

成人 T 细胞白血病的表型研究进展



杨斯凯, 蒋倩, 袁小艺, 林嘉婧, 马广勇*

中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏南京 211198

摘要: 人类 T 细胞白血病病毒 1 型 (human T cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 是第一个被报道的人类逆转录病毒, 绝大多数感染者终身无症状, 但有少数会发展为成人 T 细胞白血病 (adult T cell leukemia, ATL)。T 细胞的生物标志物区分了不同的 T 细胞亚群, 同时也反映了相应亚群不同的功能和分化途径。由于 ATL 细胞普遍表达调节 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 和辅助 T 细胞 2 型 (type 2 T helper cell, Th2) 分化 and 功能相关的生物标志物, 因此一般认为 ATL 细胞具有 Treg 和 Th2 表型。但近年来研究发现 ATL 细胞表达更多不同 T 细胞分化相关基因, 并且 HTLV-1 的癌基因对上述基因有着不同的调控, 说明 ATL 的表型有待进一步研究探讨。ATL 具有异质性, 详细区分 ATL 的表型对研究疾病发展极为重要。本文介绍了四种常见 CD4⁺ T 细胞亚型的生物标志物, 总结了 HTLV-1 的癌基因对它们的调控及其在 ATL 中的表达和功能, 并探讨了 ATL 具有高异质性的可能机制。

关键词: 成人 T 细胞白血病; T 细胞表型; T 细胞分化; HBZ; Tax

DOI: [10.57237/j.mrf.2024.02.001](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2024.02.001)

Progress in the Phenotypic Study of Adult T-cell Leukemia

Sikai Yang, Qian Jiang, Xiaoyi Yuan, Jiajing Lin, Guangyong Ma*

State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) is the first reported human retrovirus. While most of the HTLV-1 infected individuals remain lifelong asymptomatic, a small number of those will develop a malignancy named adult T-cell leukemia (ATL). T-cell biomarkers define distinct T-cell subsets and also reflect their functions and differentiation. Because ATL cells express Treg and Th2 associated biomarkers, they are considered to have a Treg/Th1 phenotype. However, recently it has been discovered that ATL cells express a broad array of genes related to T cell phenotype differentiation, and HTLV-1 oncogenes are deeply implicated in the regulation of ATL phenotype. ATL exhibits significant heterogeneity, and a detailed distinction of ATL phenotypes is extremely important for studying this malignancy. This review introduces the biomarkers of four common CD4⁺ T cell subtypes, summarizes the regulation of these biomarkers by HTLV-1 viral proteins, and their expression and function in ATL, and discusses the possible reasons for the high heterogeneity observed in ATL.

Keywords: Adult T-cell Leukemia; T cell Phenotype; T Cell Differentiation; HBZ; Tax

*通信作者: 马广勇, gma@cpu.edu.cn

1 引言

人类 T 细胞白血病病毒 1 型(human T cell leukemia virus type 1, HTLV-1) 是第一个被报道的人类逆转录病毒[1], 主要感染人 CD4⁺ T 细胞[2], 也能感染造血干细胞并随其分化, 从而存在于不同的免疫细胞类型中[3]。尽管绝大多数病毒感染者都是无症状感染者(asymptomatic carrier, AC), 但有 5%-10% 的携带者会发展为恶性肿瘤, 即成人 T 细胞白血病(adult T cell leukemia, ATL) [2]。ATL 可以分为惰性型(慢性型和阴燃型)和激进型(急性型和淋巴瘤型) [4], 目前发病机制仍不明确。ATL 细胞普遍表达 CD25 和 C-C 型趋化因子受体 4 (C-C chemokine receptor 4, CCR4) 等受体, 以及叉头框蛋白 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 和 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA3) 等转录因子, 因此通常认为 ATL 细胞具有调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 和辅助 T 细胞 2 型(type 2 T helper cell, Th2) 表型[5-9]。但是 Treg 和 Th2 表型难以解释 ATL 的部分现象, 比如 ATL 患者往往伴随着各种炎症且 ATL 细胞并不能分泌 Th2 细胞相关的细胞因子等[10]。国内外已对不同 T 细胞表型的生物标志物在 ATL 中的功能进行了研究, 但缺乏明确结论。本文将着重介绍不同辅助 T 细胞的标志基因在 ATL 中的表达情况及其在 ATL 发展过程中可能发挥的功能, 并分析 HTLV-1 的两个癌基因 Tax 和 HTLV-1 碱性拉链蛋白(HTLV-1 bzip factor, HBZ) 对上述基因的调控, 以期进一步明确 ATL 的分型。

2 辅助 T 细胞的主要表型

幼稚 CD4⁺ T 细胞在不同细胞因子的刺激下能分化为不同类型的辅助 T 细胞[11], 主要包括辅助 T 细胞 1 型(type 1 T helper cell, Th1)、Th2、Th17、调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg) 等, 目前对于 Th9、Th22、Th3 等“非经典亚群”研究相对较少[11], 本文暂不讨论。

Th1 细胞和 Th2 细胞是最早发现的辅助 T 细胞亚群[12-14]。Th1 细胞通过产生干扰素 γ (interferon γ , IFN γ , 编码基因为 IFNG), 白介素 2(interleukin, IL-2) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 等发挥抗病毒和清除癌细胞等作用[12], 其中分泌 IFN γ 以激活巨噬细胞和细胞毒细胞是 Th1 细胞最主要的功能[15]。Th1 细胞是由 IL-12 刺激初始 T 细胞分化而来

[16], 信号转导和转录激活因子 4 (signal transducer and activator of transcription 4, STAT4) 在 IL-12 的刺激下表达增加并在 Th1 细胞的分化中发挥重要作用[17]。T-box 转录因子 (T box transcription factor, T-bet, 编码基因为 TBX21) 在 Th1 细胞中特异性表达, 能够反式激活 IFN γ 的表达[18], 也是 Th1 细胞的重要标志物。

Th2 细胞通过 IL-4、IL-5、IL-13 来发挥清除细胞外病原体如寄生虫等的功能[11, 12, 19]。其中 IL-4 能够诱导 B 细胞免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 转变为 IgG1 和 IgE; IL-5 的产生能够募集嗜酸性粒细胞; IL-4 和 IL-13 能够交替诱导激活巨噬细胞[20]。此外, Th2 的分化还依赖于 IL-4 对 STAT6 的激活[21], GATA3 在 Th2 分化过程中表达提高[22], 除了进一步激活 IL-4/STAT6 信号通路促进 Th2 分化, 还能促进 IL-5 和 IL-13 的转录[12, 23]。Th1 和 Th2 的分化是相互拮抗的, GATA3 能够强烈抑制 Th1 细胞的分化[24], T-bet 能够和 GATA3 直接结合以抑制 Th2 细胞的分化[25]。在肿瘤免疫领域, Th2 细胞通常被认为发挥免疫抑制功能[26]。

Th17 细胞是一类以分泌 IL-17 为特征的辅助 T 细胞亚型[27]。IL-17 会刺激多种细胞产生炎症因子, 同时 Th17 细胞分泌的 IL-22 能够协同 IL-17 刺激产生促炎因子、趋化因子、抗菌肽等因子以发挥抗细菌和真菌的功能[28], 这也是 Th17 细胞引起炎症和各种自身免疫病(例如银屑病等)的原因[29]。IL-6 和 IL-23 刺激 STAT3 通路促进 Th17 细胞的分化, STAT3 下游的视黄酸相关孤儿受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t, 编码基因为 RORC) 是 Th17 细胞分化的主要调节因子[30]。

Treg 细胞的功能主要是调控免疫反应, 抑制过度的免疫反应并形成免疫耐受[31]。但在很多恶性肿瘤中, Treg 细胞会抑制其它免疫细胞对肿瘤的识别, 形成免疫抑制从而促进肿瘤细胞的生长和侵袭[32], 这也是肿瘤微环境中出现 Treg 细胞聚集的原因。Treg 细胞的分化受到 IL-2/STAT5 信号传导调控[33, 34], 下游的转录因子 FOXP3 是 Treg 细胞分化和行使功能的重要基因[35]。

辅助 T 细胞的不同亚群之间存在平衡, 向某一类亚群分化往往意味着对另一亚群的抑制。除上文提到的 Th1 与 Th2 互相拮抗情况外, IL-6 也能诱导 Th17 细胞的分化但抑制 Treg 细胞的分化[36]。同时辅助 T

细胞又具有可塑性，其中 Th1 细胞、Th2 细胞相对稳定[12]，Th17 细胞能通过表达 T-bet 产生 IFN γ [37]，在炎症消退时转分化为 Treg 细胞[38]，而 Treg 细胞也有

分化为其它辅助 T 细胞的能力[12]。这与单细胞水平观察到的 Th1、Th17、Treg 细胞的转录表达谱具有相似性一致[39]。

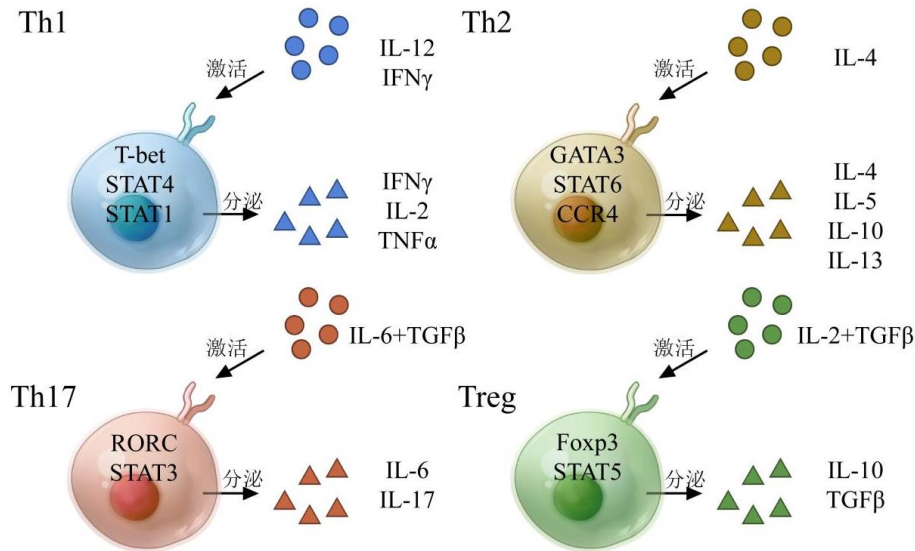


图 1 不同辅助 T 细胞分化相关的转录因子和细胞因子。该图展示了部分能够激活初始 T 细胞分化的细胞因子和下游的主要转录因子，以及各类辅助 T 细胞分泌的细胞因子

3 HBZ 对 ATL 表型的影响

HTLV-1 主要编码两种癌蛋白：Tax 和 HBZ，如图 2 所示。HBZ 组成性表达于 ATL 病例，而 Tax 在 ATL 中很难被检测到[40]。两者在 T 细胞的激活、分化和增殖中发挥不同的作用，有时甚至是相反的。HBZ 是 HTLV-1 反义链编码的病毒蛋白，在所有的 ATL 病例中表达，并且在病例中几乎不存在无义突变，因此 HBZ 被认为是导致 ATL 的必要条件[41]。

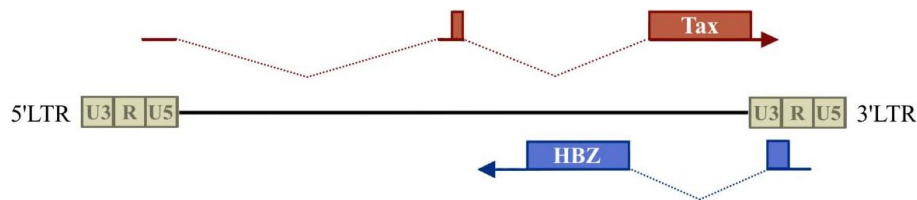


图 2 HTLV-1 的前病毒基因组及其编码的两个癌基因

有研究表明 HBZ 能够通过转分化生长因子 (transforming growth factor β , TGF β) 通路促进 FOXP3、GATA3 和 CCR4 的表达以促进 T 细胞的扩增[5-8, 41]。FOXP3 在 2/3 的 ATL 病例中被检测到，FOXP3 诱导的多种免疫抑制基因也在 ATL 中被发现，例如 GITR、CTLA4 等[7, 42]。Th2 的标志物 GATA3 能够诱导 CCR4 以促进 ATL 细胞的增殖和迁移[7, 43]，因此有观点认为 ATL 细胞具有 Treg 细胞和 Th2 相关表型，且 HBZ 发挥重要作用[6]。HBZ 通过 CD4 $^{+}$ T 细胞的活化的 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT)

和激活蛋白 1 (activator protein, AP1) 通路抑制 IFN γ 的启动子活性，从而抑制 Th1 细胞分化[44]。而 Th17 重要转录因子 ROR γ t 的表达与 HBZ 呈负相关[45]，说明 HBZ 有可能抑制 Th17 分化。基于以上研究，普遍认为 ATL 细胞类似于 Treg 细胞和 Th2 细胞[5-8]，具有免疫抑制的表型，这和其它血液肿瘤类似，例如急性性淋巴白血病[46]。另一方面，HBZ 可同时结合 NFAT 和 FOXP3，抑制 FOXP3 功能，使得肿瘤细胞并不能发挥免疫抑制的功能[47]。此外，HBZ 转基因小鼠的研究证明，HBZ 促进增殖的 Treg 细胞为诱导 Treg 细胞，

后者不会像自然 Treg 细胞一样稳定表达 FOXP3, 而是倾向于通过 DNA 甲基化失去 FOXP3 并且开始表达 IFN γ , 形成 Th1 样的促炎细胞[48], 一定程度上解释了 ATL 患者血清 IFN γ 水平上升[10]。

综上, HBZ 能够直接促进 Treg、Th2 表型相关基因的表达。虽然 HBZ 会抑制 Th1 表型相关基因表达, 但却可通过抑制 FOXP3 的功能使得细胞转化为 Th1 样促炎细胞。而 Th17 表型相关基因和 HBZ 的关系还有待进一步的研究。

4 Tax 对 ATL 表型的影响

Tax 蛋白是 HTLV-1 正义链编码的病毒蛋白, 是重要的病毒转录激活因子[49], 同时也激活多条信号通路, 在 T 细胞增殖和转化等方面发挥重要作用[50]。相较于组成性表达的 HBZ, 在绝大多数的 ATL 病例中无法检测到 Tax 的表达[51]。近年来有研究表明 Tax 可能在病人中呈间歇性表达[52], 同时发现将 ATL 细胞由体内分离到体外培养后可促进 Tax 的表达[53]。因此, Tax 蛋白至少在部分 ATL 病人中发挥不可忽视的作用。

Tax 蛋白能与特异性蛋白 1 (SP1) 结合促进 T-bet 表达[54], 也可以诱导产生 IFN γ [55], 并且 Tax 能够调控 GATA3 的启动子以抑制其表达[56], 说明了 Tax 对于 Th1 细胞分化可能存在正向调控。Tax 能够上调 IL-6R 表达并激活 STAT3, 也可以结合 IL-17 基因的启动子以促进表达[57, 58], 说明 Tax 具有促进 Th17 分化的潜力。通过促进肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4, TNFRSF4) 的表达, Tax 能够抑制 Treg 细胞的分化[59, 60]。另一方面, Tax 能够促进多种细胞因子的分泌, 除了 IL-17 以外, 还包括 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-13 等[61, 62], 该功能依赖于 Tax 与细胞因子启动子上的核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa B, NF κ B) 结合位点的相互作用[62]。

5 ATL 中的表型多样性

HBZ 可以促进 Th2 和 Treg 表型相关基因的表达, 而 Tax 蛋白则可促进 Th1 和 Th17 表型相关基因的表达。HBZ 的组成性表达和 FOXP3、GATA3 等基因的普遍表达也让人们在 ATL 细胞整体呈现 Th2/Treg 表型上达成共识。但是单纯 Th2 和 Treg 表型难以解释 ATL 病人出现的炎症和皮肤受累等情况, 并且 ATL 细胞中 FOXP3 的表达量低于健康人的 Treg 细胞[6], 而且最近

研究表明, 表达 FOXP3 的 ATL 肿瘤细胞占比并不高[9]。与此类似, 虽然 ATL 细胞普遍表达 Th2 分化相关的基因, 但并不会分泌 IL-4 等 Th2 细胞特异性细胞因子[10], 即使 ATL 细胞上有 IL-4 受体, 并且其增殖受到 IL-4 的调控[63]。

Th17 相关基因在 ATL 中的研究相对较少, 生信分析显示 ROR γ t 通路的上游基因与促进增殖基因正相关, 而下游基因却和抑制增殖基因呈正相关[45]。ATL 患者中常见的浅部真菌病反映出患者的 Th17 缺陷和 IL-17 的降低[64], 而 ATL 病人中的 STAT3 的激活、TGF β 通路的激活、IL-6 以及 ROR γ t 蛋白的表达提高却一定程度表明 ATL 细胞可能与 Th17 分化早期细胞类似[41, 65, 66]。对于 Th1 表型的研究主要集中在 IFN γ 表达上, 虽然 HBZ 能够直接抑制 IFN γ 、T-bet 以及相关通路, 但 ATL 病人和病毒携带者的血清以及病人的外周血单核细胞培养液上清中存在 IFN γ 升高[10, 67]。IFN γ 表达的升高, 一方面可能是由于 Tax 蛋白的表达, 另一方面也可能是 HBZ 对 FOXP3 功能的抑制使得感染细胞表达 IFN γ 。

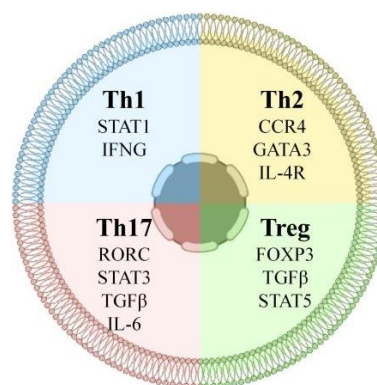


图 3 ATL 细胞表达不同 T 细胞表型的相关基因。

另外, ATL 的表型多样性也可能是 Tax 表达模式不同造成的。ATL 可根据 Tax 的表达分为三类: 少数的高表达 Tax 的 ATL 病人, 间歇性表达 Tax 的 ATL 病人, Tax 表达缺失的 ATL 病人[68]。ATL 的异质性以及离体培养的 ATL 细胞中 Tax 表达提升可能是不同研究对于 Th17 和 Th1 相关基因和蛋白表达产生矛盾的原因。

6 总结与展望

本文总结了 T 细胞分化相关基因在 ATL 中的表达和功能, 以及癌蛋白 Tax 和 HBZ 分别对这些基因的调

控。此外，本文还探讨了 ATL 的表型多样性及造成此现象的可能机制，Tax 和 HBZ 功能上的不同是原因之一，Tax 和 HBZ 表达模式的差异则进一步强化了 ATL 的异质性。未来可通过对临床病例中 Tax 的表达情况进行分组，进一步理解 Tax 和 HBZ 在 ATL 表型分化中的功能。

在免疫学中，生物标志物常被用以研究肿瘤或免疫细胞的功能及分化[69]。因此，生物标志物可用以注释不同细胞群体。受检测手段的限制，过去只能使用少量生物标志物进行注释。而随着高通量技术和单细胞技术的发展，能用以区分不同表型的基因也越来越多[70]，算力的提升也让我们可以基于基因表达量区分不同细胞类型，以及判断相关通路的激活状态。典型相关性分析（canonical correlation analysis, CCA）如今被用于分析不同条件对 T 细胞分化的影响，如其曾成功揭示高危骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndromes, MDS）中造血干细胞和巨核细胞-红细胞祖细胞的相似性[71-73]。Tan 等人的研究也通过 CCA 证明 HTLV-1 的感染会激活 T 细胞并使其获得 Treg 表型[74]，未来可以通过类似方法进一步探讨其它 T 细胞表型在 ATL 发生中的角色。

参考文献

- [1] POIESZ B J, RUSCETTI F W, GAZDAR A F, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980, 77(12): 7415-9.
- [2] ZUO X, ZHOU R, YANG S, et al. HTLV-1 persistent infection and ATLL oncogenesis [J]. *Journal of Medical Virology*, 2023, 95(1): e28424.
- [3] FURUTA R, YASUNAGA J-I, MIURA M, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006722.
- [4] SHIMOYAMA M, GROUP M O T L S. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma [J]. *British Journal of Haematology*, 1991, 79(3): 428-37.
- [5] TSUKASAKI K, TOBINAI K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia a-lymphoma: new directions in clinical research [J]. *Clin Cancer Res*, 20(20): 5217-25.
- [6] KARUBE K, OHSHIMA K, TSUCHIYA T, et al. Expression of FoxP3, a key molecule in CD4+CD25+ regulatory T cells, in adult T-cell leukaemia/lymphoma cells [J]. *British Journal of Haematology*, 2004, 126(1): 81-4.
- [7] SUGATA K, YASUNAGA J-I, KINOSADA H, et al. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation [J]. *Cancer Research*, 2016, 76(17): 5068-79.
- [8] ZHAO T, SATOU Y, SUGATA K, et al. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator [J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1865-76.
- [9] TAMAKI T, KARUBE K, SAKIHAMA S, et al. A Comprehensive Study of the Immunophenotype and its Clinicopathologic Significance in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma [J]. *Modern Pathology*, 2023, 36(8).
- [10] SHIMAUCHI T, IMAI S, HINO R, et al. Production of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine by CCR4+ adult T-cell leukemia cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(6): 2427-35.
- [11] SARAVIA J, CHAPMAN N M, CHI H. Helper T cell differentiation [J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2019, 16(7): 634-43.
- [12] ZHU J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(10).
- [13] MOSMANN T R, COFFMAN R L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties [J]. *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 145-73.
- [14] MOSMANN T R, CHERWINSKI H, BOND M W, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins [J]. *J Immunol*, 1986, 136(7): 2348-57.
- [15] SZABO S J, SULLIVAN B M, PENG S L, et al. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 713-58.
- [16] HSIEH C S, MACATONIA S E, TRIPP C S, et al. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages [J]. *Science*, 1993, 260(5107): 547-9.
- [17] THIERFELDER W E, VAN DEURSEN J M, YAMAMOTO K, et al. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells [J]. *Nature*, 1996, 382(6587): 171-4.
- [18] SZABO S J, KIM S T, COSTA G L, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment [J]. *Cell*, 2000, 100(6): 655-69.

- [19] LI Z, ZHANG Y, SUN B. Current understanding of Th2 cell differentiation and function [J]. *Protein Cell*, 2011, 2(8): 604-11.
- [20] GORDON S, MARTINEZ F O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604.
- [21] KAPLAN M H, SCHINDLER U, SMILEY S T, et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells [J]. *Immunity*, 1996, 4(3): 313-9.
- [22] WEI G, ABRAHAM B J, YAGI R, et al. Genome-wide analyses of transcription factor GATA3-mediated gene regulation in distinct T cell types [J]. *Immunity*, 2011, 35(2): 299-311.
- [23] ZHENG W, FLAVELL R A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells [J]. *Cell*, 1997, 89(4): 587-96.
- [24] OUYANG W, RANGANATH S H, WEINDEL K, et al. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism [J]. *Immunity*, 1998, 9(5): 745-55.
- [25] HWANG E S, SZABO S J, SCHWARTZBERG P L, et al. T helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3 [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 430-3.
- [26] HUANG D, CHEN X, ZENG X, et al. Targeting regulator of G protein signaling 1 in tumor-specific T cells enhances their trafficking to breast cancer [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(7): 865-79.
- [27] PARK H, LI Z, YANG X O, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-41.
- [28] LIANG S C, TAN X Y, LUXENBERG D P, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2271-9.
- [29] PATEL DHAVALKUMAR D, KUCHROO VIJAY K. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions [J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1040-51.
- [30] IVANOV, II, MCKENZIE B S, ZHOU L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-33.
- [31] BILATE A M, LAFAILLE J J. Induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in immune tolerance [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 733-58.
- [32] LIYANAGE U K, MOORE T T, JOO H G, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma [J]. *J Immunol*, 2002, 169(5): 2756-61.
- [33] DAVIDSON T S, DIPAOLO R J, ANDERSSON J, et al. Cutting Edge: IL-2 is essential for TGF- β -mediated induction of Foxp3⁺ T regulatory cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4022-6.
- [34] BURCHILL M A, YANG J, VOGTENHUBER C, et al. IL-2 receptor β -dependent STAT5 activation is required for the development of Foxp3⁺ regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(1): 280-90.
- [35] FONTENOT J D, GAVIN M A, RUDENSKY A Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(4): 330-6.
- [36] KIMURA A, KISHIMOTO T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1830-5.
- [37] LEE Y K, TURNER H, MAYNARD C L, et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage [J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 92-107.
- [38] GAGLIANI N, AMEZCUA VESELY M C, ISEPPON A, et al. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation [J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 221-5.
- [39] JAROÚŠEK R, MIKULOVÁ A, DAĐOVÁ P, et al. Single-cell RNA sequencing analysis of T helper cell differentiation and heterogeneity [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2022, 1869(10).
- [40] KANNAGI M, HASEGAWA A, NAGANO Y, et al. Impact of host immunity on HTLV-1 pathogenesis: potential of Tax-targeted immunotherapy against ATL [J]. *Retrovirology*, 2019, 16(1): 23.
- [41] ZHAO T, MATSUOKA M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis [J]. *Front Microbiol*, 2012, 3: 247.
- [42] YASUMA K, YASUNAGA J, TAKEMOTO K, et al. HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T Cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT) [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(1): e1005372.
- [43] AGACE W W. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(9): 682-92.
- [44] SUGATA K, SATOU Y, YASUNAGA J, et al. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines [J]. *Blood*, 2012, 119(2): 434-44.

- [45] SUBRAMANIAN K, DIERCKX T, KHOURI R, et al. Decreased RORC expression and downstream signaling in HTLV-1-associated adult T-cell lymphoma/leukemia uncovers an antiproliferative IL17 link: A potential target for immunotherapy? [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(7): 1664-75.
- [46] PUZZOLO M C, DEL GIUDICE I, PERAGINE N, et al. TH2/TH1 Shift Under Ibrutinib Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 637186.
- [47] SATOU Y, YASUNAGA J-I, ZHAO T, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces T-Cell Lymphoma and Systemic Inflammation In Vivo [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(2): e1001274.
- [48] LUBAN J, YAMAMOTO-TAGUCHI N, SATOU Y, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(9).
- [49] GIAN C-Z, SEMMES O J. HTLV-1 Infection and Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma—A Tale of Two Proteins: Tax and HBZ [J]. *Viruses*, 2016, 8(6): 161.
- [50] CURRER R, VAN DUYNE R, JAWORSKI E, et al. HTLV tax: a fascinating multifunctional co-regulator of viral and cellular pathways [J]. *Front Microbiol*, 2012, 3: 406.
- [51] KATAOKA K, NAGATA Y, KITANAKA A, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma [J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(11): 1304-15.
- [52] MAHGOUB M, YASUNAGA J-I, IWAMI S, et al. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(6): E1269-E78.
- [53] TANIGUCHI Y, NOSAKA K, YASUNAGA J, et al. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms [J]. *Retrovirology*, 2005, 2: 64.
- [54] ARAYA N, SATO T, ANDO H, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2014, 124(8): 3431-42.
- [55] OTAGUIRI K K, DOS SANTOS D F, SLAVOV S N, et al. TAX-mRNA-Carrying Exosomes from Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1-Infected Cells Can Induce Interferon-Gamma Production In Vitro [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2018, 34(12): 1075-82.
- [56] GILLI S C O, SALLES T S I, SAAD S T O. Regulation of the GATA3 promoter by human T - cell lymphotropic virus type I Tax protein [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2004, 93(6): 1178-87.
- [57] DODON M D, LI Z, HAMAIA S, et al. Tax protein of human T-cell leukaemia virus type 1 induces interleukin 17 gene expression in T cells [J]. *Journal of General Virology*, 2004, 85(7): 1921-32.
- [58] HORIUCHI S, YAMAMOTO N, DEWAN M Z, et al. Human T-cell leukemia virus type-I Tax induces expression of interleukin-6 receptor (IL-6R): Shedding of soluble IL-6R and activation of STAT3 signaling [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(4): 823-30.
- [59] CROFT M, SO T, DUAN W, et al. The significance of OX40 and OX40L to T-cell biology and immune disease [J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 173-91.
- [60] BRITES C, GRASSI M F, QUARESMA J A S, et al. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview [J]. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2021, 25(3): 101594.
- [61] GRASSMANN R, ABOUD M, JEANG K T. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax [J]. *Oncogene*, 2005, 24(39): 5976-85.
- [62] LI-WEBER M, GIAISI M, CHLICHLIA K, et al. Human T cell leukemia virus type I Tax enhances IL-4 gene expression in T cells [J]. *European Journal of Immunology*, 2001, 31(9): 2623-32.
- [63] MORI N, YAMASHITA U, TANAKA Y, et al. Interleukin-4 induces proliferation of adult T-cell leukemia cells [J]. *Eur J Haematol*, 1993, 50(3): 133-40.
- [64] SAWADA Y, NAKAMURA M, KABASHIMA-KUBO R, et al. Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(14): 3772-9.
- [65] YAMAGISHI M, KUBOKAWA M, KUZE Y, et al. Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4821.
- [66] TAROKHIAN H, RAHIMI H, MOSAVAT A, et al. HTLV-1-host interactions on the development of adult T cell leukemia/lymphoma: virus and host gene expressions [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1287.
- [67] INAGAKI A, ISHIDA T, ISHII T, et al. Clinical significance of serum Th1-, Th2- and regulatory T cells-associated cytokines in adult T-cell leukemia/lymphoma: high interleukin-5 and -10 levels are significant unfavorable prognostic factors [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(12): 3054-61.

- [68] NOSAKA K, MATSUOKA M. Adult T-cell leukemia-lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(5): 1688-94.
- [69] SHAFFER A L, ROSENWALD A, HURT E M, et al. Signatures of the Immune Response [J]. *Immunity*, 2001, 15(3): 375-85.
- [70] CHUANG H-Y, LEE E, LIU Y-T, et al. Network-based classification of breast cancer metastasis [J]. *Molecular Systems Biology*, 2007, 3(1): 140.
- [71] ONO M, TANAKA R J, KANO M. Visualisation of the T cell differentiation programme by Canonical Correspondence Analysis of transcriptomes [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 1028.
- [72] ONO M, TANAKA R J, KANO M, et al. Visualising the Cross-Level Relationships between Pathological and Physiological Processes and Gene Expression: Analyses of Haematological Diseases [J]. *PLOS ONE*, 2013, 8(1): e53544.
- [73] BRADLEY A, HASHIMOTO T, ONO M. Elucidating T Cell Activation-Dependent Mechanisms for Bifurcation of Regulatory and Effector T Cell Differentiation by Multidimensional and Single-Cell Analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9.
- [74] TAN B J Y, SUGATA K, REDA O, et al. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(24).