

## ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ: НАРАСТАЮЩАЯ СЛОЖНОСТЬ И ПЕРВОЧЕРЕДНЫЕ ВОПРОСЫ

И. Л. Григорова 

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Россия, Москва

Фолликулярные Т-хеллеры (Tfh) и фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr) играют ключевую роль в индукции и контроле В-клеточных ответов, включая формирование высокояффинного гуморального иммунитета, переключение классов антител и предотвращение аутореактивности. Успешный ответ Tfh ассоциирован с эффективной выработкой нейтрализующих антител после вакцинации и эффективной элиминацией различных патогенов. В то же время дисрегуляция фолликулярных Т-клеток часто связана с аутоиммунными заболеваниями и аллергическими реакциями. Нарушение их нормального функционирования связано также с формированием эктопических лимфоидных структур (ELS), способствует развитию некоторых сосудистых патологий и имеет прогностическое значение при ряде онкологических заболеваний. В связи с этим анализ субпопуляций фолликулярных Т-клеток в периферической крови человека все чаще используют при изучении механизмов различных заболеваний. В данной статье обсуждаются современные данные о разных типах фолликулярных Т-клеток, их функциях и методах анализа субпопуляций фолликулярных Т-клеток, циркулирующих в крови человека. Согласно мнению автора, центральными нерешенными вопросами остаются точное фенотипическое определение циркулирующих субпопуляций Tfr-клеток, выяснение иерархии их развития от клеток-предшественников до зрелых регуляторных форм и установление их анатомических ниш дифференцировки. Накопление необходимых сведений и их преобразование в надежные сигнатуры для клеток периферической крови необходимы для развития подходов прогнозирования исхода заболевания у отдельных пациентов и разработки персонализированных терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** фолликулярные хеллерные Т-клетки, Tfh, фолликулярные регуляторные Т-клетки, Tfr, циркулирующие фолликулярные Т-клетки, инфекционные заболевания, вакцины, аллергия, аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 24-15-00545).

**Благодарности:** автор выражает признательность И. В. Звягину за помощь с редактированием статьи.

 **Для корреспонденции:** Ирина Леонидовна Григорова  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; grig76@gmail.com

**Статья получена:** 10.12.2025 **Статья принята к печати:** 12.12.2025 **Опубликована онлайн:** 23.12.2025

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2025.076

**Авторские права:** © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## FOLLICULAR T CELLS IN PERIPHERAL BLOOD: INCREASING COMPLEXITY AND KEY QUESTIONS

Grigorova IL 

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Follicular helper (Tfh) and follicular regulatory (Tfr) T cells play critical roles in inducing and controlling B cell responses, including the generation of high-affinity humoral immunity, the antibody class-switching, and the prevention of autoreactivity. Successful Tfh responses are linked to robust vaccine-induced neutralizing antibody production and efficient clearance of various pathogens. Conversely, dysregulation of follicular T cells is often linked to autoimmune diseases and allergic reactions. Furthermore, these cells are implicated in the formation of ectopic lymphoid structures (ELS), contribute to certain vascular pathologies, and hold prognostic value in several cancers. Consequently, the analysis of follicular T cell subpopulations in human peripheral blood is increasingly utilized to investigate the mechanisms underlying various diseases. In this opinion article, the current understanding of follicular T cell subsets, their functions, and the evolving methods for analyzing their circulating counterparts in human blood are discussed. In the author's opinion, the central unresolved questions remaining in the field are the precise phenotypic definition of circulating Tfr cell subpopulations, the elucidation of their developmental trajectory from precursors cells to mature regulatory forms, and the identification of their anatomical differentiation niches. The collection and translation of these essential data into reliable cellular signatures for peripheral blood analysis are critical for advancing personalized patient prognosis and developing tailored therapies.

**Keywords:** follicular helper T cells (Tfh), follicular regulatory T cells (Tfr), circulating follicular T cells, infectious diseases, vaccines, allergies, autoimmune diseases, oncology

**Funding:** this research was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 24-15-00545).

**Acknowledgments:** the author is grateful to I. V. Zvyagin for assistance with editing the article.

 **Correspondence should be addressed:** Irina L. Grigorova  
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; grig76@gmail.com

**Received:** 10.12.2025 **Accepted:** 12.12.2025 **Published online:** 23.12.2025

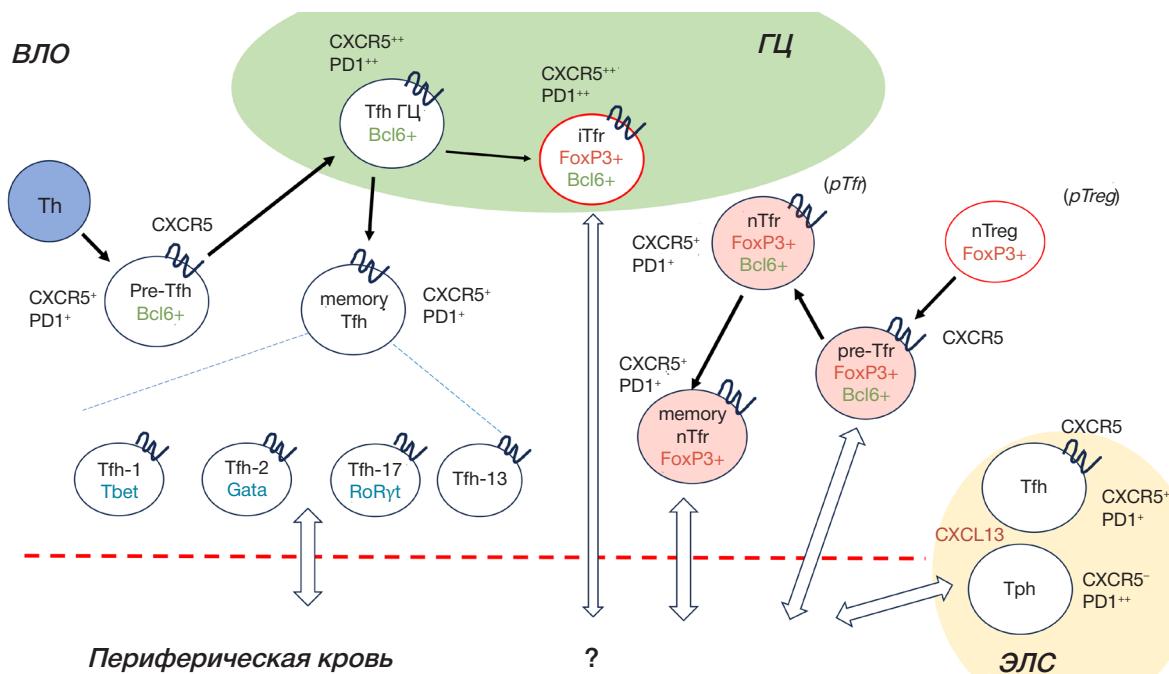
**DOI:** 10.24075/brsmu.2025.076

**Copyright:** © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Фолликулярные Т-клетки, которые локализуются в В-клеточных фолликулах и участвуют в регуляции В-клеточного и антителного ответа, были впервые описаны в 1999 г. [1]. С тех пор эти клетки стали объектом активных исследований, что в итоге привело к формированию целой научной области, посвященной их роли в развитии различных заболеваний и патологических состояний. Анализ ассоциации риска развития и прогресса различных

заболеваний с нарушениями функционирования и баланса субпопуляций фолликулярных Т-клеток, циркулирующих в периферической крови, все чаще становится важным инструментом для прогноза и определения потенциальных мишней для терапии при множественных заболеваниях [2, 3].

Центральной особенностью фолликулярных Т-клеток является их зависимость от транскрипционного фактора



**Рис.** Основные фолликулярные и фолликулярно-подобные Т-клетки человека. Схема, описывающая образование во вторичных лимфоидных органах (ВЛО) и возможную рециркуляцию в периферической крови основных субпопуляций фолликулярных Т-клеток: хелперных (Th) и регуляторных (Tfr). ГЦ — герминативные центры. ЭЛО — эктопические лимфоидные структуры. Фолликулярные Т-клетки памяти, которые приобретают способность выходить в циркуляцию, снижают экспрессию Bcl6 и поверхностную экспрессию CXCR5 и PD1 по сравнению с Т-клетками в ГЦ. Периферические хелперные Т-клетки (Tph) и в некоторой степени Tfh накапливаются в ЭЛО, где они производят хемокин CXCL13, который может привлекать В-клетки

Bcl6 и повышенная экспрессия рецептора CXCR5 (рисунок, таблица). Рецептор CXCR5 позволяет Т-клеткам мигрировать в фолликулы вторичных лимфоидных органов (ВЛО), где стromальные клетки экспрессируют его лиганд, хемокин CXCL13. Два основных типа фолликулярных Т-клеток, дифференцирующихся в ответ на антигенный стимул из хелперных Т-клеток (Th) и регуляторных Т-клеток (Treg), называют фолликулярными Т-хелперами (Tfh) и фолликулярными регуляторными Т-клетками (Tfr) соответственно.

Tfh-клетки критически важны для поддержания долгосрочного высокоаффинного В-клеточного и антителного ответов, поскольку они необходимы для реакций в герминативных центрах (ГЦ) ВЛО. Tfh избирательно предоставляют ключевые сигналы помощи (CD40L, цитокины IL-21 и IL-4) тем В-клеткам ГЦ, которые имеют наибольшую плотность комплексов пептид-МНС1 для распознавания Т-клеточными рецепторами Tfh. Это взаимодействие обеспечивает выживание и пролиферацию В-клеточных клонов с высокой аффинностью к антигену и, таким образом, управляет аффинным созреванием В-клеток ГЦ. Кроме того, Tfh поддерживают переключение изотипов иммуноглобулинов В-клеток, формирование В-клеток памяти и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки [4].

В отличие от Tfh, Tfr-клетки участвуют в контроле иммунной толерантности В-клеточного ответа. Кроме того, Tfr способны подавлять переключение изотипа в IgA и IgE и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки. Они также играют важную роль в тонкой настройке аффинного созревания В-клеток [5].

По современным представлениям, большая часть Tfh-клеток дифференцируется из специфичных к чужеродным антигенам Th-лимфоцитов, тогда как предшественниками Tfr-клеток долгое время считали классические Treg тимусного происхождения, экспрессирующие транскрипционный фактор FoxP3 и

способные распознавать аутоантигены (nTreg). Считалось, что в отдельных случаях, предшественниками Tfr могут также служить периферически индуцированные из Th-клеток регуляторные Т-клетки (pTreg). Однако недавно проведенные исследования показали, что Tfh в ГЦ также способны повышать экспрессию FoxP3, превращаясь в Tfr. Такие клетки получили название индуцированных Tfr (iTfr) [6, 7] (рисунок, таблица).

Учитывая ключевую роль, которую Tfh и Tfr играют в регуляции В-клеточного ответа, формировании памяти и обеспечении высокоаффинного гуморального иммунитета, их функции активно исследуют в экспериментальных моделях на животных и в контексте различных заболеваний человека. Функции Tfh-клеток были детально изучены на моделях различных хронических и острых инфекций на животных [2, 3]. Параллельно их роль была исследована при различных инфекциях у человека, включая стрептококковую (*S. pyogenes*), малярию, ВИЧ, flavivирусные инфекции и COVID-19 [2, 3, 8]. Вакцинация человека (например, сезонной противогриппозной или мРНК-вакциной против SARS-CoV-2) предоставила возможность изучить роль Tfh и их связь с продукцией нейтрализующих антител [2, 3, 9]. Дизрегуляция фолликулярных Т-клеток также является важным направлением исследований при аутоиммунных заболеваниях, охватывающих как опосредованные аутоантителами, так и обусловленные Т-лимфоцитами патологии, а также при аллергических процессах. Кроме того, показана связь Tfh-клеток с развитием ряда сердечно-сосудистых патологий, а также с положительным прогнозом при определенных онкологических заболеваниях при наличии Tfh в опухоли [2, 3, 9, 10].

Анализ динамики представленности фолликулярных Т-клеток на фоне реализации нормального или патологического иммунного ответа у человека проводят преимущественно на субпопуляциях, циркулирующих в периферической крови. Поскольку Tfh-клетки ГЦ не обладают способностью выходить из ВЛО, большинство

Таблица 1. Основные типы фолликулярных и фолликулярно-подобных Т-клеток, регулирующих В-клеточные ответы

Тип клеток	Клетки-предшественники	Антиген	Основные ТФ	Цитокины	Поверхностные маркеры	Локализация	Периферическая кровь
Pre-Tfh	Th	чужеродный антиген	Bcl6+		CXCR5+ PD1+ ICOS+	ВЛО	Нет
Tfh ГЦ	Pre-Tfh	чужеродный антиген	Bcl6+	IL21 IL4 CXCL13	CXCR5++ PD1++ ICOS++	ГЦ в ВЛО	Нет
Tfh-клетки памяти	Tfh ГЦ	чужеродный антиген	Bcl6-	CXCL13	CXCR5+ PD1+ ICOS+	Фолликулы в ВЛО/ЭЛС	cTfh
Tfh-1			Tbet+	IFN $\gamma$	CXCR3+ CCR6-		cTfh-1
Tfh-2			Gata+	IL4, IL5	CXCR3- CCR6-		cTfh-2
Tfh-17			RoR $\gamma$ t+	IL17, IL22	CXCR3- CCR6+		cTfh-17
Tfh-13		аллерген		IL4, IL13			cTfh-13
Tph			Blimp1+ MAF	IL21 CXCL13	CXCR5- PD1++ CR2	ЭЛС/воспаленные ткани	cTph
Pre-Tfr	nTreg	авто-антиген	Bcl6+ FoxP3+		CXCR5+ PD1+ ICOS+ CD45RA+	ВЛО	Нет
Pre-Tfr-клетки памяти	Pre-Tfr?		Bcl6- FoxP3+		CXCR5+ PD1+ ICOS+ CD45RA+	ВЛО	cPre-Tfr
nTfr	Pre-Tfr	авто-антиген	Bcl6+ FoxP3+ Blimp1+	IL10	CXCR5+ PD1+ ICOS+ CD45RA- CD25 <sup>high</sup>	Фолликулы в ВЛО, вокруг ГЦ	Нет
nTfr-клетки памяти	nTfr	авто-антиген	Bcl6- FoxP3+		CXCR5+ PD1+ ICOS+ CD45RA- CD25 <sup>high</sup>	ВЛО	cTfr?
iTfr	Tfh ГЦ	чужеродный антиген	Bcl6+ FoxP3+		CXCR5++ PD1++ CD38+	ГЦ	?

Примечания: ГЦ — герминативные центры, ТФ — факторы транскрипции, ВЛО — вторичные лимфоидные органы, ЭЛС — эктопические лимфоидные структуры.

циркулирующих в крови CXCR5<sup>+</sup> Т-клеток представляют собой Bcl6- Tfh-клетки памяти, которые снизили экспрессию CXCR5 (рисунок, таблица). Эти циркулирующие Tfh (cTfh) могут быть дополнительно разделены на функциональные субпопуляции, ассоциированные с Th1-, Th2- и Th17-ответами, на основе экспрессии хемокиновых рецепторов (CCR6, CXCR3) и профиля экспрессии соответствующих транскрипционных факторов (таблица) [11]. Кроме того, анализ продукции цитокинов позволил выявить дополнительную субпопуляцию IL-13<sup>+</sup> cTfh-клеток, ассоциированную с выработкой высокоаффинных аллерген-специфических IgE-антител [12].

Примечательно, что человеческие cTfh сами активно экспрессируют хемокин CXCL13. На этом основана гипотеза, согласно которой cTfh, мигрируя в периферические ткани, могут инициировать формирование эктопических лимфоидных структур (ЭЛС), создавая градиент CXCL13, который привлекает В-клетки и запускает процесс формирования лимфоидной ткани. Однако в недавних исследованиях было также показано обогащение в ЭЛС отдельной субпопуляции CXCL13<sup>+</sup> Т-клеток с фенотипом CXCR5<sup>-</sup> PD1<sup>high</sup> IL-21<sup>+</sup>. Эти клетки, названные

периферическими Т-хелперами (Tph), фенотипически схожи с Tfh и также способны поддерживать В-клеточные ответы, несмотря на отсутствие рецептора CXCR5. Кроме того, была установлена выраженная ассоциация между циркулирующими в крови Tph и такими заболеваниями, как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Накопленные к настоящему времени сведения не позволяют установить клеточное происхождение Tph [2, 3]. Однако на сегодняшний день Tph стали стандартным компонентом при анализе фолликулярных Т-лимфоцитов периферической крови при различных состояниях [11].

Открытие FoxP3<sup>+</sup> Tfr, состоявшееся позднее, потребовало пересмотра ранее полученных данных, при анализе которых исходно все CXCR5<sup>+</sup> Т-клетки автоматически причисляли к производным Tfh. Циркулирующие Tfr с фенотипом CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> были идентифицированы в крови мышей вскоре после иммунизации [13]. Исследования на людях также продемонстрировали значительное увеличение уровня циркулирующих Tfr после вакцинации [9]. В настоящее время считается, что эти клетки представляют собой циркулирующую популяцию Tfr-клеток памяти (cTfr), способную к длительному сохранению

*in vivo* и потенциальному рекрутингу во ВЛО при повторном иммунном ответе. Важная роль Tfr в регуляции иммунного ответа обеспечивает большое внимание к представленности этой популяции в периферической крови. Ключевым прогностическим параметром при этом считается соотношение сTfr/cTfh, которое, как показано в некоторых исследованиях, лучше коррелирует с дезрегуляцией гуморального ответа, чем уровень каждой из этих субпопуляций по отдельности [14].

Углубленный анализ циркулирующих Tfr показал, что значительная часть CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>-клеток крови, образовавшихся во ВЛО в ответ на иммунологический вызов, представляют собой промежуточную, не полностью дифференцированную форму Tfr-клеток, экспрессирующую маркер CD45RA. Эти долгоживущие клетки, называемые pre-Tfr, могут при стимуляции созревать в эффективные регуляторы В-клеточных ответов, а также приобретать некоторую способность к заживлению ран [9]. Помимо pre-Tfr, в периферической крови обнаруживаются более зрелые эффекторные CD45RA<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> сTfr (рисунок, таблица).

В ходе одного из недавних исследований был проведен раздельный анализ этих субпопуляций Tfr в периферической крови пациентов с COVID-19. Использовали метод высокоразмерной масс-цитометрии (CyTOF), позволивший провести одновременный анализ большого количества различных субпопуляций иммунных клеток в образцах пациентов. Были выявлены множественные корреляции между различными клеточными параметрами, включая отрицательную корреляцию представленности сTfr и плазматических клеток, а также Tph [10]. В целом, накапливающиеся данные указывают на возможность определения мультипареметрических сигнатур, описывающих многообразие фолликулярных Т-клеток и имеющих прогностическое значение, а также позволяющих детектировать специфические дефекты В-клеточного и антителного ответа. На первоначальном этапе для формирования таких сигнатур потребуются данные, получаемые с помощью транскриптомики/протеомики единичных клеток и/или в комплексе с CyTOF, с возможной дальнейшей редукцией анализа для метода проточной цитометрии.

Хотя рост разрешающей способности методов анализа фолликулярных Т-клеток в периферической крови углубляет наше понимание текущих патологических процессов, портрет циркулирующих Tfr остается неполным. Недавняя идентификация Tfr-клеток, возникающих во ВЛО

из Tfh и способствующих остановке функционирования ГЦ, поднимает важные вопросы. Попадает ли эта субпопуляция клеток, специфичная к чужеродным антигенам, в циркуляцию? Если да, то как можно отличить iTfr, которые подавляют В-клеточный ответ на чужеродные антигены/патогены, от популяции nTfr (из nTreg), которая смешена в сторону распознавания аутоантигенов и контроля аутореактивных В-клеточных ответов? В будущих исследованиях необходимо исследовать наличие iTfr в периферической крови и определить молекулярную сигнатуру, позволяющую различить циркулирующие iTfr и nTfr. Кроме того, необходимы исследования для определения стабильности Treg-фенотипа в iTfr-клетках.

Другой ключевой вопрос заключается в том, сохраняют ли циркулирующие Tfr молекулярный «отпечаток» своего тканевого происхождения и предпочтение к миграции в определенные органы и ткани. Показано, что тканерезидентные Treg экспрессируют определенные профили различных рецепторов, которые определяют их локализацию [15]. Профилирование сигнатур хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, запечатлеваемых во время дифференцировки Tfr во ВЛО, могло бы раскрыть место их формирования и предсказать предпочтительную тканевую локализацию. Такие сведения необходимы для понимания специализации и особенностей функционирования Tfr в различных физиологических и патологических контекстах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сказать, что за последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в изучении различных типов фолликулярных Т-клеток, их развития, функций и связи с клеточным и гуморальным ответом на патогены, при аллергических и различных аутоиммунных заболеваниях. Однако, несмотря на накопленные сведения, очевидно, что требуются интенсивные исследования для формирования фенотипического и функционального портрета фолликулярных Т-клеток периферической крови человека и их взаимосвязей с другими типами клеток иммунной системы. В частности, остаются нерешенными два ключевых вопроса: определение молекулярных сигнатур различных субпопуляций Tfr-клеток в крови, происходящих из разных клеток-предшественников, и выяснение их тканевого происхождения. Ожидается, что разработка таких клеточных биомаркерных сигнатур могла бы улучшить прогнозирование иммунного статуса и подбор индивидуальной терапии для каждого пациента.

## Литература

1. Ansel KM, McHeyzer-Williams LJ, Ngo VN, McHeyzer-Williams MG, Cyster JG. In vivo-activated CD4 T cells upregulate CXC chemokine receptor 5 and reprogram their response to lymphoid chemokines. *J Exp Med.* 1999; 190: 1123–34.
2. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity.* 2019; 50: 1132–48.
3. Yu D, Walker LSK, Liu Z, Linterman MA, Li Z. Targeting TFH cells in human diseases and vaccination: rationale and practice. *Nat Immunol.* 2022; 23: 1157–68.
4. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal Centers. *Annu Rev Immunol.* 2022; 40: 413–42.
5. Sokolova S, Grigorova IL. Follicular regulatory T cell subsets in mice and humans: origins, antigen specificity and function. *Int Immunol.* 2023; dxad031.
6. Le Coz C, Oldridge DA, Herati RS, De Luna N, Garifallou J, Cruz Cabrera E, et al. Human T follicular helper clones seed the germinal center-resident regulatory pool. *Sci Immunol.* 2023; 8: eade8162.
7. Jacobsen JT, Hu W, R Castro TB, Solem S, Galante A, Lin Z, et al. Expression of Foxp3 by T follicular helper cells in end-stage germinal centers. *Science.* 2021; 373: eabe5146.
8. Flores-Pérez PN, Collazo-Llera JA, Rodríguez-Alvarado FA, Rivera-Amill V. The Emerging Role of Circulating T Follicular Helper Cells in Dengue Virus Immunity: Balancing Protection and Pathogenesis. *Viruses.* 2025; 17: 652.
9. Tulyeu J, Søndergaard JN, Priest DG, Ebihara T, Matsumoto H, Llamas-Covarrubias MA, et al. Human precursor T follicular regulatory cells are primed for differentiation into mature Tfr and

- disrupted during severe infections. *Sci Adv.* 2025; 11: eadv6939.
10. Søndergaard JN, Tulyeu J, Edahiro R, Shirai Y, Yamaguchi Y, Murakami T, et al. A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120: e2217902120.
  11. Song W, Craft J. T Follicular Helper Cell Heterogeneity. *Annual Review of Immunology.* 2024; 42: 127–52.
  12. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, Flynn WF, Lu Y, Song W, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science.* 2019; 365: eaaw6433.
  13. Sage PT, Alvarez D, Godec J, von Andrian UH, Sharpe AH. Circulating T follicular regulatory and helper cells have memory-like properties. *J Clin Invest.* 2014; 124: 5191–204.
  14. Su R, Wang Y, Hu F, Li B, Guo Q, Zheng X, et al. Altered Distribution of Circulating T Follicular Helper-Like Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 690100.
  15. Jugder B-E, Park E, Du L, Jawale C, Popov N, Guo Z, et al. Tissue-specific roles of regulatory T cells: mechanisms of suppression and beyond along with emerging therapeutic insights in autoimmune indications. *Front Immunol.* 2025; 16: 1650451.

## References

1. Ansel KM, McHeyzer-Williams LJ, Ngo VN, McHeyzer-Williams MG, Cyster JG. In vivo-activated CD4 T cells upregulate CXC chemokine receptor 5 and reprogram their response to lymphoid chemokines. *J Exp Med.* 1999; 190: 1123–34.
2. Crotty S. T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity.* 2019; 50: 1132–48.
3. Yu D, Walker LSK, Liu Z, Linterman MA, Li Z. Targeting TFH cells in human diseases and vaccination: rationale and practice. *Nat Immunol.* 2022; 23: 1157–68.
4. Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal Centers. *Annu Rev Immunol.* 2022; 40: 413–42.
5. Sokolova S, Grigorova IL. Follicular regulatory T cell subsets in mice and humans: origins, antigen specificity and function. *Int Immunol.* 2023; dxad031.
6. Le Coz C, Oldridge DA, Herati RS, De Luna N, Garifallou J, Cruz Cabrera E, et al. Human T follicular helper clones seed the germinal center-resident regulatory pool. *Sci Immunol.* 2023; 8: eade8162.
7. Jacobsen JT, Hu W, R Castro TB, Solem S, Galante A, Lin Z, et al. Expression of Foxp3 by T follicular helper cells in end-stage germinal centers. *Science.* 2021; 373: eabe5146.
8. Flores-Pérez PN, Collazo-Llera JA, Rodríguez-Alvarado FA, Rivera-Amill V. The Emerging Role of Circulating T Follicular Helper Cells in Dengue Virus Immunity: Balancing Protection and Pathogenesis. *Viruses.* 2025; 17: 652.
9. Tulyeu J, Søndergaard JN, Priest DG, Ebihara T, Matsumoto H, Llamas-Covarrubias MA, et al. Human precursor T follicular regulatory cells are primed for differentiation into mature Tfr and disrupted during severe infections. *Sci Adv.* 2025; 11: eadv6939.
10. Søndergaard JN, Tulyeu J, Edahiro R, Shirai Y, Yamaguchi Y, Murakami T, et al. A sex-biased imbalance between Tfr, Tph, and atypical B cells determines antibody responses in COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023; 120: e2217902120.
11. Song W, Craft J. T Follicular Helper Cell Heterogeneity. *Annual Review of Immunology.* 2024; 42: 127–52.
12. Gowthaman U, Chen JS, Zhang B, Flynn WF, Lu Y, Song W, et al. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science.* 2019; 365: eaaw6433.
13. Sage PT, Alvarez D, Godec J, von Andrian UH, Sharpe AH. Circulating T follicular regulatory and helper cells have memory-like properties. *J Clin Invest.* 2014; 124: 5191–204.
14. Su R, Wang Y, Hu F, Li B, Guo Q, Zheng X, et al. Altered Distribution of Circulating T Follicular Helper-Like Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 690100.
15. Jugder B-E, Park E, Du L, Jawale C, Popov N, Guo Z, et al. Tissue-specific roles of regulatory T cells: mechanisms of suppression and beyond along with emerging therapeutic insights in autoimmune indications. *Front Immunol.* 2025; 16: 1650451.