



T-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор

Назаренко М. С.^{1,2}, Слепцов А. А.¹, Пузырев В. П.^{1,2}

Детальная характеристика разнообразия, клональности и антигенной специфичности репертуара Т-клеток способствует пониманию роли адаптивного иммунного ответа в широком спектре заболеваний, включая атеросклероз артерий. В статье рассматриваются вопросы дифференцировки Т-лимфоцитов и факторов, приводящих к их активации при атеросклерозе. Также обсуждаются данные, полученные в ходе анализа Т-клеточного репертуара при атеросклеротическом поражении сонных и коронарных артерий с использованием новых технологий секвенирования, таких как технология секвенирования "единичных клеток". Отдельно подчеркивается важность и особенность изучения разнообразия субфенотипов Т-лимфоцитов, их антигенной специфичности и взаимодействия с другими клетками при атеросклерозе. Цель настоящего обзора заключалась в обобщении данных исследования Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе, полученных в ходе секвенирования Т-клеточного рецептора, в т.ч. на основе технологии секвенирования "единичных клеток".

Ключевые слова: Т-лимфоциты, иммунитет, атеросклероз, секвенирование единичных клеток.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Назаренко М. С.* — д.м.н., руководитель лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0002-0673-4094, Слепцов А. А. — к.м.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0003-3226-1750, Пузырев В. П. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maria.nazarenko@medgenetics.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ЛНП — липопroteиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ApoB — аполипопротеин В, CD — с англ. "cluster of differentiation", поверхностный мультипротеиновый кластер дифференцировки, CDR3 — с англ. "complementarity-determining region 3", определяющая комплементарность область 3 Т-клеточного рецептора, МНС — с англ. "major histocompatibility complex", главный комплекс гистосовместимости, PD-1 — с англ. "programmed cell death 1", клеточный рецептор программируемой клеточной смерти 1, scRNA-seq — с англ. "single-cell RNA sequencing", секвенирование "единичных клеток", scTCR-seq — с англ. "single-cell TCR sequencing", секвенирование Т-клеточного рецептора по технологии секвенирования "единичных клеток", TCR — с англ. "T-cell receptor", Т-клеточный рецептор, TCR-β — β-цепь Т-клеточного рецептора.

Рукопись получена 25.06.2024
Рецензия получена 09.09.2024
Принята к публикации 13.09.2024



Для цитирования: Назаренко М. С., Слепцов А. А., Пузырев В. П. Т-клеточный иммунный ответ в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротического процесса: обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):6017. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6017. EDN DJSBZE

T-cell immune response in initiation, progression, and destabilization of atherosclerosis: a review

Nazarenko M. S.^{1,2}, Sleptsov A. A.¹, Puzyrev V. P.^{1,2}

A detailed characterization of the diversity, clonality, and antigen specificity of the T-cell repertoire contributes to the understanding of the adaptive immune response role in a wide range of diseases, including arteriosclerosis. This article discusses the differentiation of T-lymphocytes and the factors leading to their activation in atherosclerosis. Furthermore, the article discusses the data obtained during the analysis of T-cell repertoires in carotid and coronary artery atherosclerosis using new sequencing technologies, such as single-cell sequencing. The importance and peculiarity of studying the diversity of T-lymphocyte subphenotypes, their antigenic specificity, and their interaction with other cells in atherosclerosis are emphasized. The aim of this review was to synthesize data from studies examining the T-cell immune response in atherosclerosis, utilizing T-cell receptor sequencing techniques, including those based on single-cell sequencing technology.

Keywords: T-cell, immunity, atherosclerosis, single-cell sequencing.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Nazarenko M. S.* ORCID: 0000-0002-0673-4094, Sleptsov A. A. ORCID: 0000-0003-3226-1750, Puzyrev V. P. ORCID: 0000-0002-2113-4556.

*Corresponding author:
maria.nazarenko@medgenetics.ru

Received: 25.06.2024 **Revision Received:** 09.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Nazarenko M. S., Sleptsov A. A., Puzyrev V. P. T-cell immune response in initiation, progression, and destabilization of atherosclerosis: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S):6017. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6017. EDN DJSBZE

Предполагается, что воздействие на специфические изменения иммунной системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая атеросклеротическое поражение артерий, представ-

ляет собой многообещающий подход к лечению и профилактике развития сосудистых событий. Для достижения такого индивидуального подхода к терапии и профилактики актуальным является пони-

Ключевые моменты

- Современные технологий секвенирования, в особенности, выполняемые по технологии "единичных клеток", позволяют раскрыть особенности субфенотипов Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе.
- Клональная экспансия и аутореактивация Т-лимфоцитов играет важную роль в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса.
- Пространственное разнообразие субфенотипов Т-лимфоцитов, их антигенная специфичность и иммунные взаимодействия внутри атеросклеротических бляшек с использованием инновационных экспериментальных и биоинформатических подходов имеют решающее значение для внедрения знаний в клиническую практику и разработку эффективных методов лечения.

мание гетерогенного клеточного состава атеросклеротического поражения артерий и расшифровки сложных структурно-функциональных изменений, которые иммунные клетки претерпевают в ходе развития и прогрессирования заболевания [1, 2].

В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение Т-клеточного иммунного ответа в инициации, прогрессии и дестабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). Т-лимфоциты в норме обнаруживаются в адвентиции сосудов, однако они не превышают 20% от общего количества лейкоцитов; их число резко возрастает при атеросклерозе [3]. Исследования, проведенные с помощью транскриптомики по технологии секвенирования "единичных клеток" (scRNA-seq, single cell RNA sequencing), технология позволяющая получить транскриптом каждой клетки индивидуально, подтверждают существенное накопление Т-лимфоцитов (52,4-65%) в АСБ сонных артерий [1, 4, 5]. Более того, в проксимальной области АСБ сонных артерий — там, где часто происходит разрыв при формировании ее нестабильности — выявлено преимущественное накопление Т-лимфоцитов по сравнению с ее дистальными частями [6].

У пациентов с острым коронарным синдромом количество активированных Т-лимфоцитов в крови выше, чем при стабильной стенокардии, что предполагает их критическую роль в острых сосудистых событиях [7]. Более того, показано, что нарушение регуляции Т-хелперов (увеличение агрессивных эффекторных и уменьшение регуляторных) может привести к дестабилизации АСБ [8]. Действительно,

Key messages

- Modern sequencing technologies, especially those performed using single-cell technology, make it possible to reveal the features of T-cell immune response subphenotypes in atherosclerosis.
- Clonal expansion and autoreactivation of T-cells play an important role in atherosclerosis initiation and progression.
- Understanding the spatial diversity of T-cell subphenotypes, their antigen specificity and immune interactions within atherosclerotic plaques using innovative experimental and bioinformatic approaches is critical for translating knowledge into clinical practice and developing effective treatments.

в результате исследования с использованием анализа единичных клеток (scRNA-seq, CyTOF и CITE-seq) выявлено, что в АСБ сонных артерий пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения содержались специфические субпопуляции CD4-позитивных Т-клеток памяти и активированных Т-лимфоцитов. Кроме того, ряд субпопуляций Т-клеток имели маркеры истощения, связанные с повышением экспрессии белка клеточной смерти PD-1 [4].

В целом, в АСБ сонных артерий Т-лимфоциты демонстрируют большое разнообразие фенотипов, тесно связанных с их активацией. В Т-лимфоцитах появление открытого хроматина в локусах генов цитокинов, включая ген интерферона-гамма, предполагает возможные межклеточные взаимодействия и классическую активацию провоспалительных макрофагов соседними Т-клетками в очаге атеросклеротического поражения [5].

Цель настоящего обзора заключалась в обобщении данных исследования Т-клеточного иммунного ответа при атеросклерозе, полученных в ходе секвенирования Т-клеточного рецептора, в т.ч. на основе технологии секвенирования "единичных клеток".

Методология исследования

Поиск публикаций производился в информационно-поисковых и библиотечных базах данных PubMed Central, PubMed, eLibrary и Google Scholar за последние 7 лет (с 2018г) со следующими словами (и их сочетаниями) atherosclerosis, T-cell, TCR, атеросклероз, Т-клеточный рецептор, Т-лимфоцит, Т-клетка, TCR-seq, scTCR-seq, RNA-seq, scRNAseq, spatial transcriptomics, CyTOF, CITE-seq, single cell RNA sequencing. Критерии исключения: статьи в "хищнических" журналах, согласно списку Билла (Beall's List), отозванные и обзорные статьи.

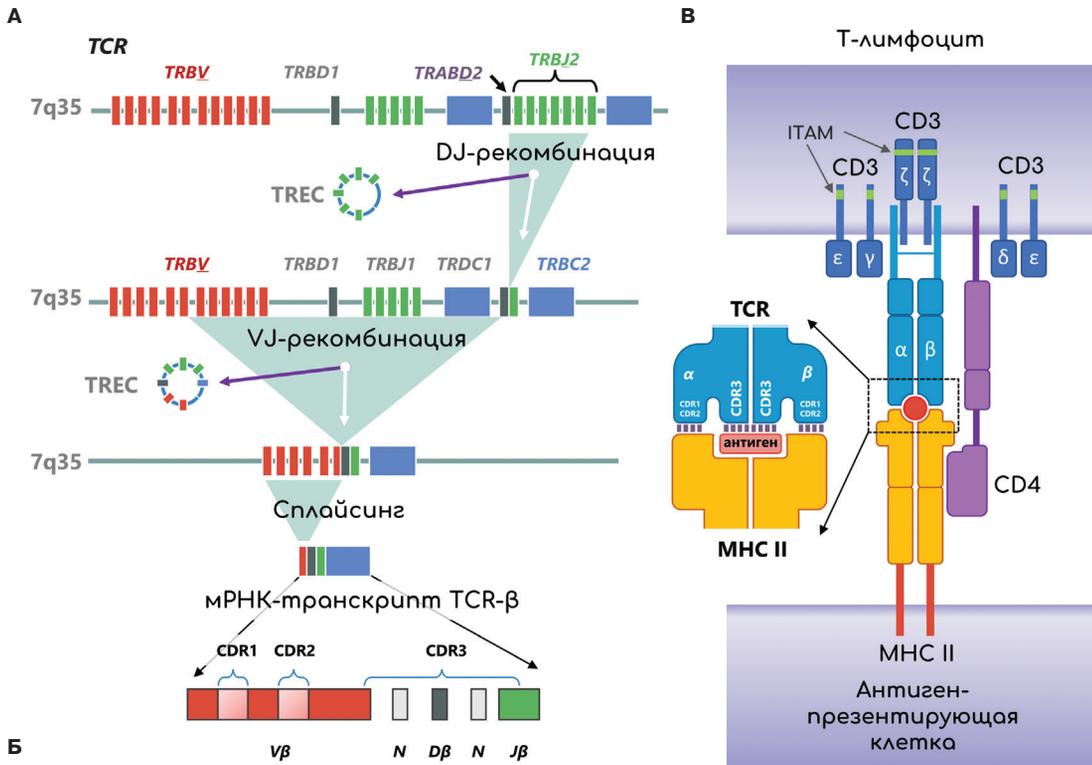


Рис. 1. Схема V(D)J-рекомбинации и структура Т-клеточного рецептора.

Примечание: А — процесс V(D)J-рекомбинации β-цепи Т-клеточного рецептора при дифференцировке Т-лимфоцита с образованием эксцизионных колец; Б — структура β-цепи Т-клеточного рецептора; В — взаимодействие Т-лимфоцита и антиген-презентирующей клетки посредством Т-клеточного рецептора и главного комплекса гистосовместимости.

Сокращения: АПК — антиген-презентирующая клетка, CDR — определяющая комплементарность область Т-клеточного рецептора (complementarity-determining region), МНС — главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex), ITAM — иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), TREC — эксцизионное кольцо Т-клеточного рецептора (T-cell receptor Excision Circles), TCR — Т-клеточный рецептор (T-cell receptor).

Дифференцировка Т-лимфоцитов

Т-лимфоциты определяются наличием кластера дифференцировки 3 (CD3, Cluster of Differentiation), мультипротеинового комплекса, который непосредственно участвует в активации Т-лимфоцитов. Комплекс CD3 состоит из четырёх различных цепей, каждая из них содержит иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив, фосфорилирование которого инициирует каскад сигнальных путей активации Т-клеток. За возникновение сигнала активации Т-лимфоцитов отвечает Т-клеточный рецептор (TCR, T-cell receptor), ассоциированный с CD3. Т-клеточный рецептор, родственник по происхождению с иммуноглобулинами, является поверхностным белковым комплексом, определяющим антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности антиген-презентирующих клеток. Мажорная субпопуляция Т-лимфоцитов содержит TCR, состоящий из α/β-цепей, минорная субпопуляция — из γ/δ-цепей. Адекватная работа комплекса CD3-TCR обеспечи-

вается за счёт дополнительной репрезентации ко-рецептора CD4 или CD8 для связывания с МНС II или МНС I, соответственно.

Во время дифференцировки ранние лимфоидные предшественники претерпевают значительные транскриптомные и, самое отличительное от других соматических клеток, геномные перестройки. В тимусе предшественники Т-лимфоцитов проходят через несколько стадий развития, главным образом "дважды-негативную" (CD4^{neg}CD8^{neg}) и "дважды-позитивную" стадии (CD4⁺CD8⁺). После "дважды-позитивной" стадии предшественники проходят селекцию, где становятся либо CD4-позитивными (CD4⁺CD8⁻) Т-хелперами, либо CD8-позитивными (CD4⁻CD8⁺) цитотоксическими Т-лимфоцитами [9]. Во время прохождения данных стадий предшественники Т-лимфоцитов подвергаются перестройке генов Т-клеточных рецепторов, известной как V(D)J-рекомбинация (рис. 1 А, Б, В), которая начинается на стадии "дважды-негативной" и продолжается во время перехода в "дважды-позитивную"

стадию". Во время перехода из "дважды-негативной" в "дважды-позитивную" стадию происходит селекция предшественников на способность вырабатывать CD4 и CD8, которые и обеспечивают связывание с МНС I или МНС II, соответственно. После происходит селекция CD4⁺CD8⁺ Т-клеток на способность распознавать антигены на представленные МНС и активироваться. Негативная селекция Т-лимфоцитов является критическим процессом, который обеспечивает развитие функционального и аутоотолерантного репертуара Т-клеток, т.к. V(D)J-рекомбинация происходит случайным образом, и сборка третьего гипервариабельного участка (CDR3) Т-клеточного рецептора, ответственного за распознавание антигенов, может привести к формированию Т-клеточного рецептора с аутореактивными свойствами [10].

Несмотря на сложный и многоэтапный механизм формирования адаптивного иммунитета, в частности, Т-лимфоцитов, обеспечить безупречную и безотказную негативную селекцию организм не способен, в связи с чем могут развиваться аутоиммунные реакции. Кроме того, активированные Т-лимфоциты обладают свойством пролиферации, что, с одной стороны, может обеспечить массивный специфический адаптивный иммунитет, с другой — поддерживать пул аутореактивных Т-лимфоцитов в случае их возникновения. Действительно, в недавнем исследовании продемонстрирована роль аутореактивных Т-клеток в формировании и развитии воспалительной реакции в АСБ сонных артерий [11]. Отдельно подчеркивается высокая степень сходства атеросклеротического поражения артерий с аутоиммунными заболеваниями. В подкрепление аутореактивной гипотезы атеросклероза, на модельных животных обнаружена дисфункция толерантности периферических Т-клеток в лимфатических узлах и в АСБ [12]. Выявлена также клональная экспансия и аутореактивация CD4⁺ Т-хелперов, цитотоксических CD8⁺ и регуляторных Т-клеток.

Аутореактивация Т-лимфоцитов при атеросклерозе

Несмотря на то, что распространено мнение об основной активации адаптивного иммунитета во вторичных лимфоидных тканях, существуют данные о том, что местная презентация антигена, активация Т-клеток и индукция регуляторных Т-клеток имеют место в сосудистой стенке и в третичных лимфоидных структурах, которые формируются в адвентиции атеросклеротически-пораженных артерий [1, 13]. В экспериментальных моделях атеросклероза многие Т-клетки в АСБ демонстрировали фенотип детерминированного иммуноцита, т.е. после контакта с антигеном. Присутствие поверхностных маркеров, таких как CD44, указывает на то, что эти Т-клетки уже подверглись воздействию аутоантигена

[14, 15]. Значительное увеличение количества CD69⁺ Т-клеток в АСБ сонных артерий человека по сравнению с мононуклеарами периферической крови также свидетельствует в пользу локального антиген-специфического Т-клеточного ответа [11]. Наконец, использование метода таргетного секвенирования Т-клеточных рецепторов (TCR-seq) акцентирует внимание исследователей на активации Т-клеток в АСБ через их клональную экспансию в ответ на появление специфических для атеросклероза антигенов [11, 16, 17].

Среди кандидатов, которые могут служить антигенами, активирующими Т-клетки, являются липопропротеиды низкой плотности (ЛНП) с их окисленными формами и аполипопротеин В (АpoВ), демонстрирующие наиболее сильную клиническую корреляцию с атеросклерозом [18]. В частности, накопление ЛНП в стенке артерии вызывает миграцию воспалительных моноцитов, которые дифференцируются в макрофаги или дендритные клетки, последние служат антиген-презентирующими клетками и активируют Т-клетки, тем самым ещё больше усугубляют воспалительные реакции [19]. Исследования *in vitro* на CD4⁺ Т-лимфоцитах, выделенных из АСБ человека, показывают, что многие из этих клеток распознают окисленные ЛНП при процессинге и представлении антиген-презентирующими клетками [20].

С другой стороны, целый ряд работ подтверждает наличие CD4⁺ Т-лимфоцитов, распознающих АpoВ, основной компонент ЛНП и хиломикрон, в качестве аутоантигена при атеросклерозе [4, 21, 22]. Также установлено, что Т-клеточный рецептор связывается с пептидными эпитопами, происходящими из АpoВ, представленных молекулами МНС II на антиген-презентирующих клетках [20, 23].

Кроме ЛНП и АpoВ, в качестве аутоантигенов могут выступать белки теплового шока (HSP60 и HSP70) [24]. В активации Т-клеток при атеросклерозе принимают участие белки ко-ингибиторы и ко-стимуляторы (CD80/86-CD28, CD40-CD40L, GITR, CD27, PD-1), а также изменение метаболизма (переключение с окислительного фосфорилирования на гликолиз) в результате избыточного потребления жиров в рационе питания [25].

Разнообразие, клональность и аутоантигенная специфичность Т-клеточного репертуара при атеросклерозе

Исследования клеточного состава АСБ ранее выявляли Т-клетки и их субпопуляции, однако их антигенная специфичность начала проясняться только в настоящее время. TCR-seq в т.ч. и по технологии "единичных клеток" (scTCR-seq), позволяет проводить детальную оценку разнообразия репертуара Т-клеток при различных патологиях. Однако исследования, в которых используется подобная техноло-

гия для анализа Т-клеточного репертуара при атеросклерозе, ограничены.

В ранних работах показано, что в АСБ и мононуклеарах периферической крови пациентов с острыми сосудистыми событиями регистрируется низкое разнообразие TCR-β CDR3 [16, 17]. В работе Lin Z, et al. (2017) установлено, что разнообразие репертуаров TCR-β в АСБ ниже, чем в периферической крови пациентов и в контрольной группе [16]. В АСБ идентифицирован ряд клонов с высокой частотой, что подтверждает олигоклональное происхождение данных клеток [16]. Так, в АСБ обнаруживается повышенное содержание клонотипа TCR-V6, который тесно связан с распознаванием окисленных форма ЛНП, что, собственно, позволило предположить, что окисленные формы ЛНП являются аутоантигенами, вызывающими сильный локальный Т-клеточный ответ в бляшках [16, 20]. В АСБ и клетках периферической крови пациентов чаще всего регистрировались Т-лимфоцитарные клонотипы V29-1J2-1, V20-1J1-6, V6-3J2-7 и V11-2J2-2, чем в контрольной группе [16].

Во работе Liu S, et al. (2020) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС: нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда) в мононуклеарах периферической крови наблюдалась слабая степень разнообразия репертуара TCR-β CDR3 по сравнению с контрольной группой [17]. Регистрировалась также и разница в репрезентации клонотипов TCR-β, так, например, пять клонотипов TCR-β CDR3 были обнаружены только у пациентов с ОКС. Значимые различия по репертуару Т-лимфоцитов для мононуклеаров периферической крови пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой установлены в работах других исследовательских коллективов [26].

Использование scTCR-seq позволило наиболее близко подойти к решению задачи, связанной с предсказанием эпитопов, распознаваемых репертуаром Т-клеток, исходя из последовательностей Т-клеточного рецептора. В работе по изучению распределения Т-клеточных рецепторов в коронарных АСБ показана клональная экспансия CD8⁺ Т-клеток и выявлено, что некоторые из TCR оказались специфичны для распространенных вирусных антигенов, включая такие как грипп, цитомегаловирус и коронавирус SARS-CoV-2 [27].

Комбинация секвенирования транскриптома и Т-клеточных рецепторов по технологии "единичных клеток" (scRNA-seq и scTCR-seq) АСБ сонных артерий и мононуклеаров периферической крови позволила обнаружить специфичную для АСБ выраженную клональную экспансию CD4⁺ Т-лимфоцитов, которая возникла за счет недавнего взаимодействия TCR с антигеном, и, напротив, слабую экспансию регуляторных Т-клеток [11]. Выявлено, что активация

и клональная экспансия CD4⁺ Т-хелперов в АСБ была за счет TREM2-позитивных макрофагов, выступивших как антиген-презентирующие клетки.

Использование новых технологий (ATAC-Seq, CyTOF, CITE-seq, RNA-seq и TCR-seq), в особенности в их комбинации и с использованием технологии "единичных клеток" (scRNA-seq и scTCR-Seq), а также пространственной транскриптомики позволило установить разнообразие фенотипов Т-клеток с переходом от активации до истощения, охарактеризовать их антигенную специфичность и взаимодействие с другими клетками, и подтвердить клональную экспансию, нарушение контрольных точек иммунного ответа и аутореактивацию. Тем не менее, это не означает, что данные маркерные сигналы могли бы выступить в качестве точек приложения для таргетной терапии с использованием их ингибиторов, прежде необходим более тщательный и глубокий анализ получаемых результатов. Так, например, использование ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA4), которые являются высокоэффективными при лечении злокачественных новообразований, напротив, ускорило прогрессию атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых событий [28]. Предполагается, что анти-PD-1 или анти-PD-L1 высвобождают Т-клетки, обладающие антигенным опытом, для распознавания атеросклероз-специфичных эпитопов и, таким образом, потенциально усугубляют патологический процесс [12].

Существуют большие надежды, что детальное изучение пространственного разнообразия фенотипов Т-клеток и антигенной специфичности Т-клеточного репертуара в органах-мишенях атеросклероза с помощью комплексных и новых экспериментальных исследований (например, описанными в [29]) и биоинформатических подходов (например, описанными в [30]) анализа как новых, так и уже имеющихся данных сможет приблизить нас не только к пониманию молекулярных механизмов формирования атеросклероза и его клинических осложнений, но и к адекватной трансляции полученных знаний в клиническую практику.

Заключение

Понимание роли иммунной системы, где одними из ключевых участников являются Т-клетки, в формировании атеросклероза и его клинических осложнений является важным для выявления молекулярных мишеней и биомаркеров диагностики, прогноза и лечения острых сосудистых катастроф.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Diagel AR, Zarubin AA, Nazarenko MS, Sleptcov AA. Single-cell RNA Sequencing Data Analysis Reveals Structural Diversity of T-lymphocyte and Macrophage Infiltration in Atherosclerosis. *Medical Genetics*. 2022;21:43-5. (In Russ.) Дягель А.Р., Зарубин А.А., Назаренко М.С., Слепцов А.А. Структурная гетерогенность Т-лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации при атеросклерозе по данным рнк-секвенирования единичных клеток. *Медицинская генетика*. 2022;21:43-5. doi:10.25557/2073-7998.2022.07.43-45.
- Sleptcov AA, Zarubin AA, Bogaichuk PM, et al. Human exome sequence data in support of somatic mosaicism in carotid atherosclerosis. *Data In Brief*. 2021;39:107656. doi:10.1016/j.dib.2021.107656.
- Zernecke A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-Analysis of Leukocyte Diversity in Atherosclerotic Mouse Aortas. *Circ Res*. 2020;127:402-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316903.
- Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med*. 2019;25:1576-88. doi:10.1038/s41591-019-0590-4.
- Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res*. 2020;127:1437-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316770.
- Sun J, Singh P, Shami A, et al. Spatial Transcriptional Mapping Reveals Site-Specific Pathways Underlying Human Atherosclerotic Plaque Rupture. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:2213-27. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.008.
- Pekayvaz K, Losert C, Knottenberg V, et al. Multiomic analyses uncover immunological signatures in acute and chronic coronary syndromes. *Nat Med*. 2024;30:1696-710. doi:10.1038/s41591-024-02953-4.
- Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, et al. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2107-17. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.036.
- Taniuchi I. CD4 Helper and CD8 Cytotoxic T Cell Differentiation. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:579-601. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053411.
- Dupage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:149-63. doi:10.1038/nri.2015.18.
- Depuydt MAC, Schaftenaar FH, Prange KHM, et al. Single-Cell T Cell Receptor Sequencing of Paired Human Atherosclerotic Plaques and Blood Reveals Autoimmune-like Features of Expanded Effector T Cells. *Nat. Cardiovasc. Res*. 2023;2:112-25. doi:10.1038/s44161-022-00208-4.
- Wang Z, Zhang X, Lu S, et al. Pairing of single-cell RNA analysis and T cell antigen receptor profiling indicates breakdown of T cell tolerance checkpoints in atherosclerosis. *Nat Cardiovasc Res*. 2023;2:290-306. doi:10.1038/s44161-023-00218-w.
- Hu D, Mohanta SK, Yin C, et al. Artery Tertiary Lymphoid Organs Control Aorta Immunity and Protect against Atherosclerosis via Vascular Smooth Muscle Cell Lymphotoxin β Receptors. *Immunity*. 2015;42:1100-15. doi:10.1016/j.immuni.2015.05.015.
- Yi J, Kawabe T, Sprent J. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2020;63:14-20. doi:10.1016/j.coi.2019.10.002.
- Kawabe T, Yi J, Sprent J. Homeostasis of Naive and Memory T Lymphocytes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2021;13:a037879. doi:10.1101/cshperspect.a037879.
- Lin Z, Qian S, Gong Y, et al. Deep Sequencing of the T Cell Receptor β Repertoire Reveals Signature Patterns and Clonal Drift in Atherosclerotic Plaques and Patients. *Oncotarget*. 2017;8:99312-22. doi:10.18632/oncotarget.19892.
- Liu S, Zhong Z, Zhong W, et al. Comprehensive Analysis of T-Cell Receptor Repertoire in Patients with Acute Coronary Syndrome by High-Throughput Sequencing. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20:253. doi:10.1186/s12872-020-01538-6.
- Sorokin AV, Hong CG, Aponte AM, et al. Association of oxidized ApoB and oxidized ApoA-I with high-risk coronary plaque features in cardiovascular disease. *JCI Insight*. 2023;8:e172893. doi:10.1172/jci.insight.172893.
- Gil-Pulido J, Zernecke A. Antigen-presenting dendritic cells in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;816:25-31. doi:10.1016/j.ejphar.2017.08.016.
- Jimino G, Cirillo P, Conte S, et al. Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1125-35. doi:10.1093/cvr/cvz230.
- Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic Autoimmunity in Atherosclerosis Evolves from Initially Protective Apolipoprotein B100-Reactive CD4+T-Regulatory Cells. *Circulation*. 2020;127:9-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042863.
- Kimura T, Kobiyama K, Winkels H, et al. Regulatory CD4+ T cells recognize major histocompatibility complex class II molecule-restricted peptide epitopes of apolipoprotein B. *Circulation*. 2018;138:1130-43. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031420.
- Tse K, Gonen A, Sidney J, et al. Atheroprotective vaccination with MHC-II restricted peptides from ApoB-100. *Front Immunol*. 2013;4. doi:10.3389/fimmu.2013.00493.
- Hashikawa N, Ido M, Morita Y, et al. Effects from the Induction of Heat Shock Proteins in a Murine Model Due to Progression of Aortic Atherosclerosis. *Sci. Rep*. 2021;11:7025. doi:10.1038/s41598-021-86601-8.
- Hinkley H, Counts DA, VonCanon E, et al. T Cells in Atherosclerosis: Key Players in the Pathogenesis of Vascular Disease. *Cells*. 2023;12:2152. doi:10.3390/cells12172152.
- Zhong Z, Wu H, Zhang Q, et al. Characteristics of T cell receptor repertoires of patients with acute myocardial infarction through high-throughput sequencing. *J Transl Med*. 2019;17. doi:10.1186/s12967-019-1768-8.
- Chowdhury RR, D'Addabbo J, Huang X, et al. Human Coronary Plaque T Cells Are Clonal and Cross-React to Virus and Self. *Circ Res*. 2022;130:1510-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.320090.
- Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. *Circulation*. 2020;142:2299-311. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049981.
- Engblom C, Thrane K, Lin Q, et al. Spatial transcriptomics of B cell and T cell receptors reveals lymphocyte clonal dynamics. *Science*. 2023;382(6675):eadf8486. doi:10.1126/science.adf8486.
- Peng K, Nowicki TS, Campbell K, et al. Rigorous benchmarking of T-cell receptor repertoire profiling methods for cancer RNA sequencing. *Brief Bioinform*. 2023;24:bbad220. doi:10.1093/bib/bbad220.