
Marijana Jandrić-Kočić¹

RECIRKULACIJA NAIVNIH T LIMFOCITA

Sažetak: Nakon razvoja u timusu, naivni T limfociti dopijevaju u cirkulaciju i kontinuirano recirkulišu između krvi i perifernih limfoidnih organa u cilju aktivacije i transformacije u efektorske ćelije. Kretanje naivnih T limfocita predstavlja uređen slijed kontrolisan ekspresijom specifičnih proteina (selektina, integrina i hemokina), koji uključuje regrutovanje cirkulišućih limfocita na luminalnoj površini krvnog suda, transendotelnu tranziciju, te migraciju unutar ekstrasvaskularnog odeljka perifernih limfoidnih organa.

Pitanje kretanja naivnih T limfocita u i iz nelimfoidnih organa u fiziološkim uslovima nije u potpunosti razriješeno. Postoji mišljenje da naivni T limfociti u fiziološkim uslovima rutinski pristupaju gotovo svim nelimfoidnim organima u svrhu imunološkog nadzora i/ili indukcije tolerancije.

Nelimfoidni organi opterećeni hroničnom upalom i tumorskim procesom mogu posjedovati značajan broj naivnih T limfocita. Organizovano limfoidno tkivo uzročno doprinosi perzistenciji određenih autoimunih bolesti. Regrutacija u tumorskom tkivu i naknadni antitumorski imunološki odgovor korespondiraju sa pozitivnom prognozom.

Ključne riječi: naivni T limfociti, primarni imunološki odgovor

Naivni T limfociti

T limfociti su limfociti koji u imunološkim reakcijama učestvuju neposrednim ubijanjem ćelija koje izražavaju za njih specifičan antigen, te proizvodnjom i lučenjem limfokina pomoću kojih upravljaju djelovanjem drugih leukocita.¹ Eksprimuju klonalno raspoređene, polimorfne, T ćelijske receptore (engl. T Cell Receptor, TCR) koji detektuju peptidne fragmente proteinskih antigena predstavljenih u sklopu molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex, MHC).²

¹ Marijana Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, Republika Srpska, marijanajandrickocic@gmail.com

Naivni T limfociti su nezreli T limfociti koji su uspješno završili pozitivnu i negativnu selekciju u timusu ali nisu ostvarili kontakt sa antigenom.³ Posjeduju malu citoplazmu, spor metabolizam i nisu u mogućnosti proizvesti proinflamatorne citokine.⁴ Ekspiruju L selektin (CD62L), hemokinski receptor 7 (engl. C-C Motif Chemokine Receptor 7, CCR7), CD45RA (TEMRA), CD127 i CD132, ali ne i markere prethodne aktivacije, uključujući humani histokompatibilni leukocitni antigen klase II (engl. Human Histocompatibility Leucocyte Antigens class II, HLA-DR), CD25, CD44, CD69, CD45RO³⁻⁵).

Naivni T limfociti predstavljaju heterogenu populaciju.⁵ Funkcija timusa, starost i ukupan broj T ćelija uslovljavaju značajne razlike u fenotipu, dinamici, lokaciji, funkciji i statusu diferencijacije.⁵ U prvim godinama života najveći dio naivnih T limfociti se proizvodi u timusu.^{3,4,6} Insuficijentna timopoeza u odrasloj životnoj dobi se kompenzuje perifernom proliferacijom T limfocita.^{3,4,6} Homeostatsko preživljavanje omogućavaju molekuli MHC-II klase, interleukin 4 (engl. Interleukin-4, IL-4) i IL-7.^{4,6} Očekivani životni vijek naivnih T limfocita iznosi od 6 do 10 godina.⁴

Aktivacija naivnih T limfocita kao odgovor na antigen i njihova kasnija proliferacija i diferencijacija predstavlja primarni imunološki odgovor.⁷⁻⁹ Istovremeno s obezbjeđivanjem efektorskih T ćelija, primarni imunološki odgovor stvara imunološku memoriju, koja pruža zaštitu od naknadnog izlaganja istog patogena.¹

Recirkulacija naivnih T limfocita u perifernim limfoidnim organima

Nakon razvoja u timusu, naivni T limfociti dopijevaju u cirkulaciju i kontinuirano recirkulišu između krvi i perifernih limfoidnih organa (engl. Peripheral Lymphoid Organs, PNO) u cilju aktivacije antigenima i transformacije u efektorske ćelije.⁹ Kretanje limfocita predstavlja uređen slijed koji počinje regrutovanjem cirkulišućih limfocita na luminalnoj površini krvnog suda (uključujući interakciju limfocita sa endotelom, njihovo kotrljanje i na kraju čvrstu adheziju za unutrašnjost krvnog suda).^{10,11} Slijedi intravaskularna migracija luminalno adheriranih limfocita (translokaciju sa početnog mesta vezivanja na odgovarajuće izlazno mjesto), transendotelna tranzicija, te migracija unutar ekstravaskularnog kompartmenta u parenhimu.^{10,11} Regrutovanjem naivnih T limfocita se predominantno odvija u postkapilarnim venulama (engl. High Endothelial Venules, HEV) limfnih čvorova (engl. Lymph nodes, LN).¹² HEV posjeduju karakterističnu morfologiju, zadebljan apikalni glikokaliks i bazalnu laminu sa fibroblastnim retikularnim ćelijama (engl. Fibroblastic Reticular Cell, FRC).¹² Osim toga, endotel HEV-a eksprimuje molekule iz porodice adresina perifernih limfnih čvorova (engl. Peripheral lymph Node Addressin, PNAd) koji predstavljaju ligande L-selektinu (Slika 1).^{12,13}

Porodica PNAd uključuje molekul ćelijske adhezije-1 ovisan o glikolizaciji (engl. Glycosylation-dependent cell adhesion molecule-1, GlyCAM-1)⁴, sializirani glikoprotein od 200 kilodaltona (engl. sialylated glycoprotein of 200 kDa, sgp200),

podokaliksin, endomucin i nepmucin.¹³ PNAd ligandi prolaze sijalilaciju, glikozilaciju, fukozilaciju razgranatog O-glikana i sulfatizaciju 6 Sialyl-Lewis X tetrasaharida (Slika 2).¹³

Endotel HEV-a u crijevnim limfoidnim tkivima, mezenterijalnim limfnim čvorovima. te endotel slezene eksprimiraju mukozno adresiranu ćelijsku adheziju molekulu-1 (engl. Mucosal vascular Addressin Cell Adhesion Molecule 1, MAdCAM-1).¹⁴⁻¹⁶ MAdCAM-1 je transmembranski glikoprotein tipa I iz superfamilije imunoglobulina koji posjeduje dva domena slična imunoglobulinu i domen sličan mucinu.¹⁴⁻¹⁶ Domen sličan mucinu (bogat serinom i treoninom) predstavlja ligand L selektina.^{14,15}

L-selektin pripada porodici selektina, strukturno sličnih molekula ćelijske adhezije, koja uključuje i E-selektin i P-selektin (CD62E i CD62P).¹⁷ L-selektin je transmembranski glikoprotein tipa I izražen na naivnim T limfocitima.¹⁷ Izgrađen je od N-terminalnog, kalcijum-zavisnog lektinskog domena, domena sličnom epidermalnom faktoru rasta (engl. Epidermal Growth Factor, EGF), dva kratka ponavljajuća dijela (engl. Sequence Consensus Repeat, SCR) homologna u komplementarnim regulatornim proteinima, transmembranskog domena i citoplazmatskog repa.^{18,19} L-selektin posreduje u vezivanju i kotrljanju naivnih leukocita.¹² Proces vezivanja se predominantno odvija na ugljenohidratnim epitopima lektinske domene, iako u njemu mogu učestvovati i EGF i SCR domene.²⁰ Zahtjeva visok stepen analogije sa endotelnim glikoproteinskim HEV ligandima.^{21,22} Reverzibilna i kratkotrajna veza uzrokuje lagano kotrljanje u smjeru protoka, te interakciju s imobilizovanim hemokinima.²² Limfoidni hemokini CCL21 i CCL19 predstavljaju protein mase od 8 do 14 kilodaltona.²³ Pripadaju grupi CC hemokina koju karakterišu dva cisteinska ostatka u NH₂-terminalnom motive.²³ CCL21 i CCL19 proizvode stromalne ćelije LN i slezene.²³ CCL21 je također eksprimiran u visokim HEV i limfnim sudovima.²⁴

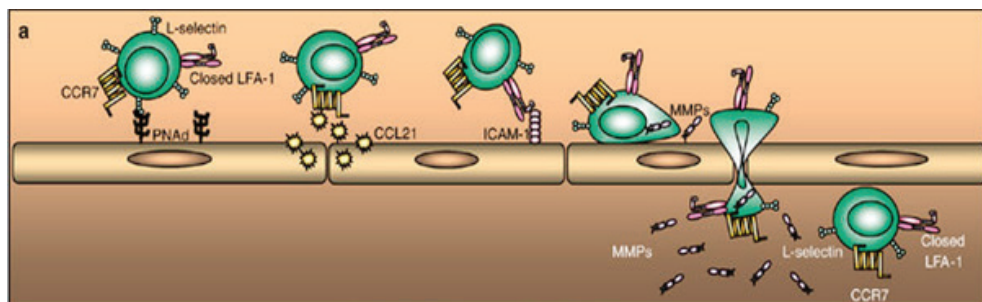
Limfoidni hemokini se vezuju za CC hemokinski receptor 7, eksprimiran na površini naivnih T ćelija i zrelih dendritskih ćelija (engl. Dendritic cells, DCs).²⁴ Interakcija CCL21 (i vjerovatno CCL19) HEV-a sa CCR7 omogućava konformacijsku promjenu antigena 1 povezanog sa funkcijama limfocita (engl. Lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1).⁹

LFA-1 integrin je glikozilirani heterodimerni molekul eksprimiran na površini naivnih T limfocita.²⁵ Izgrađen je od α i β podjedinice (transmembranski proteini tipa I), koje uključuju duge ekstracelularne domene, transmembransku domenu i uglavnom kratke citoplazmatske domene.^{10,25} Ekstracelularna domena posjeduje ubačen (engl. Inserted, I) ligand vezujući domen, intracelularnog adhezionog molekula 1 (engl. intracellular adhesion receptor 1, ICAM-1) za snažnu adheziju intracelularnog adhezionog molekula 1 (engl. Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM 1) luminalne površine HEV.¹⁸

U naivnim T limfocitima LFA-1 je predominantno u savijenom konformacionom obliku.¹⁰ Aktivacijom CCR7 G-protein-vezujućeg receptora (engl. G-protein-coupled receptora, GPCR) u prisustvu hemokina latentni oblik LFA-1 prelazi u intermedijarnu

konfiguraciju (I domen umjerenog afiniteta).¹⁰ U fiziološki perfuzovanim mikrožilama LFA-1 se brzo stabilizuje u potpuno aktivan oblik sa I domenom visokog afiniteta koji u interakciji ICAM-1 posreduje u zaustavljanju naivnih T limfocita na ICAM-1.¹⁰

Slika 1. Migracija naivnih T limfocita u limfne čvorove

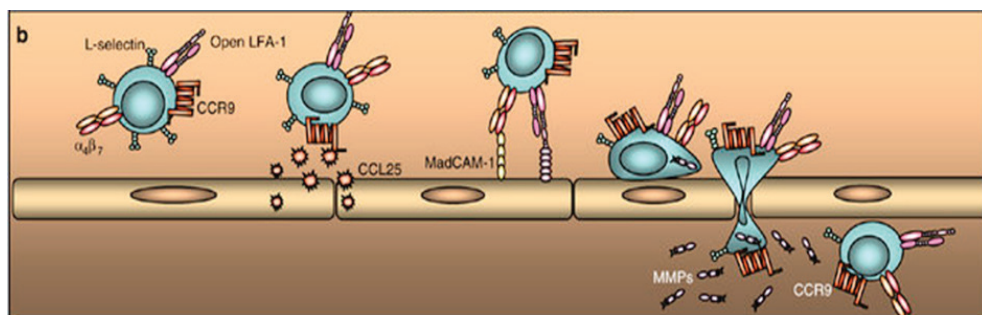


Preuzeto iz: Lewis M, Tarlton JF, Cose S. Memory versus naive T-cell migration. *Immunol Cell Biol.* 2008 Mar-Apr; 86(3): 226–31

Migracija naivnih T limfocita u crijevnim limfoidnim tkivima zahtjeva interakciju konstitutivno eksprimiranog integrina naivnih T limfocita, $\alpha 4\beta 7$, i MADCAM-1 HEV-a.¹⁶ S druge strane, migracija u mezenterijalnim limfnim čvorovima podrazumjeva sekvencijalnu i sinergističku aktivnost PNAd i $\alpha 4\beta 7$.¹⁶ Interakcija PNAd/L selektin indukuje inicijalno kotrljanje i adheziju naivnih T limfocita, dok $\alpha 4\beta 7$ /MADCAM-1 kompleks omogućava čvrstu adheziju i transmigraciju.¹⁶

Migraciju naivnih T limfocita u slezenu olakšava angiotenzin II (angiotenzin II/AT1 osovina).¹⁶ Povećana koncentracija angiotenzina II u slezeni indukuje llimfocitnu ekspresiju L-selektina i CCR9, te proizvodnju CCL19 i CCL25 u slezini.¹⁶

Slika 2. Migracija naivnih T limfocita u crijevnim limfoidnim tkivima



Preuzeto iz: Lewis M, Tarlton JF, Cose S. Memory versus naive T-cell migration. *Immunol Cell Biol.* 2008 Mar-Apr; 86(3): 226–31

Nakon čvrstog vezanja naivnih T limfocita, počinje provlačenje između intercelularnih spojeva endotelnih stanica.⁹ Hemoatraktanti limfocita (CCL19, CCL21 i CXCL12), eksprimirani na površini FRC, potiču HEV migraciju i zadržavanje naivnih T limfocita u dubokom parakorteksu LN kroz njihovu ligaciju za CCR7 i CXC hemokinski receptor 4 (engl. CXC Motif Chemokine Receptor 4, CXCR4).²⁶⁻²⁸ Po izlasku iz HEV-a, mreža FRC omogućava putanju za migriranje unutar parakorteksa LN prema gradijentima hemokina.²⁶ Osim toga, FRC proizvode IL-7 koji potiče preživljavanje i homeostazu naivnih T ćelija u dubokom parakorteksu.²⁸ DC, profesionalni antigen prezentujuće ćelije (engl. Antigen-presenting cell, APC), poput naivnih T limfocita, koristi sistem provodnika FRC, što povećava potencijalne interakcije (procjenjena interakcija naivnih T ćelija sa DC iznosi 500/h).^{27,29} Migracija DC je uslovljena gradijentom hemokina, te interakcijom receptora sličnom lektinu C tipa 2 (engl. C-type lectin-like receptor 2, CLEC-2) DC sa podoplaninom, takođe poznatim kao glikoprotein 38 (engl. glycoprotein 38, gp38).²⁹ Interakcija CLEC-2-gp38 rezultuje polimerizacijom aktina DC (širenje, protruziju i migraciju DC duž FRC), kao i inhibicijom gp38 signalizacije (opuštanje aktomiozinskog citoskeleta i posljedično širenje FRC).²³

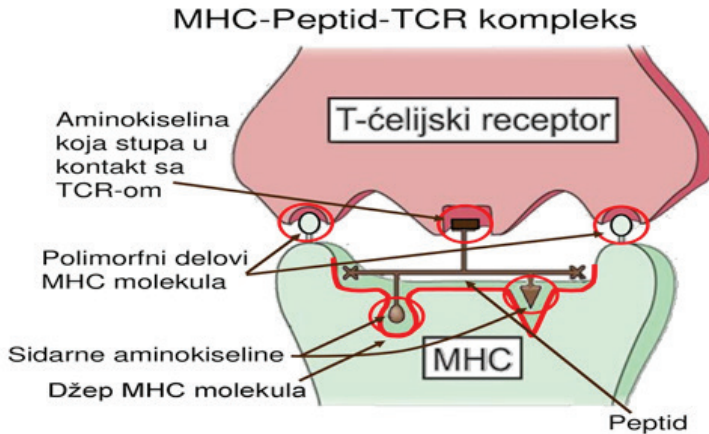
Intracelularni proteini se prikazuju u sklopu MHC molekula I klase.²⁸ Ekstracelularne proteine prezentuju MHC molekule II klase APC.²⁹

Unutar limfnog čvora naivni T limfociti provode od 8 do 12 sati.²⁸ Kreću se brzinom od oko 11-14 μ u minuti.³ S druge strane, DC putuju brzinom od oko 3-6 μ u minuti i zatim se zaustavljaju.³ U prisustvu antigena, naivni T limfociti stupaju u interakciju sa DC, može biti prolazna (3-11 min) ili stabilna (nekoliko sati), u zavisnosti od afiniteta za antigen.³

Kompleks antigena i MHC molekula prepoznaju T ćelijski receptor (engl. T-cell receptor, TCR) i koreceptor.²⁹ Aktivacija naivnih T limfocita zahtijeva vezivanje TCR-a za peptid-MHC kompleks (signal 1), kao i interakciju kostimulativnih molekula na interfejsu između naivnih T limfocita i DC (B7/CD28, LFA-1/ICAM-1 i ICAM2, CD2/LFA-3) (signal 2) (Slika 3).²⁹

Signalni putevi aktivacije naivnih T limfocita uključuju: nuklearni faktor aktiviranih T ćelija (engl. nuclear factor of activated T cells, NFAT), RAS/RAC-mitogenom aktivirana protein kinaza (RAS/RAC mitogen-activated protein kinase, protein kinaza C, RAS/RAC MAP kinase), protein kinaza C (engl. protein kinase C, PKC θ), nuklearni faktor κ B (engl. nuclear factor- κ B, NF- κ B), put Fosfatilinozitol-3 kinaze i kompleks tuberozne skleroze (engl. tuberous sclerosis complex, TSC).^{8,30}

Slika 3. Model prepoznavanja kompleksa peptidnog antigena i MHC molekule od strane T ćelijskog receptora



Preuzeto iz: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Osnove imunologije. Funkcije i poremećaji imunološkog sustava. Prijevod s engleskog jezika petog izdanja knjige *Basic immunology*. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet. 2016.

Prepoznavanje antigena i kostimulacija indukuju sintezu IL-2 i alfa lanca receptora za IL-2 (IL2R α ili CD25).⁸ IL-2 djeluje kao autokrini i parakrini faktor rasta koji aktivira blastogenezu ili klonsku ekspanziju.⁸ Proliferaciju i preživljavanje naivnih T limfocita uključuje i interakciju Fas-Fas Ligand, faktor tumorske nekroze (engl. Tumor necrosis factor, TNF), TNF Receptor I i II, CD40-CD40 ligand, kao i perforine i interferon gama (engl. Interferon gamma, IFN- γ).⁸

Istovremeno sa proliferacijom počinje diferencijacija koja rezultuje stvaranjem efektorskih (CD4⁺ pomoćnih i CD8⁺ citotoksičnih) i memorijskih T limfocita.⁸ Efektorski CD4⁺ T limfociti (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22) proizvode citokine i stimuliraju B limfocite da proizvode antitijela.⁸ Efektorski CD8⁺ T limfociti direktno napadaju ćelije (uništavaju maligne ćelije ili ćelije inficirane virusom).⁸ Memorijski T limfociti razvijaju brz odgovor pri ponovnom susretu sa antigenom.³¹

Odlazak naivnih T limfocita iz LN kontrolira fosfolipidni molekul sфингозин-1-fosfat (engl. sphingosine 1-phosphate, S1P).⁹

Unutrašnjost LN posjeduje manju koncentraciju S1P, u odnosu na krv i limfu.⁹ Kada naivni T limfocit uđe u LN niske koncentracije S1P indukuje povećanu ekspresiju S1P receptora.⁹ Ukoliko naivni T limfocit ne prepozna antigen on odlazi iz LN kroz eferentne limfne sudove u limfu preteći S1P gradijent.⁹

Aktivirani naivni T limfocit prolazno eksprimira CD69 koji suprimira ekspresiju S1P receptora.⁹ Istim omogućava zadržavanje naivnog T limfocita u LN nekoliko dana (do završetka diferencijacije u efektorske ćelije).⁹ Jednom potpuno diferentovan, efektorski T limfocit smanjuje ekspresiju CD69, CCR7 i L-selektina i odlazi

duž gradijenta SIP kroz eferentne limfne sudove u cirkulaciju.⁹ Efektorske T ćelije istovremeno ekspimiraju hemokinske receptore koji ih vode do mjesta infekcije.⁹

Recirkulacija naivnih T limfocita u nelimfoidnim organima

Pitanje hominga naivnih T limfocita u i iz nelimfoidnih organa u fiziološkim uslovima nije u potpunosti razriješeno.^{8,32} Postoji mišljenje da naivni T limfociti u fiziološkim uslovima rutinski pristupaju gotovo svim nelimfoidnim organima.^{8,29} Prema istim, riječ je o sekundarnoj migraciji, imajući u vidu da je broj naivnih T limfocita u nelimfoidnim organima relativno mali (daleko manji od kontingenta rezidentnih ili efektorskih memorijskih T limfocita).^{29,32} Ipak, imajući u vidu protok krvi kroz većinu nelimfoidnih organa i brzinu kretanja naivnih T limfocita, smatra se da će svaki naivni T limfocit vjerovatno pristupiti svim nelimfoidnim organima mnogo puta tokom svog životnog vijeka.⁸

Naivni T limfociti identifikovani su u krvi pupčanika i jetri³². Osim toga, izolovani su u jetri, plućima, mozgu, koži, testisima, bubrezima, pankreasu i koštanoj srži genetski modifikovanih miševa.³²

Smatra se da značajan dio naivnih T limfocita ulazi u nelimfoidne organe kao dio normalnog migratornog puta.^{32,33} Iako neki od naivnih T limfocita ekspimiraju receptore tkivno specifičnog povratka (CD45RA⁺ T limfociti ekspimiraju integrine crijeva $\alpha 4/\beta 7$), najveći dio naivnih T limfocita koji migrira u nelimfoidna tkiva to čini nasumično.^{8,32} U fiziološkim uslovima, migracija naivnih T limfocita kroz nelimfoidne organe odvija se po sistemu koji nije zavisen od signalizacije posredovane hemokinskim receptorima.^{8,32,33} Pretpostavlja se da kotrljanje i adheziju naivnih T limfocita u odsustvu CD11a posreduju CD44 i integrin $\alpha 4\beta 1$ (engl. very late antigen-4, VLA-4).⁸

Naivni T limfociti nisu konstituenti nelimfoidnih organa.⁸ Oni se kreću kroz iste tokom nekoliko dana, što sugeriše da naivni T limfociti pristupaju nelimfoidnim organima u svrhu imunološkog nadzora i/ili indukcije tolerancije.⁸ Osim toga, smatra se da aktivacija naivnih T limfocita može otpočeti izvan sekundarnih limfoidnih organa.⁸ Postoji mišljenje da najveći dio naivnih T limfocita u nelimfoidnim organima migrira u cilju indukovanja tolerancije.⁸ U prilog istom govori posredovanje periferne tolerancije na CD4⁺ T limfocite ekspresijom liganda 1 programirane smrti parenhimskih ćelija pankreasa.⁸

Antigen specifična retencija i aktivacija naivnih CD4⁺ T limfocita u jetri omogućena je populacijom rezidentnih fagocitnih ćelija, odnosno Kupferovim ćelijama (engl. Kupffer cells, KC).³³ KC imaju sposobnost hvatanja, razgradnje i prezentovanja (u sklopu MCH molekula II klase) antigena ekspimiranog u hepatocitima.³³

Nelimfoidni organi opterećeni hroničnom upalom i tumorskim procesom mogu posjedovati značajan broj naivnih T limfocita.^{34,35}

Hroničnu upalu karakteriše HEV koje eksprimiraju PNA^{d+} i/ili MAdCAM-1, često u kontekstu tercijarnih limfoidnih organa (engl. Tertiary lymphoid organs, TLOs).^{35,36} Osim toga, PNA^{d+} krvni sudovi su identifikovani u humanim tumorima (peritoneum, pluća, potkožno tkivo).³⁶ Ekspresija PNA^d na HEV u LN/TLO je predominantno kontrolisana signalima receptora za limfotoksin-beta (engl. Lymphotoxin β Receptor, LT β R).³⁵ U tumorskom tkivu ekspresija je indukovana sekrecijom IFN γ .³⁶

PNA^d omogućava priliv naivnih T limfocita u relativno kasnoj fazi, odnosno nakon formiranja HEV-a.³⁵ U inicijalnom stadijumu kronične upale/tumorskog procesa naivne T ćelije pristupaju periferiji putem krvnih sudova koji nemaju HEV-specifične vaskularnih adresina.^{35,36} Venule u zahvaćenim nelimfoidnim organima eksprimiruju L selektinske ligande, različite od PNA^d i MAdCAM.³⁵ Osim toga, CXC hemokinski ligand 12/faktor 1 α izveden iz stromalnih stranica (engl. C-X-C Motif Chemokine Ligand 12/stromal cell-derived factor 1 α) konstitutivno prisutan u endotelnim stanicama nelimfoidnih organa, povećava svoju ekspresiju nakon upale.³⁴ Ekspresija CCL21 u krvnim sudovima omogućava priliv naivnih T limfocita i moguće drugih CCR7⁺ limfocita.³⁵ Aktivacija naivnih CD4⁺ T limfocita rezultuje ekspresijom limfotoksina α 1 β 2 koji indukuje formiranje organizovanog limfoidnog tkiva.³⁴

De novo formiranje organizovanog limfoidnog tkiva je prisutno u reumatoidnom artritisu, multiploj sklerozi, Hašimotovom tireoiditisu, dijabetes melitusu, hroničnim upalnim bolestima crijeva, kao i nekim zaraznim bolestima.³⁴ Organizovano limfoidno tkivo uzročno doprinosi perzistenciji autoimunih bolesti.³⁴ S druge strane, gustina HEV ili prisustvo TLO u humanim tumorima korespondira sa pozitivnom prognozom.³⁵ Samim tim, indukcija razvoja HEV-a u tumorima može biti vrijedna terapijska intervencija.³⁵

Rezime

U fiziološkim uslovima, naivne T ćelije cirkulišu kroz sekundarne limfoidne organe povećavajući mogućnost susreta sa antigenom.⁹ Cirkulacija naivnih T limfocita predstavlja uređen slijed kontrolisan ekspresijom specifičnih proteina (selektina, integrina i hemokina), koji uključuje regrutovanje cirkulišućih limfocita na luminalnoj površini krvnog suda, transendotelnu tranziciju, te migraciju unutar ekstravaskularnog odeljka perifernih limfoidnih organa.¹⁰

Prepoznavanje antigena u sekundarnim limfoidnim organima indukuje aktivaciju i diferencijaciju naivnih T limfocita u efektorske i memorijske T limfocite.³ Aktivacija i diferencijacija naivnih T limfocita zahtijeva interakciju T ćelijskog receptora sa peptidnim antigenom, signalizaciju putem kostimulatornih molekula i prisustvo citokina.³ Jednom potpuno diferentovani, efektorski T limfociti migriraju na mjesto infekcije gdje obavljaju svoju efektorsku ulogu.⁹ Dugoživeći memorijski T limfociti razvijaju brz odgovor pri ponovnom susretu sa antigenom.⁹ Smatra se da naivni T lim-

fociti u fiziološkim uslovima pristupaju nelimfoidnim organima u svrhu imunološkog nadzora i/ili indukcije tolerancije.⁸ U autoimunim bolestima autoantigeni mogu biti predstavljeni naivnim T limfocitima na mjestu upale, što uzročno doprinosi perzistenciji bolesti.³⁴ S druge strane, prisustvo naivnih T limfocita u humanim tumorima korespondira sa pozitivnom prognozom.³⁵

Literatura

1. Junqueira LC, Carneiro. Osnove histologije. Bradamante Ž, Kostović-Knežević, ur. hrvatskog izdanja Bradamante Ž, Kostović-Knežević. Prema 10. američkom izdanju. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
2. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10762/>
3. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, Levy RA, Cerveret R. Autoimmunity: From Bench to Bedside. Colombia. Bogota. El Rosario University Press: 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
4. Rich RR, Fleisher T, Shearer W, Schroeder H, Frew AJ, Weyand C et al. Clinical Immunology Principles and Practice 5th Edition. Elsevier. 2018. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702068966000168>
5. Van den Broek T, Borghans JAM, Van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. Nat Rev Immunol. 2018; 18:363–373. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41577-018-0001-y>
6. Den Braber I, Mugwagwa T, Vriskoop N, Westera L, Mogling R, Bregje de Boer A et al. Maintenance of Peripheral Naive T Cells Is Sustained by Thymus Output in Mice but Not Humans. Immunity. 2012; 36: 288–297. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761312000556>
7. Boursalian TE, Bottomly K. Survival of naive CD4 T cells: roles of restricting versus selecting MHC class II and cytokine milieu. J Immunol. 1999; 162(7): 3795–801. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/162/7/3795.long>
8. Cose S. T-cell migration: a naive paradigm? Immunology. 2007; 120: 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02511.x>
9. Piconese S, Campello S, Natalini A. Recirculation and Residency of T Cells and Tregs: Lessons Learnt in Anacapri. Front. Immunol. 2020; 11: 682. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00682/full>
10. Park EJ, Peixoto A, Imai Y, Goodarzi A, Cheng G, Carman CV et al. Distinct roles for LFA-1 affinity regulation during T-cell adhesion, diapedesis, and interstitial migration in lymph nodes. Blood. 2010; 115(8): 1572–1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830762/>
11. Ding Z, Issekutz TB, Downey GP, Waddell TK. L-selectin stimulation enhances functional expression of surface CXCR4 in lymphocytes: implications for cellular activation during adhesion and migration. Blood. 2003; 101(11): 4245–4252. Available at:

- <https://ashpublications.org/blood/article/101/11/4245/16886/L-selectin-stimulation-enhances-functional>
12. Ager A, May MJ. Understanding high endothelial venules: Lessons for cancer immunology. *OncoImmunology*. 2015; 4: 6. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2015.1008791>
 13. Weinstein AM, Storkus WJ. Biosynthesis and Functional Significance of Peripheral Node Addressin in Cancer-Associated TLO. *Front. Immunol.* 2016; 7: 301. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00301/full>
 14. Umemoto E, Tanaka T, Kanda H, Jin S, Tohya K, Otani K et al. Nepmucin, a novel HEV sialomucin, mediates L-selectin-dependent lymphocyte rolling and promotes lymphocyte adhesion under flow. *J Exp Med.* 2006; 203(6): 1603–1614. Available at: <https://rupress.org/jem/article/203/6/1603/54113/Nepmucin-a-novel-HEV-sialomucin-mediates-L>
 15. Yuan M, Yang Y, Li Y, Yan Z, Lin C, Chen J. Mucin-Like Domain of Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 Facilitates Integrin $\alpha 4\beta 7$ -Mediated Cell Adhesion Through Electrostatic Repulsion. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 603148. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.603148/full>
 16. Fu H, Ward EJ, Marelli-Berg FM. Mechanisms of T cell organotropism. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(16): 3009–3033. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951510/>
 17. Yang S, Liu F, Wang QJ, Rosenberg SA, Morgan RA (2011) The Shedding of CD62L (L-Selectin) Regulates the Acquisition of Lytic Activity in Human Tumor Reactive T Lymphocytes. *PLoS ONE* 6(7): e22560. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022560>.
 18. Harp JR, Onami TM. Naïve T Cells Re-Distribute to the Lungs of Selectin Ligand Deficient Mice. *PLoS ONE*.2010; 5(6): e10973. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010973>
 19. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1068. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01068/full>.
 20. Steeber DA, Subramanian H, Grailer JJ, Conway RM, Storey TJ. L-selectin-mediated leukocyte adhesion and migration. *Adhesion molecule: Function and Inhibition.* 2007; 27–50. Available at: <https://books.google.ba/books?id=guCbrqZ1y4IC&pg=PA27&lpg=PA27&dq=Douglas+A.+Steeber,+Hariharan+Subramanian,+Jamison+J.+Grailer,+Rochelle+M.+Conway+and+Traci+J.+Storey+L-selectin-mediated+leukocyte+adhesion+and+migration.+Adhesion+molecule+:+Function+and+Inhibition&source=bl&ots=HOoTqG5NmK&sig=ACfU3U0MzxjOWJOJ1c0dJig1o9A-FgX8q6w&hl=bs&sa=X&ved=2ahUKewiRlpC6neb3AhXXNuwKHB9rD58Q6AF6BA-gCEAM#v=onepage&q&f=false>
 21. Hemmerich S, Bistrup A, Singer MS, Van Zante A, Lee JK, Tsay D et al. Sulfation of L-selectin ligands by an HEV-restricted sulfotransferase regulates lymphocyte homing to lymph node. *Immunity.* 2001; 15(2): 37–247. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761301001881>
 22. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015; 107(3): 331–339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592324/>

23. Stojković Lj, Živković M. Hemokini i hemokinski receptori u patogenezi multiple skleroze. *Med čas, (Krag)*. 2016; 50(3): 96–106.16. Available at: <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/0350-1221/2016/0350-12211603096S.pdf>
24. Lalor SJ, Segal BM. Lymphoid chemokines in the CNS. *J Neuroimmunol*. 2010; 224(1-2): 56–61. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2910210/>
25. Walling BL, Kim M. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. *Front Immunol*. 2018; 9: 952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943560/>
26. Groom JR. (Moving to the suburbs: T-cell positioning within lymph nodes during activation and memory. *Immunol Cell Biol*. 2015; 93: 330–336. Available at: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.29>
27. Saxena V, Li L, Paluskievicz C, Kasinath V, Bean A, Abdi R et al. Role of lymph node stroma and microenvironment in T cell tolerance. *Immunological reviews*. 2019; 292(1) : 9–23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6935411/>
28. Brown FD, Turley SJ. Fibroblastic reticular cells: organization and regulation of the T lymphocyte life cycle. *J Immunol*. 2015; 194(4): 1389–94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324549/>
29. Tai Y, Wang Q, Korner H, Zhang L and Wei W. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases. *Front. Pharmacol*. 2018; 9: 642. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00642/full>
30. Hwang JR, Byeon Y, Kim D, Park SG. Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development. Available at: <https://www.nature.com/articles/s12276-020-0435-8>
31. Hale JS, Fink PJ. Back to the thymus: peripheral T cells come home. *Immunol Cell Biol*. 2009; 87(1): 58–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679673/>
32. Cose S, Brammer C, Khanna K, Masopust D, Lefrançois L. Evidence that a significant number of naive T cells enter non-lymphoid organs as part of a normal migratory pathway. *Eur. J. Immunol*. 2006; 36: 1423–1433. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.200535539>
33. Yik SS, Wong C, Roediger B, Sierro F, Lu B, McDonald DM et al. Naïve T Cells Re-Distribute to the Lungs of Selectin Ligand Deficient Mice. *J Immunol*. 2014; 193(5): 2087–2095. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/193/5/2087>
34. Weninger W, Carlsen HS, Goodarzi M, Moazed M, Crowley MA, Baekkevold ES. Naïve T Cell Recruitment to Nonlymphoid Tissues: A Role for Endothelium-Expressed CC Chemokine Ligand 21 in Autoimmune Disease and Lymphoid Neogenesis. *Journal Immunol*. 2003; 170(9): 4638–4648. Available at: <https://www.jimmunol.org/content/170/9/4638>
35. Brinkman CC, Peske JD, Engelhard VH. Peripheral tissue homing receptor control of naïve, effector, and memory CD8 T cell localization in lymphoid and non-lymphoid tissues. *Front. Immunol*. 2013; 4: 241. Available at <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00241/full>
36. Harp JR, Onami TM. Naïve T Cells Re-Distribute to the Lungs of Selectin Ligand Deficient Mice. *PLoS ONE*. 2010; 5(6). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010973>

37. Preuzeto iz: Lewis M, Tarlton JF, Cose S. Memory versus naive T-cell migration. *Immunol Cell Biol.* 2008 Mar-Apr; 86(3): 226–31. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.icb.7100132>
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Osnove imunologije. Funkcije i poremećaji imunološkog sustava. Prijevod s engleskog jezika petog izdanja knjige *Basic immunology*. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, 2016.