup>+</sup> T cells are rarely recognized as part of germinal center reactions, a new subset of the B cell follicle and germinal center, termed CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> follicular cytotoxic T (Tfc) cells, has recently been identified. These cells show a functional profile like CD4<sup>+</sup> T follicular helper cells identified to activate B cells. While their functional mechanisms are largely similar, they control disease pathogenesis differently. Tfc cells check viral load during infection as well as support antibody-associated autoimmune disease progression. This review summarizes the phenotype, function, localization and function of Tfc cells and their relationship with diseases.

**Keywords:** B cell follicle, germinal center, chronic viral infection, cancer, autoimmune disease, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells

## Giriş

Adaptif immün yanıtta rol alan lenfositlerin bir alt popülasyonu olan CD8<sup>+</sup> T hücreleri, hücre içi patojenlere ve tümörlere karşı bağışıklıkta önemli bir rol oynar (1-4). Ayrıca otoimmün ve allerjik hastalık gibi bağışıklık sistemindeki bozukluk sürecinin düzenlenmesine de katkıda bulunur (5-9). Antijen sunan hücreler üzerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi (major histocompatibility complex - MHC) sınıf I tarafından sunulan spesifik peptitleri tanınmasıyla CD8<sup>+</sup> T hücreleri aktive olur. Bundan sonra, CD8<sup>+</sup> T hücreleri, çevreye göç edebilen çok sayıda efektör hücre üretmek için farklılaşma sürecine girerler. Periferde antijenle yeniden karşılaştığında, efektör CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin farklı alt popülasyonları, farklı işlevlerini yerine getirebilir (10).

CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin çoğunluğu birincil yanıtın sonunda apoptoz yoluyla ölür; bir kısmı ise uzun ömürlü bellek T hücreleri olarak kalırlar. Bu bellek CD8<sup>+</sup> T hücreleri, aynı kökenli antijen ile yeniden karşılaştıklarında bu kez ilk yanıtta daha güçlü bir yanıt verir (10,11).

CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin farklı alt grupları son zamanlarda ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir (10,12,13). Düzenleyici (Treg) hücreleri, Tc1, Tc2, Tc9, Tc17 ve CD8<sup>+</sup> T olarak sınıflandırılmıştır (14,15). Efektör CD8<sup>+</sup> T hücreleri alt popülasyonu en iyi karakterize edilen grup olup, sitotoksik T lenfositleri Tc1 hücreleri olarak da adlandırılır (10). Tc1 hücreleri, ağırlıklı olarak viral ve hücre içi enfeksiyonlara yanıt olarak ortaya çıkar, aynı zamanda interferon (IFN)- $\gamma$  ve tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi sitokinleri salgılayarak bazı otoimmün hastalıklarda hedef antijeni taşıyan hücreleri öldürebilir (10). Tc2 hücreleri, spesifik allerjenlere yanıt olarak interlökin (IL)-4 ve IL-5 sitokinlerini üretir, tipik olarak daha az sitolitik işlev sergilerler (16). CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin IL-9 üreten ve düşük granzim aktivitesi gösteren hücre grubu Tc9 hücreleri olarak tanımlanmıştır (17). Tc17 hücrelerinde IFN- $\gamma$ , granzim B ve perforin üretimi daha azdır (18,19). CD8<sup>+</sup> T düzenleyici (Treg) hücrelerinin işlevsizliği, multipl skleroz ve Tip 1 diyabet dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (20,21).

Son yıllarda CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin bu gruplardan farklı olarak foliküler sitotoksik T (T<sub>fc</sub>) olarak adlandırılan yeni bir alt grubu tanımlanmıştır (22). CXC kemokin reseptörü tip 5 (CXC motif chemokine receptor 5 - CXCR5) taşıyan CD8<sup>+</sup> T hücreleri, CXCR5-CD8<sup>+</sup> T hücrelerinden bağımsız bir fenotipe sahiptir. Enflamatuvar ve otoimmün cevabın desteklenmesinde, viral enfeksiyonun ve tümör gelişiminin engellenmesinde sitotoksik kapasiteyi devam ettirirler. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin gen varyasyonları, bu hücrelerin uyarılma koşullarına bağlıdır. Bu derlemede, kronik antijen maruziyeti, kanser ve enfeksiyon

ortamlarında B hücresi folikülüne yerleşebilen yeni bir CD8<sup>+</sup> T hücre alt kümesi olan foliküler sitotoksik CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin işlevleri ve hastalıklarla olan ilişkisine odaklanılmıştır.

## 1. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T Hücrelerinin Fenotipi

İnsan bademcik foliküllerinde yeni bir CD8<sup>+</sup> T hücresi popülasyonu karakterize edilmiş ve foliküler CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin fenotipi ve işlevi hakkında bilgi sağlamıştır (22). Quigley ve ark.'nın (22) yaptığı çalışmalarda CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin birbirinden farklı hastalık koşulları altında aktive olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri bağışıklık ortamına ve işlevsel tepkisine göre klasik CD8<sup>+</sup> T hücre alt gruplarından transkripsiyonel ve fenotipik olarak farklı bir grup olarak sınıflandırılırlar.

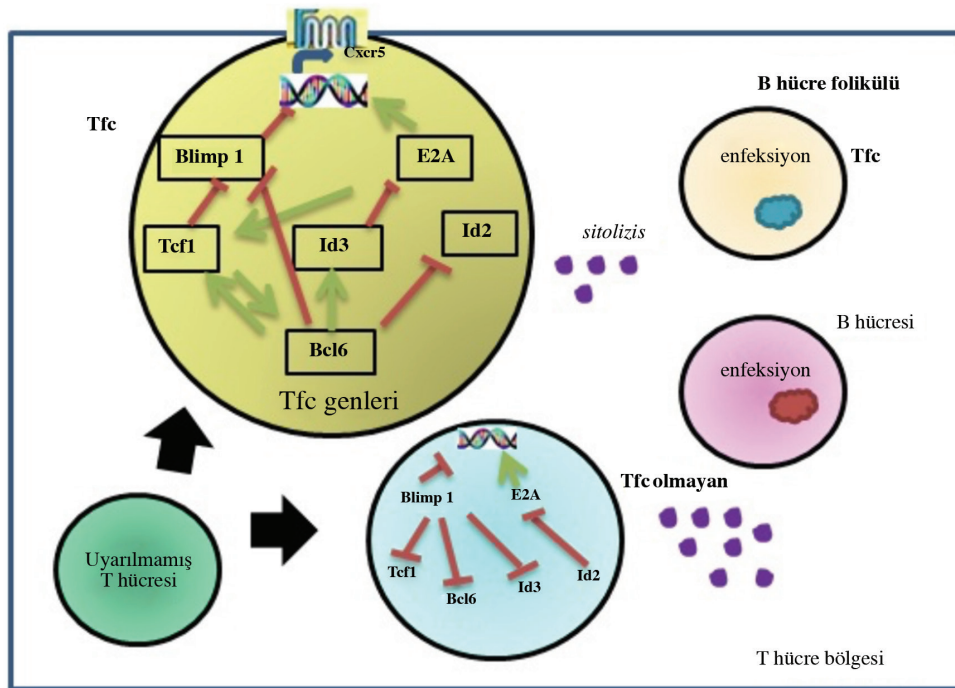
MHC sınıf I tarafından sunulan antijenler tarafından, dolaşımdaki CD8<sup>+</sup> T hücrelerine benzerlik gösterecek şekilde, foliküler CD8<sup>+</sup> T hücreleri de aktive edilir (23). Bu hücrelerin, ikincil lenfoid organlarda B hücre bölgelerine girmek için gerekli olan kemokin reseptörü CXCR5'i yüksek seviyede ifade ederken, onları T hücre bölgelerine yönlendiren CCR7'yi (C-C kemokin reseptörü tip 7) ifade etmedikleri bildirilmiştir (23,24). CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, CXCR5'i ligandı olan CXCL13 kemokinine yanıt olarak B hücrelerine doğru göç eder. Ek olarak, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, eş uyarıcı moleküller olan CD27 ve CD28, aktivasyon belirteçleri CD69 ve CD95, bellek T hücre belirteci CD45RO'nun yüksek ekspresyonuna sahiptir (22). Aksine, hücre yapışma molekülü CD62L, glukuronil transferaz, CD57, IL-7 reseptörü CD127 ve naif T hücre belirteci CD45RA izoformunun düşük seviyelerini ifade eder (22). CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin, bellek T hücre belirteçlerinin ifadesi ile uyumlu olarak, programlanmış ölüm (PD)-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanan ve T hücre aktivasyonunu inhibe eden PD-1 reseptörünü ifade etikleri bildirilmiştir (23-27). TIM-3 (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3) ve CD244 (natural killer cell receptor 2B4) gibi diğer tükenmiş T hücre belirteçleri, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri tarafından ifade edilmezler (28,29). İkincil lenfoid organlarda bulunan CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri PD-1 ve TIM-3'ü daha fazla ifade eder, bu da CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T'nin benzerlerine göre daha az tükenmiş T hücre profiline sahip olduğunu gösterir (23-25). Bununla birlikte, kronik enfeksiyon durumlarında lenfoid folikülde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin antijenlere daha çok maruz kalması, işlevsiz ve tükenmiş T hücre yanıtına yol açabilir (23,24,30). CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri tarafından ifade edilen diğer yüzey reseptörleri, B hücre-T hücre etkileşimleri için kritik olan ICOS (inducible T cell costimulator) ve KLRG1'i (killer cell lectin-like receptor G1) içerir (23-25).

## 2. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T Hücrelerinin Transkripsiyonel Profili

CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> yardımcı T hücreleri, CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh) ile karşılaştırıldığında, birtakım benzer transkripsiyon faktörlerini Resim 1’de gösterildiği gibi aktive eder (25). Bu sayede farklılaşarak lenfoid folikül içinde kalmaları sağlanmış olur. Bu transkripsiyon programı, CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin klasik sitotoksik efektör fonksiyonlarını azaltarak foliküle girişlerini sağlar (25). Tfh ve Tfc hücrelerinin klasik transkripsiyon faktörü, germinal merkez (GC) B hücrelerinin oluşumu için kritik olan B hücreli lenfoma 6 proteinidir (B-cell lymphoma 6 protein - Bcl-6) (31). Bcl-6, 'zinc finger' protein transkripsiyon faktörleri ailesine ait bir transkripsiyonel baskılayıcıdır (31). Üstelik Bcl-6, DNA tamir mekanizması genlerinin, apoptoz indükleyicilerinin ve hücre döngüsünün kontrolünü sağlar (31). B hücrelerinde kapsamlı bir şekilde tarif edilen bu transkripsiyonel düzenleme, T hücrelerinde henüz tanımlanmamıştır (32). Aktivatör protein 1’in inhibisyonu yoluyla, Bcl-6 ayrıca foliküler T hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörü Blimp1’i kodlayan *PRDM1* geninin ekspresyonunu da bastırır (33). Aslında, foliküler T hücrelerinin üretimi için hangi spesifik genlerin Bcl-6 ve Blimp1 tarafından farklı şekilde modüle edildiği ise tam olarak aydınlatılmamıştır (34). B ve T hücrelerinde Blimp1 ifade edilir (35). B hücre gelişimine ve antikor üretimine aracılık eder (35). Blimp1 B hücrelerinde, plazma hücre farklılaşmasının düzenleyicisiyken, T hücrelerinde ise CD4

ve CD8 T hücrelerinin efektör hücre farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır (36). CD8<sup>+</sup>T hücrelerinde, Blimp1’in ifadesi, bunların efektör ve bellek alt kümelerine farklılaşmasıyla sonuçlanır (36). Blimp1 eksikliği olan CD8<sup>+</sup>T hücreleri, sitotoksik moleküllerin düşük ekspresyonuna sahip olan bellek öncü efektör hücreleri üretirler (37). Bunun yanı sıra, Bcl-6, bellek CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde yüksek oranda regüle edilir ise granzim B ekspresyonunu engeller (37). Aktive olan Bcl-6 ve Blimp1, CD8<sup>+</sup> T hücre farklılaşma yolağını etkiler (38,39). Bcl-6 ekspresyonu ve Blimp1’in baskılanması nedeniyle CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri foliküler yardımcı benzeri özellikleri taşımasına rağmen, potansiyel olarak azalmış sitotoksik fonksiyonlara sahiptir (37). E proteini 2A (E2A) CXCR5 promotöründe bir bağlanma sekansına sahiptir ve kısmen de olsa CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin farklılaşması için sorumludur (25). E2A ayrıca CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin gelişiminde rol oynayan transkripsiyon faktörleri veya düzenleyici proteinler olan transkripsiyon faktörü (transcription factor 7 - Tcf7), Bcl-6, Id2 (DNA-binding protein inhibitör 2) ve Id3 (DNA-binding protein inhibitör 3) lokuslarına da bağlanır. Id2, E2A’nın düzenleyicisi olmasının yanı sıra CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin farklılaşma yanıtını baskılar. Id3 ise tercihen PD-1’i ifade edenlerde yüksek oranda eksprese edilir (23-25,40).

CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerindeki bir diğer önemli transkripsiyon faktörü, Tcf7 tarafından kodlanan ve Wnt/ $\beta$ -katenin yolu ile aktive edilen Tcf-1’dir (25). Tcf7 eksikliği olan fareler, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerine farklılaşmamıştır



**Resim 1.** Tfc hücrelerinin farklılaşması ve işlevini gösteren bir model. Leong et al. (25) Nature Immunology 2016’den uyarlanmıştır.

Tfc: Foliküler sitotoksik T

(24,25). Tcf-1, Bcl-6 ve PRDM1'in düzenleyici bölgelerine bağlanır ve her iki transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu sırasıyla yukarı ve aşağı regüle eder (41).

### 3. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T Hücre Lokalizasyonu ve Fonksiyonu

Son on yılda insanlar, primatlar ve fareler üzerinde yapılan çok sayıda çalışma CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin lenfoid folikül ve GC'lere göç edebildiğini göstermiştir (42,43). Klasik sitotoksik işlevlerinin yanı sıra B hücrelerine yardım ettikleri bildirilmiştir (42,43). Lenfadenopati çalışmaları sayesinde insanlarda CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin foliküler lokalizasyonu ilk olarak tanımlanmıştır. İltihaplı lenfoid foliküllerde immünohistokimya boyama yoluyla, yüksek frekanslarda CD8<sup>+</sup> T hücreleri gösterilmiştir (42,43). Quigley ve ark. (22) insan bademcik foliküllerini infiltre eden CD8<sup>+</sup> T hücresi popülasyonunu karakterize etmiş ve foliküler CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin fenotipi ve işlevi hakkında bilgi sağlamıştır. Homeostatik koşullar altında, CXCR5'in ligandı olan CXCL13, fare ve insanlarda, esas olarak foliküler dendritik hücreler dahil olmak üzere foliküler stromal hücreler tarafından üretilir, sekonder lenfoid organların B-hücre folikülleri içinde bulunur (22). B hücresi bölgesine girişi kolaylaştıran temel kemokin reseptörü olarak CXCR5'in ekspresyonu, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücresi yerleşiminin araştırılması bakımından önemlidir (22). Folikülde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücresi birikimi, antijen konsantrasyonu veya immün ortam tarafından değil, kronik enflamasyon ve immün aktivasyon koşulları tarafından belirleniyor olabilir (44-46).

Periferik kandan izole edilmiş insan immün yetmezlik virüsüne (HIV) özgü CD8<sup>+</sup> T hücreleri, lenfoid CD8<sup>+</sup> T hücre popülasyonlarına kıyasla daha sitolitik (47). Lenfoid CD8<sup>+</sup> T hücresi popülasyonu grupları içerisinde yer alan CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerine kıyasla daha baskın bir sitolitik fenotip sürdürür (47). Kronik viral enfeksiyon modellerinde, ektrafoliküler boşlukta ve germinal merkezde tanımlanan lenfositik koriomenanjit virüse (LCMV) özgü CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerine kıyasla daha sitolitik bir fenotip gösterir (23,24,48). CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri ise genellikle tükenmiş bir fenotip sergileyebilir (23-28,47). İnsanlarda ve farelerde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri viral enfeksiyon ve konakçı türlerinden bağımsız olarak hem kanda hem de lenf düğümünde sitolitik kapasitelerini bu nedenden dolayı korumuş olur (22). Bu farklılıklar birtakım gözlemler ile açıklanabilir. İlk olarak, sitotoksik efektör fonksiyonlara sahip CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, fenotipik ve fonksiyonel profillerine ulaşmamış olabilirler (22). İkincisi, değerlendirilen enfeksiyöz veya enflamatuvar senaryoya göre, lenfoid foliküllerde, GC'lerde ve dolaşımdaki CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin popülasyonu içinde büyük

bir heterojenlik bulunabilir (22). Kemokin reseptörleri, aktivasyon belirteçlerini veya efektör fonksiyonlarını yukarı ve aşağı düzenleyebilir (22). Üçüncüsü, PD-1 gibi bir tükenme durumunu gösteren inhibitör reseptörlerin ekspresyonu, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin tüm fonksiyonel özelliklerinin düzenlenmesinde rol oynayabilir (22). Farelere CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücre reseptörlerinin transferine bağlı olarak CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sıklığında artış sağlanabilir veya aksi durumlarda PD-1-PD-L1 yolunun bloke edilmesiyle de bu veriler desteklenebilir (24). Bu teorilerin ışığında CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin lokalizasyonu veya doğrudan hücre öldürme kapasitesi gibi araştırmaların sürdürülmesi önemlidir.

### 4. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T Hücresi İşlevi ve Hastalıklarla İlişkisi

#### 4.1. Kanser

Foliküler alanlarda bulunan CD8<sup>+</sup> T hücreleri, B hücreli, foliküler ve Hodgkin lenfomalar gibi birçok kanser türünün kontrolü ve prognozuyla ilişkilidir (49-51). Bu tip tümörlerin gelişmesi için uygun bir mikroçevre gereklidir (52). Ayrıca, lenfoid foliküllerde CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin kısmen yokluğu, tümör büyümesi ve immün kaçış için uygun bir ortam sağlar (52). Lenfoid folikül içindeki malignitelerin kontrolünde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin potansiyel rolünü ortaya çıkarır şekilde, B hücreli lenfoma taşıyan farelerde, bu alt kümenin *in vivo* olarak etkili olduğu gösterilmiştir (25). Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) hastaları ile yapılan bir çalışmada CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin, CD8<sup>+</sup> T hücre ile geliştirilen immünoterapide potansiyel aday olduğu bildirilmiştir (53). Aynı zamanda DLBCL hastalarında otolog tümör hücrelerinin ortadan kaldırılmasına aracılık edebileceği ve IL-10 aracılı baskılamaya da duyarlı olduğu gösterilmiştir (53). Bu nedenle CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin, B hücresinden gelişen malignitelere yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde geniş kapsamlı etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik hepatit B viral (HBV) ile ilişkili hepatosellüler karsinomlu hastalarda, otolog B hücreleri korunurken, CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin tümör hücresinin yok edilmesinde CXCR5<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinden daha güçlü bir şekilde aracılık etme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (54). Kolorektal ve pankreas kanserlerinde CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin potansiyel olarak tedavi edici seçenek olabileceği öngörülmüştür (45,55,56). Kanser türlerinden izole edilen CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, tipik olarak tükenmiş CD8<sup>+</sup> T hücre göstergesi olan protein ekspresyonuna sahip olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı sitolitik potansiyellerini korurlar (54). HBV ile ilişkili hepatosellüler karsinomlu ve DLBCL hastalarından izole edilen dolaşımdaki CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin, tümör hücresi ve B hücresi lizisine katkıda bulunan granzim B ve CD107a'yı eksprese ettiği bildirilmiştir (28). Dolaşımdaki,

tümör ve lenfoid CXCR5+CD8+ T hücreleri de PD-1 ve Tim-3'ü eksprese eder ancak işlevsel olarak CXCR5+CD8+ T hücrelerinden daha az tükenmiş bir profile sahiptirler (28,33). Kolorektal kanser türlerinde tümör hücrelerini doğrudan yok etmek için CXCR5+CD8+ T hücreleri, sitolitik kapasitelerini korur. Ayrıca B hücrelerinin IgG salgılamasını etkileyebilir (27). Yakın zamanda kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada Tfc hücrelerinin, Tfc olmayan CD8+ T hücrelerinden önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde CD40L ifade ettiği bildirilmiştir (57). İlginç bir şekilde, kolorektal kanserli hastalardan alınan Tfc hücreleri, sağlıklı kontrollerden alınan Tfc hücrelerinden önemli ölçüde daha yüksek CD40L eksprese etmektedir (57). Ancak Tfc hücre aracılı CD40L ekspresyonunun *in vivo* olarak kolorektal kanser patogenezi nasıl etkileyebileceği belirsizliğini korumaktadır. Bu durum tümör kontrolü için birden fazla mekanizma olduğunu düşündürmektedir (27,57).

Günümüzdeki kanserin tedavisine yönelik olarak CXCR5+CD8+ T hücre fonksiyonu ile spesifik hücre lizisini geliştirmek, yeni bir potansiyel hedef olabilir. Pankreas ve kolorektal kanser türlerinde hayatta kalma süresi, CXCR5+CD8+ T hücre frekansı ile pozitif korelasyon gösterdiğinden, CXCR5+CD8+ T hücresi popülasyonunun artırılması, kanser tedavisinin etkinliğini uzatabilir (32).

#### 4.2. Viral Enfeksiyon

HIV enfeksiyonunun insan vücuduna girişi ve hastalığın ilerlemesinde CD8+ T hücreleri hayati öneme sahiptir (58). Bu virüse özgü CD8+ T hücrelerinin aktive olması ile viral yük azalmıştır (58). HIV ile enfekte ama hastalığı ilerlememiş bireylerde işlevsel CD8+ T hücrelerinin daha yüksek frekansta olduğu bilinmektedir (58). CXCR5+CD8+ T hücreleri ile kronik viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki bakımından çok fazla araştırma bulunmaktadır. Çalışmalarda viral yük ile bu hücre grubunun frekansının ters orantılı olabileceği ileri sürülmektedir (22,25,26,58,59). Bu verileri kanıtlar şekilde CXCR5+CD8+ T hücrelerinin sitolitik aktiviteleri ile virüsle enfekte olan hücrelerin azaldığı gösterilmiştir (22,25,26,58,59). Kronik simian immün yetmezlik virüsü ve LCMV enfeksiyonu ile ilgili benzer çalışmalarda ise, CXCR5+CD8+ T hücrelerinin, efektör bellek fenotipi ile daha düşük sitolitik protein ekspresyon profili sergilediği bildirilmiştir (24). Literatürde CXCR5+CD8+ T hücreleri ve viral enfeksiyonlarla ilgili yapılan çalışmalarda gözlemlenen bu sitolitik aktivite farklılıklarının çeşitli nedenleri olabilir (60). CXCR5+CD8+ T hücre popülasyonlarının alt grupları arasındaki aktivite farklılıklarının nedenleri bu hücre gruplarının popülasyon heterojenliği, farklılaşma durumları ve hastalığa bağlı olan hücrel etkileşimleridir (24). Yapılan tüm çalışmalar bir araya getirildiğinde, sitolitik işlev kapasitesinin değişkenliği ile kronik antijen ve hücre tükenmesi durumlarında CD8+

T hücreleri efektör bellek benzeri CD8+ T hücre profili sergilemektedir (24). Tükenmiş CD8+ T hücrelerini tanımlamak için PD-1 eksprese eden CXCR5+CD8+ T hücrelerinin, sitotoksik efektör fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (48). Bu CXCR5+CD8+PD-1+ T hücresi alt grubu yeni bir CD8+ T hücresi alt kümesi olarak belirtilmiştir (48,61). Yapılan çalışmalarda CXCR5+ alt kümesinin, kronik olarak LCMV ile enfekte olmuş farelere aktarıldığında CXCR5- olan hücrelerden daha az bir tedavi edici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (48). Üstelik anti-PD-L1 tedavisi ile birleştirildiğinde de viral yükte önemli ölçüde bir azalma olduğu bildirilmiştir (23). HIV enfeksiyonunda ise PD-1 blokaj tedavileri sonrasında daha az TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  sitokin üretimi tespit edilmiştir (48). Bu bilgiler doğrultusunda CXCR5+CD8+PD-1+ T hücresi alt grubunun foliküler lokalizasyon ve terminal farklılaşma ile ilgili özelliklerinden dolayı efektör fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir.

HBV enfeksiyonlu olgulardan elde edilen insan CXCR5+CD8+ T hücrelerinin IFN- $\gamma$  ürettiği gözlenmiştir (62). Ayrıca bu hücre grubunun uyarılmamış B hücreleri veya bellek B hücreleriyle birlikte kültüre edildiğinde ise IgG ve IgA üretimini etkilediği bulunmuştur (62). Benzer bir çalışmada da viral enfeksiyon sırasında efektör CD8+ T hücrelerinin antikor üretimini düzenlediği ve virüslere karşı korumada etkili olduğu belirtilmiştir (63). CXCR5+CD8+ T hücresi alt grubunun B hücrelerine antikor üretiminde yardımcı fonksiyona sahip olduğu anlaşılmıştır (63). Bunun yanı sıra kronik viral enfeksiyon sırasında ikincil lenfoid organlarda dokuya özgü bir antiviral tepkiyi de teşvik etmektedir (63). Klasik CD8+ T hücreleriyle CXCR5+CD8+ T hücreleri aynı sitotoksik fonksiyona sahip değildir (63). Bu nedenle viral enfeksiyonlarda CXCR5+CD8+ T hücrelerinin hangi mekanizmaları kullandığının belirlenmesi ilginç olabilir. Bu mekanizmalar göz önüne alındığında tedavi edici veya aşı stratejileri yoluyla da geliştirilerek HIV aşılarının tasarımında bu hücre grubunun da dikkate alınmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

#### 4.3. Enflamasyon ve Otoimmün Hastalık

CD8+ T hücrelerinin otoimmün hastalık patolojisine aracılık ettiği mekanizmalar henüz çözülmüştür (49,64). CD8+ T hücrelerinin, lenfoid foliküllerde GC'lerin yapısal bütünlüğünü ve fonksiyonel aktivitesini düzenlediği bildirilmiştir (49,64). CD8+ T hücrelerinin yokluğunda romatoid artritte perforin ve granzim A üretmez, ancak IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  ekspresyonunu sürdürür (49,64). GC oluşumu engellenir ve spontan otoantikor aracılı hastalık daha geç oluşur (49,64). Bademciklerde ise IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ , granzim A ve IL-2'yi eksprese ettikleri bildirilmiştir (22). B hücreleri ile birlikte kültürlenen insan tonsil CD8+ T hücreleri, CXCR5+CD4+ T hücreleri gibi B hücrelerinin de hayatta kalmasını teşvik ettiği ve IgG sınıfı değiştirmeyi

indüklediği gözlenmiştir (22). Başka bir çalışmada ise insan nazal poliplerinden IL-21 üreten CD8<sup>+</sup> T hücreleri, B hücreleri ile birlikte kültür ortamında B hücrelerinin IgG sınıfına geçişi indüklemek için IFN- $\gamma$  ve IL-21'i birlikte ifade ettiği rapor edilmiştir (45). CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, protein bağışıklığına ve periferik viral enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkar (65,66). Tfc hücrelerinin Tfh hücrelerine benzer şekilde plazma hücre farklılaşmasını arttırdığı IgG1 ve IgG2b'yi indüklediği gösterilmiştir (65,66).

CD8<sup>+</sup> T ve B hücresi etkileşimlerinin GC, manto bölgesi veya ektrafoliküler odaklardaki birincil konumu ve antikor sınıfı değişirmeyi destekleyen mekanizmaların doğrudan temas yoluyla mı yoksa salgılanan sitokinler aracılığıyla mı olduğu keşfedilmemiştir (65,66). Tfh mekanizmalarına ek olarak CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri otoimmün hastalıklarda test edilmemiş olsa da sitotoksik mekanizmaları da yürütebilir (65,66). Bu verilerin ışığında CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin otoimmün ve enflamatuvar hastalık durumlarını tetikleyeceği, ayrıca CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin sitolitik özelliğine ek olarak GC reaksiyonlarını etkileyebilen mekanizmalara sahip olabileceği görülmektedir.

## Sonuç

CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin çeşitli fonksiyonel kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, viral enfeksiyonda ve bazı kanserlerde hücre lizisini teşvik ederken, enflamasyon ve otoimmünitede ise yardımcı hücreler olarak işlev göerek bu hastalıkların patogenezi destekler. Henüz tam olarak keşfedilmemiş olmakla birlikte CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücreleri, sitolitik ve yardımcı işlevsellikleriyle Tfh hücreleri, B hücreleri ve foliküler dendritik hücreler ile etkileşim gösterir. Böylece enfekte olmuş CD4 T hücrelerine ve kanserli B hücrelerine erişim sağlarlar.

Efektör tepkilerini etkilemeye yönelik tedavilerin uygulanabilmesi ve spesifik antikorların kullanımı, hücre etkileşimlerinin olduğu bağışıklık ortamında CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücre fonksiyonunun net bir analizini gerektirir. Mevcut HIV tedavilerine yanıt vermeyen hastalarda tedaviyi kişiye özel şekilde optimize etmek için CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtlarının izlenmesi gerekmektedir. Sonuç olarak CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T hücre grubunun aktivasyonu GC reaksiyonlarını teşvik edip antikor gelişimini destekleyerek immün yanıt hakkında ipucu sağlar.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: N.S.E., Ş.D., F.U., Dizayn: N.S.E., Ş.D., F.U., Literatür Tarama: N.S.E., Ş.D., Yazan: N.S.E., Ş.D., F.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

- Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:671-84.
- Klenerman P, Hill A. T cells and viral persistence: lessons from diverse infections. *Nat Immunol*. 2005;6:873-9.
- Kuang DM, Peng C, Zhao Q, Wu Y, Zhu LY, Wang J, et al. Tumor-activated monocytes promote expansion of IL-17-producing CD8<sup>+</sup> T cells in hepatocellular carcinoma patients. *J Immunol*. 2010;185:1544-9.
- Lu Y, Hong B, Li H, Zheng Y, Zhang M, Wang S, et al. Tumor-specific IL-9-producing CD8<sup>+</sup> Tc9 cells are superior effector than type-I cytotoxic Tc1 cells for adoptive immunotherapy of cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:2265-70.
- Huber M, Heink S, Grothe H, Guralnik A, Reinhard K, Elflein K, et al. A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol*. 2009;39:1716-25.
- Kim HJ, Cantor H. Regulation of self-tolerance by Qa-1-restricted CD8(+) regulatory T cells. *Semin Immunol*. 2011;23:446-52.
- Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, et al. The Toll-like receptor 4 ligands Mrp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8<sup>+</sup> T cells. *Nat Med*. 2010;16:713-7.
- Tang Y, Guan SP, Chua BY, Zhou Q, Ho AWS, Wong KHS, et al. Antigen-specific effector CD8 T cells regulate allergic responses via IFN-gamma and dendritic cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1611-20.e4.
- Visekruna A, Ritter J, Scholz T, Campos L, Guralnik A, Poncette L, et al. Tc9 cells, a new subset of CD8(+) T cells, support Th2-mediated airway inflammation. *Eur J Immunol*. 2013;43:606-18.
- Kaech SM, Cui W. Transcriptional control of effector and memory CD8<sup>+</sup> T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:749-61.
- Shrikant PA, Rao R, Li Q, Kesterson J, Eppolito C, Mischo A, et al. Regulating functional cell fates in CD8 T cells. *Immunol Res*. 2010;46:12-22.
- Buchholz VR, Graf P, Busch DH. The origin of diversity: studying the evolution of multi-faceted CD8<sup>+</sup> T cell responses. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:1585-95.
- Restifo NP, Gattinoni L. Lineage relationship of effector and memory T cells. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:556-63.
- Gravano DM, Hoyer KK. Promotion and prevention of autoimmune disease by CD8<sup>+</sup> T cells. *J Autoimmun*. 2013;45:68-79.
- Mittrucker HW, Visekruna A, Huber M. Heterogeneity in the differentiation and function of CD8(+) T cells. *Arch Immunol Ther Exp*. 2014;62:449-58.
- Croft M, Carter L, Swain SL, Dutton RW. Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of interleukin (IL)-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J Exp Med*. 1994;180:1715-28.
- Chang SY, Song JH, Guleng B, Cotoner CA, Arihiro S, Zhao Y, et al. Circulatory antigen processing by mucosal dendritic cells controls CD8(+) T cell activation. *Immunity*. 2013;38:153-65.
- Hamada H, Garcia-Hernandez Mde L, Reome JB, Misra SK, Strutt TM, McKinstry KK, et al. Tc17, a unique subset of CD8

- T cells that can protect against lethal influenza challenge. *J Immunol.* 2009;182:3469-81.
19. Yen HR, Harris TJ, Wada S, Grosso JF, Getnet D, Goldberg MV, et al. Tc17 CD8 T cells: functional plasticity and subset diversity. *J Immunol.* 2009;183:7161-8.
  20. Jiang H, Canfield SM, Gallagher MP, Jiang HH, Jiang Y, Zheng Z, et al. HLA-E-restricted regulatory CD8(+) T cells are involved in development and control of human autoimmune type 1 diabetes. *J Clin Invest.* 2010;120:3641-50.
  21. Smith TR, Kumar V. Revival of CD8+ Treg-mediated suppression. *Trends Immunol.* 2008;29:337-42.
  22. Quigley MF, Gonzalez VD, Granath A, Andersson J, Sandberg JK. CXCR5+ CCR7- CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *Eur J Immunol.* 2007;37:3352-62.
  23. He R, Hou S, Liu C, Zhang A, Bai Q, Han M, et al. Follicular CXCR5-expressing CD8+ T cells curtail chronic viral infection. *Nature.* 2016;537:412-28.
  24. Im SJ, Hashimoto M, Gerner MY, Lee J, Kissick HT, Burger MC, et al. Defining CD8+ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy. *Nature.* 2016;537:417-21.
  25. Leong YA, Chen Y, Ong HS, Wu D, Man K, Deleage C, et al. CXCR5(+) follicular cytotoxic T cells control viral infection in B cell follicles. *Nat Immunol.* 2016;17:1187-96.
  26. Li S, Folkvord JM, Rakasz EG, Abdelaal HM, Wagstaff RK, Kovacs KJ, et al. SIV-producing cells in follicles are partially suppressed by CD8+ cells in vivo. *J Virol.* 2016;90:11168-80.
  27. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192:1027-34.
  28. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol.* 2009;10:29-37.
  29. Golden-Mason L, Palmer BE, Kassam N, Townshend-Bulson L, Livingston S, McMahon BJ, et al. Negative immune regulator Tim-3 is overexpressed on T cells in hepatitis C virus infection and its blockade rescues dysfunctional CD4+ and CD8+ T cells. *J Virol.* 2009;83:9122-30.
  30. Kahan SM, Wherry EJ, Zajac AJ. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology.* 2015;479-480:180-93.
  31. Dent AL, Shaffer AL, Yu X, Allman D, Staudt LM. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science.* 1997;276:589-92.
  32. Crotty S, Johnston RJ, Schoenberger SP. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation. *Nat Immunol.* 2010;11:114-20.
  33. Vasawala FH, Kusam S, Toney LM, Dent AL. Repression of AP-1 function: a mechanism for the regulation of Blimp-1 expression and B lymphocyte differentiation by the B cell lymphoma-6 protooncogene. *J Immunol.* 2002;169:1922-9.
  34. Johnston RJ, Poholek AC, DiToro D, Yusuf I, Eto D, Barnett B, et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science.* 2009;325:1006-10.
  35. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, Yu X, Hurt EM, Rosenwald A, et al. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity.* 2002;17:51-62.
  36. Gong D, Malek TR. Cytokine-dependent Blimp-1 expression in activated T cells inhibits IL-2 production. *J Immunol.* 2007;178:242-52.
  37. Kallies A, Xin A, Belz GT, Nutt SL. Blimp-1 transcription factor is required for the differentiation of effector CD8(+) T cells and memory responses. *Immunity.* 2009;31:283-95.
  38. Fukuda T, Miki T, Yoshida T, Hatano M, Ohashi K, Hirosawa S, et al. The murine BCL6 gene is induced in activated lymphocytes as an immediate early gene. *Oncogene.* 1995;11:1657-63.
  39. Yoshida K, Sakamoto A, Yamashita K, Arguni E, Horigome S, Arima M, et al. Bcl6 controls granzyme B expression in effector CD8+ T cells. *Eur J Immunol.* 2006;36:3146-56.
  40. Mylvaganam GH, Rios D, Abdelaal HM, Iyer S, Tharp G, Mavinger M, et al. Dynamics of SIV-specific CXCR5+ CD8 T cells during chronic SIV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:1976-81.
  41. Xu L, Cao Y, Xie Z, Huang Q, Bai Q, Yang X, et al. The transcription factor TCF-1 initiates the differentiation of TFH cells during acute viral infection. *Nat Immunol.* 2015;16:991-9.
  42. Toccanier MF, Kapanci Y. Lymphadenopathy in drug addicts. A study of the distribution of T lymphocyte subsets in the lymph nodes. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1985;406:149-63.
  43. Brask S, Hager H, Pallesen G, Porwit A, Biberfeld P, Gerstoft J. Quantification of CD8-positive lymphocytes in lymph node follicles from HIV-infected male homosexuals and controls. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1987;95:155-7.
  44. Kang YM, Zhang X, Wagner UG, Yang H, Beckenbaugh RD, Kurtin PJ, et al. CD8 T cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis. *J Exp Med.* 2002;195:1325-36.
  45. Bai M, Zheng Y, Liu H, Su B, Zhan Y, He H. CXCR5(+) CD8(+) T cells potently infiltrate pancreatic tumors and present high functionality. *Exp Cell Res.* 2017;361:39-45.
  46. Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med.* 2000;192:1545-52.
  47. Reuter MA, Del Rio Estrada PM, Buggert M, Petrovas C, Ferrando-Martinez S, Nguyen S, et al. HIV-Specific CD8(+) T cells exhibit reduced and differentially regulated cytolytic activity in lymphoid tissue. *Cell Rep.* 2017;21:3458-70.
  48. Jiao YM, Yang HG, Huang HH, Tu B, Xing SJ, Mao L, et al. Dichotomous roles of programmed cell death 1 on HIV-specific CXCR5(+) and CXCR5(-) CD8(+) T cells during chronic HIV infection. *Front Immunol.* 2017;8:1786.
  49. Wahlin BE, Sander B, Christensson B, Kimby E. CD8+ T-cell content in diagnostic lymph nodes measured by flow cytometry is a predictor of survival in follicular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:388-97.
  50. Afshar-Sterle S, Zotos D, Bernard NJ, Scherger AK, Rodling L, Alsop AE, et al. Fas ligand-mediated immune surveillance by T cells is essential for the control of spontaneous B cell lymphomas. *Nat Med.* 2014;20:283-90.
  51. Alonso-Alvarez S, Vidriales MB, Caballero MD, Blanco O, Puig N, Martin A, et al. The number of tumor infiltrating T-cell subsets in lymph nodes from patients with Hodgkin lymphoma is associated with the outcome after first line ABVD therapy. *Leuk Lymphoma.* 2016;1-9.

52. Kupperts R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:251-62.
53. Tang J, Zha J, Guo X, Shi P, Xu B. CXCR5(+)CD8(+) T cells present elevated capacity in mediating cytotoxicity toward autologous tumor cells through interleukin 10 in diffuse large B-cell lymphoma. *Int Immunopharmacol*. 2017;50:146-51.
54. Jiang J, Champion CI, Wei B, Liu G, Kelly KA. CD8(+) CXCR5(+) T cells regulate pathology in the genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:813238.
55. E J, Yan F, Kang Z, Zhu L, Xing J, Yu E. CD8(+)CXCR5(+) T cells in tumor-draining lymph nodes are highly activated and predict better prognosis in colorectal cancer. *Hum Immunol*. 2018;79:446-52.
56. Xing J, Zhang C, Yang X, Wang S, Wang Z, Li X, et al. CXCR5(+) CD8(+) T cells infiltrate the colorectal tumors and nearby lymph nodes, and are associated with enhanced IgG response in B cells. *Exp Cell Res*. 2017;356:57-63.
57. Xing J, Lia X, Jifu E, Wangb C, Wanga H. Inverse relationship between CD40L expression and cytolytic molecule expression by CD8+CXCR5+ T follicular cytotoxic cells in colorectal cancer. *Exp Cell Res*. 2020;389:111892.
58. Connick E, Folkvord JM, Lind KT, Rakasz EG, Miles B, Wilson NA, et al. Compartmentalization of simian immunodeficiency virus replication within secondary lymphoid tissues of rhesus macaques is linked to disease stage and inversely related to localization of virus-specific CTL. *J Immunol*. 2014;193:5613-25.
59. Rahman MA, McKinnon KM, Karpova TS, Ball DA, Venzon DJ, Fan W, et al. Associations of simian immunodeficiency virus (SIV)-specific follicular CD8(+) T cells with other follicular T cells suggest complex contributions to SIV viremia control. *J Immunol*. 2018;200:2714-26.
60. Perdomo-Celis F, Taborda NA, Rugeles MT. Follicular CD8(+) T Cells: origin, function and importance during HIV infection. *Front Immunol*. 2017;8:1241.
61. Petrovas C, Ferrando-Martinez S, Gerner MY, Casazza JP, Pegu A, Deleage C, et al. Follicular CD8 T cells accumulate in HIV infection and can kill infected cells in vitro via bispecific antibodies. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaag2285.
62. Jiang H, Li L, Han J, Sun Z, Rong Y, Jin Y. CXCR5(+) CD8(+) T cells indirectly offer B cell help and are inversely correlated with viral load in chronic hepatitis B infection. *DNA Cell Biol*. 2017;36:321-7.
63. Yang R, Masters AR, Fortner KA, Champagne DP, Yanguas-Casas N, Silberger DJ, et al. IL-6 promotes the differentiation of a subset of naive CD8+ T cells into IL-21-producing B helper CD8+ T cells. *J Exp Med*. 2016;213:2281-91.
64. Valentine KM, Davini D, Lawrence TJ, Mullins GN, Manansala M, Al-Kuhlani M, et al. CD8 follicular T cells promote B cell antibody class switch in autoimmune disease. *J Immunol*. 2018;201:31-40.
65. Xiao L, Jia L, Bai L, He L, Yang B, Wu C, et al. Phenotypic and functional characteristics of IL-21-expressing CD8(+) T cells in human nasal polyps. *Sci Rep*. 2016;6:30362.
66. Tyllis TS, Fenix KA, Norton TS, Kara EE, McKenzie DR, David SC. CXCR5+CD8+ T Cells Shape Antibody Responses In Vivo Following Protein Immunisation and Peripheral Viral Infection. *Front Immunol*. 2021;12:626199.