

doi : 10.52485/19986173\_2022\_1\_44

УДК 616-092

Гарашенко Н.Е., Семинский И.Ж.

**ЛИМФОТОКСИН АЛЬФА: БИОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск,  
ул. Красного Восстания, 1*

**Резюме.** Лимфотоксин альфа – один из представителей семейства факторов некроза опухоли. За почти сорок лет исследований было доказано его патофизиологическое значение как одного из цитокинов, принимающих участие в пролиферативных и воспалительных процессах в организме. Изучение генетического профиля позволило доказать взаимосвязь целого ряда однонуклеотидных полиморфизмов гена лимфотоксина с различными нозологическими формами. В клинической практике играет роль в терапии ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита. Изучается его роль в развитии онкологических патологий. Разрабатываются препараты, воздействующие на систему лимфотоксина. Также продолжаются исследования многообразия его генетической структуры, биохимических особенностей действия в норме и при патологии. Остаются неизученными многие аспекты, касающиеся влияния лимфотоксина на различные процессы. В статье отражены основные сведения, полученные за многолетний период исследований данного цитокина, его гена и системы его рецепторов, а также его роли при патологических состояниях и терапевтических препаратов, влияющих на его функционирование.

**Ключевые слова:** лимфотоксин альфа, семейство факторов некроза опухолей, ревматоидный артрит, онкологические заболевания, однонуклеотидные полиморфизмы

**Garashchenko N.E., Seminskiy I.ZH.**

**LYMPHOTOXIN ALPHA: BIOLOGICAL AND CLINICAL SIGNIFICANCE**

*Irkutsk state medical university, 664003, Irkutsk, 1 Krassnogo vosstaniya St.*

**Abstract.** Lymphotoxin  $\alpha$  is a one of the tumor necrosis factor family ligand. For almost forty years its pathophysiologic importance as proliferative and inflammatory cytokine was validated. Correlation between some single nucleotide polymorphism and nosological entity was clarified with lymphotoxin's gene investigation. In clinic it uses in the treatment protocols of rheumatic diseases especially rheumatoid arthritis. Its role in the oncopathological processes is being studied. Lymphotoxin's system influenced medicines are being researched. Moreover the studying of genomic structure and biochemical aspects under normal and pathological conditions is in process. There are many points of lymphotoxin's influence on various metabolic ways. The main research results of this cytokine, its genetic structure and its receptors role in pathological conditions and therapeutic approaches, influencing on its system, were observed in the article.

**Ключевые слова:** lymphotoxin alpha, tumor necrosis factor ligands family, rheumatoid arthritis, oncological diseases, single nucleotide polymorphisms

Суперсемейство факторов некроза опухолей (TNF), состоящее, согласно доктору Аггорваю и его коллегам, из 19 лигандов и 29 рецепторов, принимает участие в самых разных процессах в организме. Все без исключения члены суперсемейства TNF проявляют провоспалительную активность. Установлено, что некоторые лиганды суперсемейства TNF играют роль факторов пролиферации в отношении гемопоэтических клеток, частично за счет активации различных митоген-активируемых киназ, а некоторые члены этого семейства участвуют в апоптозе. Сообщалось также, что некоторые члены суперсемейства TNF играют роль в морфогенетических изменениях и дифференцировке. [1] Доказано, что большинство членов суперсемейства TNF обладают как полезными, так и потенциально вредными эффектами. [2]

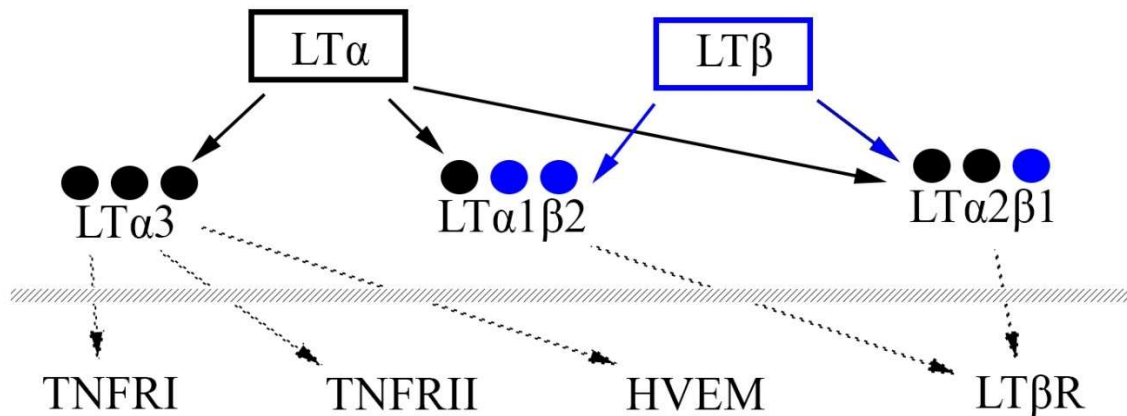


Рис. 1. Система лимфотоксина

По современным представлениям, TNF- $\alpha$  и лимфотоксин альфа (LT $\alpha$ ) – два родственных цитокина из суперсемейства TNF, которые опосредуют свои функции в растворимой и мембраносвязанной формах через перекрывающиеся, а также различные молекулярные механизмы [3]. Вскоре после открытия TNF- $\alpha$  LT $\alpha$  (TNFSF1) обнаруженный несколькими годами ранее и длительное время известный под своим вторым названием фактор некроза опухоли бета (TNF- $\beta$ ) был идентифицирован как фактор, продуцируемый Т-лимфоцитами, которые были активированы либо вирусной инфекцией, либо опухолевым антигеном. LT $\alpha$  является частью сложной подсистемы родственных лигандов и рецепторов, которые взаимодействуют в различных комбинациях и опосредуют передачу сигналов, которая обычно требует контакта клетки-мишени с эффектором. Лигандами, согласно С. Dostert, M. Grusdat, E. Letellier, D. Brenner, считаются LT $\alpha$ , LT $\beta$  (TNFSF3), LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2, LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1 и LIGHT (TNFSF14), а рецепторами являются LT $\beta$ R (TNFRSF3), HVEM (TNFRSF14), TNFR1 / 2 и DR3 [4]. К лимфотоксинам (LT) по Н. Korner, и J. D. Sedgwick принято относить два члена суперсемейства TNF: LT $\alpha$  и LT $\beta$  [5]. LT $\alpha$  является наиболее близким гомологом TNF- $\alpha$ , демонстрируя 35% идентичность и 50% гомологию с TNF- $\alpha$  по аминокислотным последовательностям и структурное сходство в третичной и четвертичной структуре, что указывает на сходство [6]. LT $\alpha$  представляет собой воспалительный цитокин, который экспрессируется в трех активных формах: секретируемый гомотример (LT $\alpha$ 3) и два трансмембранных гетеротримера с разной стехиометрией с LT $\beta$  (LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 и LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1) [7]. Растворимый гомотример (LT $\alpha$ 3) специфически связывается с TNFR1 и TNFR2 [8]. Гетеротример LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 является основным лигандом LT $\beta$ R. Установлено, что экспрессия LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 ограничена клетками лимфоидной линии, включая Т, В, естественные киллеры (NK) и клетки-индукторы лимфоидной ткани. LT $\beta$  заякорен исключительно в мембране и связывает LT $\alpha$  с образованием заякоренных в мембране гетеротримеров: LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 и LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1. LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 опосредует передачу сигналов LT $\beta$ R, тогда как LT $\alpha$ 2 $\beta$ 1 представляет собой редкую форму LT, экспрессируемую менее чем 2% Т-клеток и имеющую неопределенную биологическую роль [9]. LT $\alpha$  также может связываться с HVEM (медиатор проникновения герпесвируса). LT $\alpha$  в основном продуцируется Т- и В-лимфоцитами, которые также могут генерировать TNF- $\alpha$  и опосредовать большое количество воспалительных реакций [8]. LT $\alpha$  участвует в регуляции развития вторичных лимфоидных органов [10].

Доказано, что ген LT $\alpha$  находится на хромосоме 6 в области расположения генов III класса главного комплекса гистосовместимости (МНС) [11]. Гены, кодирующие TNF, LT $\alpha$  и LT $\beta$ , находятся в компактном геномном локусе размером менее 15 т.п.н., однако, на уровне транскрипции регулируются независимо [12]. Ген LT $\alpha$  состоит из четырех экзонов. Основной LT $\alpha$  белок кодируется экзонами 2 (от + 461 до + 559), 3 (от + 646 до + 751) и 4 (от + 999 до + 1411) [11].

Многочисленные работы по выявлению однонуклеотидных полиморфизмов продемонстрировали корреляцию между изменениями в структуре гена лимфотоксина и развитием целого ряда заболеваний.

Так, исследования Tsai J.F и его группы показали, что вариант LT $\alpha$  G / G rs909253 имеет более высокий риск прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы в китайской ханьской популяции [13]. Согласно другим данным, полиморфизм LT $\alpha$  rs2239704 обратно пропорционален риску развития рака [14]. Примечательно, что по материалам K. Takei, и соавторов полиморфизм LT C804A коррелирует с раком легких у мужчин [15]. А аллель A rs1041981 (C804A) по результатам нескольких независимых исследований разных научных групп была ассоциирована с повышенным риском развития инфаркта миокарда [16]. В свою очередь, генотипы LT $\alpha$  rs909253 A> G и AA являются негативными прогностическими факторами при лейкемии [17]. Два двуаллельных полиморфизма генов TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ -308) и LT $\alpha$  (LT $\alpha$ -252) были связаны с продукцией TNF и повышенной восприимчивостью к воспалительным заболеваниям. Также J.Y. Um, N.H. An и H.M. Kim было обнаружено, что два генетических полиморфизма в локусе TNF (TNF- $\alpha$ -308 G3 A и LT $\alpha$  252 A3 G) являются факторами риска церебрального инфаркта [18]. Полиморфизм LT $\alpha$  A252G был ассоциирован со снижением риска сепсиса в азиатских популяциях и со сниженным риском смертности среди пациентов с сепсисом [11].

Показано, что передача сигналов ERK1 / 2 важна для адекватного функционирования T-клеточных рецепторов в процессе позитивной селекции в тимусе и рецепторов в периферических T-клетках [19]. Также существуют доказательства того, что когда сигнальные пути ERK ингибируются во время иммунного ответа *in vivo*, это предотвращает дифференцировку терминальных эффекторных клеток и, скорее, способствует дифференцировке T-памяти подобных клеток [20]. Таким образом, сигнальные пути ERK контролируют экспрессию гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), IL-2, LT $\alpha$  и LT $\beta$ , трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGF $\beta$ 1), перфорина (PRF1) и гранзима B (GZMB) [21].

Считается, что LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 экспрессируется на активированных T- или B-клетках, тогда как наивные CD4-T-клетки практически не экспрессируют LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2. Хотя в исследованиях встречались упоминания, что определенные цитокины или другие лиганды регулируют экспрессию LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 в различных подмножествах иммунных клеток, функционально значимые индукторы не были четко идентифицированы [9]. Повышенная экспрессия LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 в T-клетках Jurkat индуцирована активацией промотора C-опосредованной Ets протеинкиназы (специфическая к трансформации E26), ядерным фактором каппа-B (NF-kB) (p65 / Rel) и Egr-1 (протеин 1 раннего ответа на рост) / Sp1 (специфический протеин 1) [22]. Недавно было обнаружено, что передача сигналов IL-2R является основным путем усиления экспрессии Treg LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 в T-клетках [23].

Доказано, что лимфотоксин играет особую роль в функциональной активности вторичной лимфоидной ткани, в органогенезе вторичной лимфоидной ткани и в поддержании лимфоидного микроокружения, а также в защите организма и в механизмах протекания воспалительных реакций [3].

Herve' Husson и соавторами продемонстрировано, что TNF, LT $\alpha$ , LT $\beta$  и их рецепторы принимают участие в развитии и функционировании фолликулярных дендритных клеток (FDC). Поскольку TNF и LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 продуцируются нормальными B-клетками, их наблюдаемые эффекты на экспрессию молекул адгезии и продукцию цитокинов с помощью FDC подобных клеток имеют отношение к взаимодействию B-клеток и FDC в лимфоидных тканях [24]. TNF, LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 и IL-4 индуцировали Молекулу адгезии сосудистого эндотелия-1(VCAM-1), и наблюдался синергетический эффект комбинации LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 с IL-4 на VCAM-1. Кроме того, было обнаружено, что Фактор межклеточной адгезии 1(ICAM-1) индуцировался LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 (а также TNF). Настоящий синергетический эффект IL-4 и LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2 на экспрессию VCAM-1 предполагает существование двух различных путей передачи сигналов для IL-4 и LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2, оба ведущих, хотя и в разной степени, к экспрессии VCAM-1. B-клетки зародышевого центра

продуцируют TNF и  $LT\alpha 1\beta 2$ , и экспрессия этих цитокинов индуцируется после активации В-клеток посредством В-клеточных рецепторов, а также лигирования CD40 [20].

Установлено, что  $LT\alpha$  может индуцировать апоптоз клеток пульпозного ядра межпозвонкового диска и снижать уровень важных белков внеклеточного матрикса, что может оказывать неблагоприятное воздействие на межпозвонковый диск. Это может быть связано с усилением выработки матриксных металлопротеиназ (MMP-3) под воздействием повышенных доз  $LT\alpha$  [25]. Атерогенные эффекты  $LT\alpha$  связаны с активацией некоторых хемокинов (RANTES, IP-10, MCP-1, BLC, SLC, ELC) и молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM, E-selectin, MAdCAM-1) в эндотелиальных клетках [26].

C. Buhrmann, B. Popper, B.B. Aggarwal и M. Shakibaei показали, что провоспалительный цитокин  $LT\alpha$ , аналогичный никтинамиду, ингибирующему сиртуин (NAM) и антисмысловому олигонуклеотиду сиртуина (Sirt1-ASO), влиял на жизнеспособность мезенхимальных стволовых клеток (MSC) и заметно подавлял дифференцировку мультипотентных MSC в остеобласты, подавлял экспрессию белка внеклеточного матрикса и поверхностного рецептора  $\beta 1$ -интегрина и индуцировал апоптоз. Более того, экспрессия белка Sirt1 и специфичного для костей фактора транскрипции Runx2 подавлялась. Также,  $LT\alpha$  индуцировал аналогично NAM и Sirt1-ASO фосфорилирование NF- $\kappa B$  и конечные продукты провоспалительных генов (MMP-9, Cox2, Caspase3), промотированные NF- $\kappa B$ , во время остеогенной дифференцировки MSC в концентрированной культуре.

В исследованиях доказано, что сигнал-трансдукторный путь Sirt1 является частью системы путей передачи сигналов  $LT\alpha$ , что приводит к ингибированию остеогенной дифференцировки MSC аналогично NAM и Sirt1-ASO. Кроме того, нокдаун белка Sirt1 с помощью ASO устраняет потенциал подавления ресвератрол на  $LT\alpha$ -опосредованное ингибирование остеогенной дифференцировки MSC [27].

Sirt1 играет защитную роль, подавляя индуцированную IL-1 $\beta$  или TNF- $\beta$  экспрессию ферментов, разрушающих хрящ, путем модуляции пути NF- $\kappa B$  и конечных продуктов NF- $\kappa B$ -зависимого гена [28].

В клинической практике лимфотоксин широко известен в контексте целого ряда заболеваний. Созданы препараты, влияющие как на  $LT\alpha$ , так и на его рецепторы. Разработаны биохимические тесты для определения уровня лимфотоксина.

Ревматоидный артрит характеризуется синовиальным воспалением и гиперплазией, выработкой аутоантител (ревматоидный фактор (RF) и антитело к цитруллинированному белку (ACPA)), деструкцией хряща и костей, а также системными особенностями, включая сердечно-сосудистые, легочные, психологические и скелетные нарушения. Ранее сообщалось, что  $LT\alpha$  может играть критическую роль при ревматоидном артрите [29].

Известно, что  $LT\alpha$  экспрессируется множеством клеток, включая Т-клетки, В-клетки и НК [6]. Исследования показали, что уровни  $LT\alpha$  повышены в сыворотке и синовиальной ткани пациентов с ревматоидным артритом, и что  $LT\alpha$  стимулирует пролиферацию и передачу сигналов воспалительного каскада в синовиальных фибробластах [29].

Эти клинические наблюдения предполагают, что роль В-лимфоцитов в патогенезе ревматоидного артрита может выходить за рамки производства аутоантител и включать в себя презентацию аутоантигенов и выработку цитокинов, в основном IL-6, TNF- $\alpha$ , LT $\beta$ , но также и IL-1, IL-4, IL-7, IL-8, IL-10, GM-CSF [30]. Секреция этих провоспалительных цитокинов В-лимфоцитами находится под контролем факторов транскрипции, включая NF- $\kappa B$ , который экспрессируется повсеместно и играет ключевую роль в большинстве воспалительных реакций [31].

Было продемонстрировано *in vitro*, что  $LT\alpha$  участвует в воспалении микроокружения в хондроцитах, как и IL-1 $\beta$ , что приводит к усилению регуляции передачи сигналов NF- $\kappa B$ , и это может быть подавлено естественным ингибитором NF- $\kappa B$ , куркумином [32].

Ингибиторы фактора некроза опухоли (iTNF)  $\alpha$  до сих пор занимают первое место по использованию в практике среди биологических препаратов. Они блокируют биологическую активность данного провоспалительного цитокина [33].

В Российской Федерации, по официальным данным, для лечения ревматоидного артрита зарегистрировано 5 препаратов из группы iTNF $\alpha$ : инфликсимаб (ИФН), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ). [34]

Этанерцепт не является препаратом класса моноклональных антител и имеет несколько иной механизм действия [35]. ЭТЦ представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу, включающую рецептор к TNF (молекулярная масса – 75 кД), соединенный с Fc-фрагментом Ig<sub>1</sub> человека. Рецептор к TNF, входящий в состав ЭТЦ, идентичен тому, который синтезируется в норме и участвует в физиологических регуляторных механизмах. ЭТЦ способен блокировать не только ФНО $\alpha$ , но и лимфотоксин  $\alpha$ . [34].

История TNF тесно связана с историей иммунотерапии рака. Гены TNF и LT при сверхэкспрессии показали аналогичную цитотоксическую и противоопухолевую активность. Однако оказалось, что эта замечательная противоопухолевая активность TNF имеет ограниченное применение у пациентов из-за его системной токсичности [3].

Что касается роли LT $\alpha$ , появляется все больше данных о причастности лимфотоксина к противоопухолевой активности [3]. В моделях сингенной трансплантации с клетками меланомы LT $\alpha$  поддерживал зависимую от НК противоопухолевую активность и, как рекомбинантный белок, стимулировал адаптивные Т-клеточные ответы с клональной экспансией различных меланом-реактивных рецепторов Т-клеток [36]. Например, инокуляция клеток меланомы B16F10 LT $\alpha$ -дефицитным мышам приводила к ускоренному метастазированию в легкие по сравнению с контрольными мышами из одного помета, предположительно, из-за нарушения миграции НК в легкие. Кроме того, было показано, что продукция LT $\alpha$  эффекторными Т-клетками усиливает противоопухолевый ответ на модели легочного метастаза меланомы [3], тогда как блокирование LT $\beta$ R нейтрализующим моноклональным антителом снижает цитотоксичность эффекторных Т-клеток *in vitro* [37]. Предполагается, что взаимодействие LT $\alpha\beta$  - LT $\beta$ R имеет решающее значение для активации цитотоксических клеток, необходимой для регрессии опухоли.

Относительно участия LT $\beta$ R в развитии рака легких, опубликованные результаты остаются противоречивыми. Повышенные уровни мРНК LT $\beta$ R в опухоли, но не в нормальных тканях, были связаны с худшей общей выживаемостью у пациентов с аденокарциномами легких [38]. Экспрессия LT $\beta$ R в легких коррелировала с воспалением, по крайней мере, при ХОБЛ [39]. Следовательно, повышенная экспрессия LT $\beta$ R в опухолях может усиливать воспаление и способствовать росту опухоли. Более того, стимуляция LT $\beta$ R может впоследствии запускать нисходящую неканоническую передачу сигналов NF- $\kappa$ B через активацию киназы, индуцирующей NF- $\kappa$ B (NIK), которая участвует в активации метастатического гена [40]. LT $\beta$ R необходим для формирования третичной лимфоидной структуры в дыхательных путях. Передача сигналов, опосредованная LT $\beta$ R, может оказывать противоположные эффекты на онкогенез, предположительно, из-за своей способности инициировать различные пути внутри клетки в зависимости от контекста. С одной стороны, его повышенная экспрессия может вызывать воспаление и повышать экспрессию метастатических генов; с другой стороны, образование интактной третичной лимфоидной ткани и накопление цитотоксических клеток являются частью нормального противоопухолевого ответа [3]. Однако противоопухолевые эффекты были менее впечатляющими, возможно, из-за широкой экспрессии LT $\beta$ R, что затрудняет специфическую активацию передачи сигналов LT $\beta$ R в опухолевых тканях. Отсутствие нацеливания на опухоль также вызвало опасения относительно побочных эффектов. Фактически, системная активация передачи сигналов LT приводит к серьезной токсичности [41].

Колоректальный рак – одна из самых частых причин смерти от рака в мире. Хроническое воспаление в тканях признано основным пусковым механизмом развития рака [42]. Описано, что хроническое воспаление кишечника регулирует экспрессию и

взаимодействие членов семейства TNF, таких как TNF- $\alpha$ , LT $\alpha$  и LT $\beta$ R, действующих как основные медиаторы воспаления, связанного с клетками колоректального рака [43]. LT $\alpha$  индуцирует прогрессирование рака и, таким образом, стимулирует злокачественность клеток колоректального рака с такой же эффективностью, как TNF- $\alpha$  [44, 45]. Кроме того, было показано, что LT $\alpha$ , продуцируемый ассоциированными с опухолью лимфоцитами в среде опухоли, способствует ангиогенезу путем передачи сигналов через канонический путь NF- $\kappa$ B [30].

В свою очередь, роль лимфотоксина в развитии рака кожи также остается несколько спорной, в первую очередь из-за сложности передачи сигналов LT. Клинические испытания фазы IIb не смогли доказать эффективность терапевтической стратегии, основанной на введении рекомбинантного человеческого LT $\alpha$  в комбинации с цисплатином и фторурацилом у пациентов с метастатической плоскоклеточной карциномой пищевода [46]. Более того, недавние открытия показывают, что LT $\alpha$ , секретируемый инфильтрирующими лимфоцитами, может усиливать гликолиз эпителиальных клеток через классический путь NF- $\kappa$ B и способствовать пролиферации и миграции эпителиальных клеток, что может способствовать ангиогенезу при плоскоклеточной карциноме [47].

Определено, что LT $\alpha$  является фактором аутокринной и паракринной активации канонического и неканонического NF- $\kappa$ B в классических клеточных линиях лимфомы Ходжкина. Помимо индукции NF- $\kappa$ B, LT $\alpha$  способствует передаче сигналов JAK2 / STAT6. LT $\alpha$  и его рецептор TNFRSF14 транскрипционно активируются неканоническим NF- $\kappa$ B, создавая непрерывную петлю обратной связи. Кроме того, LT $\alpha$  стимулирует экспрессию цитокинов, рецепторов, лигандов иммунных контрольных точек и молекул адгезии, включая CSF2, CD40, PD-L1 / PD-L2 и VCAM1. Сравнение с профилями активности гена одноклеточных кроветворных клеток человека показало, что LT $\alpha$  индуцирует гены, ограниченные лимфоидным происхождением, а также те, которые в значительной степени ограничены миелоидным происхождением. Таким образом, LT $\alpha$  поддерживает аутокринную активацию NF- $\kappa$ B, влияет на активацию нескольких сигнальных путей и управляет экспрессией генов, необходимых для взаимодействий в микросреде и неоднозначности клонов [48].

Таким образом, можно предположить, что дальнейшие исследования патофизиологического значения лимфотоксина альфа позволят лучше понять механизм многих заболеваний, а также откроют новые возможности для улучшения клинических протоколов лечения и разработки таргетных лекарственных препаратов.

#### **Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

#### **Вклад авторов**

Семинский И.Ж. – 50% (разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гарщенко А.А. – 50% (анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

#### **Список литературы:**

1. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119 (3), 651-665.
2. Aggarwal B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 3 (9), 745-756.
3. Gubernatorova E.O., Polinova A.I., Petropavlovskiy M.M., Namakanova O.A., Medvedovskaya A.D., Zvartsev R.V., Telegin G.B., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. (2021). Dual Role of TNF and LT $\alpha$  in Carcinogenesis as Implicated by Studies in Mice. *Cancers*, 13 (8), 1775.

4. Dostert C., Grusdat M., Letellier E., Brenner D. (2019). The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiological reviews*, 99 (1), 115-160.
5. Roach D.R., Briscoe H., Saunders B., France M.P., Riminton S., Britton W.J. (2001). Secreted lymphotoxin- $\alpha$  is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *Journal of Experimental Medicine*, 193 (2), 239-246.
6. Buhrmann C., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2017). Resveratrol downregulates inflammatory pathway activated by lymphotoxin  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ) in articular chondrocytes: Comparison with TNF- $\alpha$ . *PLoS One*, 12 (11), e0186993.
7. Yokley B.H., Selby S.T., Posch P.E. (2013). A stimulation-dependent alternate core promoter links lymphotoxin  $\alpha$  expression with TGF- $\beta$ 1 and fibroblast growth factor-7 signaling in primary human T cells. *The Journal of Immunology*, 190 (9), 4573-4584.
8. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin  $\alpha$  stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cytokine*, 53 (2), 207-214.
9. Piao W., Kasinath V., Saxena V., Lakhan R., Iyyathurai J., Bromberg J. S. (2021). LT $\beta$ R Signaling Controls Lymphatic Migration of Immune Cells. *Cells*, 10 (4), 747.
10. Tumanov A.V., Grivennikov S.I., Shakhov A.N., Rybtsov S.A., Koroleva E.P., Takeda J., Nedospasov S.A., Kuprash D.V. (2003). Dissecting the role of lymphotoxin in lymphoid organs by conditional targeting. *Immunological reviews*, 195 (1), 106-116.
11. Guo S., Zuo Q., Li X., He Y., Zhou Y. (2020). Association between the Lymphotoxin- $\alpha$  A252g Gene Polymorphism and the Risk of Sepsis and Mortality: A Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2020.
12. Шебзухов Ю.В., Купраш Д.В. (2011). РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ ЛОКУСА TNF/LT В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. *Молекулярная биология*, 45 (1), 56-67.
13. Tsai J.F., Chen S.C., Lin Z.Y., Dai C.Y., Huang J.F., Yu M.L., Chuang W.L. (2017). Independent and additive interaction between polymorphisms of tumor necrosis factor  $\alpha$ - 308 and lymphotoxin  $\alpha$ + 252 on risk of hepatocellular carcinoma related to hepatitis B. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (9), 453-457.
14. Li J., Wang Y., Chang X., Han Z. (2020). The effect of LTA gene polymorphisms on cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 40 (5), BSR20192320.
15. Takei K., Ikeda S., Arai T., Tanaka N., Muramatsu M., Sawabe M. (2008). Lymphotoxin-alpha polymorphisms and presence of cancer in 1,536 consecutive autopsy cases. *BMC cancer*, 8 (1), 1-6.
16. Campbell M.C., Ashong B., Teng S., Harvey J., Cross C.N. (2019). Multiple selective sweeps of ancient polymorphisms in and around LT $\alpha$  located in the MHC class III region on chromosome 6. *BMC evolutionary biology*, 19 (1), 1-20.
17. Gong L.L., Han F.F., Lv Y.L., Liu H., Wan Z.R., Zhang W., Shi M.B., Pei L.X., Liu L.H. (2017). TNF- $\alpha$  and LT- $\alpha$  Polymorphisms and the Risk of Leukemia: A Meta-analysis. *Tumori Journal*, 103 (1), 53-59.
18. Um J.Y., An N.H., Kim H.M. (2003). TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  gene polymorphisms in cerebral infarction. *Journal of Molecular Neuroscience*, 21 (2), 167-171.
19. D'Souza W.N., Chang C.F., Fischer A.M., Li M., & Hedrick S.M. (2008). The Erk2 MAPK regulates CD8 T cell proliferation and survival. *The Journal of Immunology*, 181 (11), 7617-7629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7617>
20. Verma V., Jafarzadeh N., Boi S., Kundu S., Jiang Z., Fan Y., Lopez J., Nandre R., Zeng P., Alolaqi F., Ahmad S., Gaur P., Barry S.T., Valge-Archer V.E., Smith P.D., Banchereau J., Mkrtichyan M., Youngblood B., Rodriguez P.C., Gupta S., Khleif S.N. (2021). MEK inhibition reprograms CD8+ T lymphocytes into memory stem cells with potent antitumor effects. *Nature Immunology*, 22 (1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00818-9>

21. Damasio M.P., Marchingo J.M., Spinelli L., Hukelmann J.L., Cantrell D.A., Howden A.J. (2021). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway control of CD8+ T cell differentiation. *Biochemical Journal*, 478 (1), 79-98.
22. Voon D.C., Subrata L.S., Karimi M., Ulgiati D., Abraham L.J. (2004). TNF and phorbol esters induce lymphotoxin- $\beta$  expression through distinct pathways involving Ets and NF- $\kappa$ B family members. *The Journal of Immunology*, 172 (7), 4332-4341.
23. Piao W., Xiong Y., Li L., Saxena V., Smith K.D., Hippen K.L., Paluskievicz C., Willsonshirkey M., Blazar B.R., Abdi R., Bromberg J.S. (2020). Regulatory T cells condition lymphatic endothelia for enhanced transendothelial migration. *Cell reports*, 30 (4), 1052-1062.
24. Husson H., Lugli S.M., Ghia P., Cardoso A., Roth A., Brohmi K., Carideo E.G., Choi Y.S., Browning, J., Freedman A.S. (2000). Functional effects of TNF and lymphotoxin  $\alpha$ 1 $\beta$ 2 on FDC-like cells. *Cellular immunology*, 203 (2), 134-143.
25. Guo Z., Qiu C., Mecca C., Zhang Y., Bian J., Wang Y., Wu X., Wang T., Su W., Li X., Zhang W., Chen B., Xiang H. (2021). Elevated lymphotoxin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC musculoskeletal disorders*, 22 (1), 1-10.
26. Шмидт Е.А. и др. Связь варибельного сайта rs1041981 гена лимфотоксина- $\alpha$  с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в отдаленном периоде //Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – №. 1.
27. Constanze B., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Evidence that TNF- $\beta$  suppresses osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and resveratrol reverses it through modulation of NF- $\kappa$ B, Sirt1 and Runx2. *Cell and tissue research*, 381 (1), 83-98.
28. Buhrmann C., Busch F., Shayan P., Shakibaei M. (2014). Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 289 (32), 22048-22062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.568790>
29. Calmon-Hamaty, F., Combe, B., Hahne, M., Morel, J. (2011). Lymphotoxin  $\alpha$  revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 13 (4), 1-5. <https://doi.org/10.1186/ar3376>
30. Marston B., Palanichamy A., Anolik J.H. (2010). B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 22 (3), 307.
31. Pala O., Diaz A., Blomberg B.B., Frasca D. (2018). B lymphocytes in rheumatoid arthritis and the effects of anti-TNF- $\alpha$  agents on B lymphocytes: a review of the literature. *Clinical therapeutics*, 40 (6), 1034-1045.
32. Buhrmann C., Shayan P., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2013). Evidence that TNF- $\beta$  (lymphotoxin  $\alpha$ ) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 15 (6), 1-14. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
33. Насонов Е.Л. (2001). Фактор некроза опухоли- $\alpha$ —новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. *Клиническая фармакология и терапия*, 1, 64-70.
34. Каратеев Д.Е. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ ? Фокус на иммуногенность //Современная ревматология. – 2014. – №. 2. – С. 24-29.
35. Каратеев Д.Е. Этанерцепт (обзор международных исследований). *Научно-практическая ревматология*. 2009; 47 (5): 52-57. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589>
36. Werner F., Wagner C., Simon M., Glatz K., Mertz K.D., Läubli H., Richtig E., Griss J., Wagner S.N. (2021). Loss of Lymphotoxin Alpha-Expressing Memory B Cells Correlates with Metastasis of Human Primary Melanoma. *Diagnostics*, 11 (7), 1238.
37. Yang D., Ud Din N., Browning D.D., Abrams S.I., & Liu K. (2007). Targeting lymphotoxin  $\beta$  receptor with tumor-specific T lymphocytes for tumor regression. *Clinical cancer research*, 13 (17), 5202-5210.
38. Dimitrakopoulos F.I.D., Kottorou A.E., Antonacopoulou A.G., Panagopoulos N., Scopa C., Kalofonou M., Dougenis D., Koutras A., Makatsortis T., Tzelepi V., Kalofonos H.P. (2019). Expression of immune system-related membrane receptors CD40, RANK, BAFFR and LT $\beta$ R is



associated with clinical outcome of operated non-small-cell lung cancer patients. *Journal of clinical medicine*, 8 (5), 741.

39. Conlon T.M., John-Schuster G., Heide D., Pfister D., Lehmann M., Hu Y., Ertüz Z., Lopez M.A., Ansari M., Strunz M., Mayr C., Ciminieri C., Costa R., Kohlhepp M.S., Guillot A., Günes G., Jeridi A., Funk M.C., Beroshvili G., Prokosch S., Hetzer J., Verleden S.E., Alsafadi H., Lindner M., Burgstaller G., Becker L., Irmeler M., Dudek M., Janzen J., Goffin E., Gosens R., Knolle P., Pirotte B., Stoeger T., Beckers J., Wagner D., Singh I., Theis F.J., Hrabé de Angelis M., O'Connor T.O., Tacke F., Boutros M., Dejardin E., Eickelberg O., Schiller H.B., Königshoff M., Heikenwalder M., Yildirim A.Ö. (2020). Inhibition of LT $\beta$ R signalling activates WNT-induced regeneration in lung. *Nature*, 588 (7836), 151-156.
40. Das R., Coupar J., Clavijo P.E., Saleh A., Cheng T.F., Yang X., Chen J., VanWaes C., Chen Z. (2019). Lymphotoxin- $\beta$  receptor-NIK signaling induces alternative RELB/NF- $\kappa$ B2 activation to promote metastatic gene expression and cell migration in head and neck cancer. *Molecular carcinogenesis*, 58 (3), 411-425.
41. Tang H., Zhu M., Qiao J., Fu Y.X. (2017). Lymphotoxin signalling in tertiary lymphoid structures and immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 14(10), 809-818.
42. Buhrmann C., Kunnumakkara A.B., Popper B., Majeed M., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Calebin A potentiates the effect of 5-FU and TNF- $\beta$  (lymphotoxin  $\alpha$ ) against human colorectal cancer cells: potential role of NF- $\kappa$ B. *International journal of molecular sciences*, 21 (7), 2393.
43. Giles D.A., Zahner S., Krause P., Van Der Gracht E., Riffelmacher T., Morris V., Tumanov A., Kronenberg M. (2018). The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin  $\beta$  and lymphotoxin  $\beta$  receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585.
44. Buhrmann C., Yazdi M., Popper B., Shayan P., Goel A., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2018). Resveratrol chemosensitizes TNF- $\beta$ -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells. *Nutrients*, 10 (7), 888. doi: 10.3390/nu10070888.
45. Buhrmann C., Popper B., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2019). Evidence that Calebin A, a component of curcuma longa suppresses NF- $\kappa$ B mediated proliferation, invasion and metastasis of human colorectal cancer induced by TNF- $\beta$  (Lymphotoxin). *Nutrients*, 11 (12), 2904. doi: 10.3390/nu11122904.
46. Wang F.H., Wang Y., Sun G.P., Chen J.H., Lin Y.C., Liu W., Zheng R.S., Chen J., Zhang H.L., Lan H.T., Qi J., Liu Y.Q., Deng Y.M., Zhao H., Xiong J.P., Xu Q., Jiang W.Q., Li Y.H. (2017). Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin- $\alpha$  derivative with cisplatin and fluorouracil in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, open-label, controlled, phase 2b trial. *Cancer*, 123 (20), 3986-3994.
47. Yang J.G., Wang W.M., Xia H.F., Yu Z.L., Li H.M., Ren J.G., Chen G., Wang B.K., Jia J., Zhang W., Zhao Y.F. (2019). Lymphotoxin- $\alpha$  promotes tumor angiogenesis in HNSCC by modulating glycolysis in a PFKFB3-dependent manner. *International journal of cancer*, 145 (5), 1358-1370.
48. von Hoff L., Kärger E., Franke V., McShane E., Schulz-Beiss K.W., Patone G., Schleussner N., Kolesnichenko M., Hübner N., Daumke O., Selbach M., Akalin A., Mathas S., Scheidereit C. (2019). Autocrine LTA signaling drives NF- $\kappa$ B and JAK-STAT activity and myeloid gene expression in Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133 (13), 1489-1494. doi: 10.1182/blood-2018-08-871293.

### References:

1. Aggarwal B.B., Gupta S.C., Kim J.H. (2012). Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 119 (3), 651-665.
2. Aggarwal B.B. (2003). Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nature reviews immunology*, 3 (9), 745-756.

3. Gubernatorova E.O., Polinova A.I., Petropavlovskiy M.M., Namakanova O.A., Medvedovskaya A.D., Zvartsev R.V., Telegin G.B., Drutskaya M.S., Nedospasov S.A. (2021). Dual Role of TNF and LT $\alpha$  in Carcinogenesis as Implicated by Studies in Mice. *Cancers*, 13(8), 1775.
4. Dostert C., Grusdat M., Letellier E., Brenner D. (2019). The TNF family of ligands and receptors: communication modules in the immune system and beyond. *Physiological reviews*, 99 (1), 115-160.
5. Roach D.R., Briscoe H., Saunders B., France M.P., Riminton S., Britton W.J. (2001). Secreted lymphotoxin- $\alpha$  is essential for the control of an intracellular bacterial infection. *Journal of Experimental Medicine*, 193 (2), 239-246.
6. Buhrmann C., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2017). Resveratrol downregulates inflammatory pathway activated by lymphotoxin  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ) in articular chondrocytes: Comparison with TNF- $\alpha$ . *PLoS One*, 12 (11), e0186993.
7. Yokley B.H., Selby S.T., Posch P.E. (2013). A stimulation-dependent alternate core promoter links lymphotoxin  $\alpha$  expression with TGF- $\beta$ 1 and fibroblast growth factor-7 signaling in primary human T cells. *The Journal of Immunology*, 190 (9), 4573-4584.
8. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin  $\alpha$  stimulates proliferation and pro-inflammatory cytokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cytokine*, 53 (2), 207-214.
9. Piao W., Kasinath V., Saxena V., Lakhan R., Iyyathurai J., Bromberg J.S. (2021). LT $\beta$ R Signaling Controls Lymphatic Migration of Immune Cells. *Cells*, 10(4), 747.
10. Tumanov A.V., Grivennikov S.I., Shakhov A.N., Rybtsov S.A., Koroleva E.P., Takeda J., Nedospasov S.A., Kuprash D.V. (2003). Dissecting the role of lymphotoxin in lymphoid organs by conditional targeting. *Immunological reviews*, 195 (1), 106-116.
11. Guo S., Zuo Q., Li X., He Y., Zhou Y. (2020). Association between the Lymphotoxin- $\alpha$  A252g Gene Polymorphism and the Risk of Sepsis and Mortality: A Meta-Analysis. *BioMed research international*, 2020.
12. Shebzukhov Y.V., Kuprash D.V. (2011). Transcriptional regulation of TNF/LT locus in immune cells. *Molekulyarnaya biologiya*, 45 (1), 47-57. in Russian.
13. Tsai J.F., Chen S.C., Lin Z.Y., Dai C.Y., Huang J.F., Yu M.L., Chuang W.L. (2017). Independent and additive interaction between polymorphisms of tumor necrosis factor  $\alpha$ - 308 and lymphotoxin  $\alpha$ + 252 on risk of hepatocellular carcinoma related to hepatitis B. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 33 (9), 453-457.
14. Li J., Wang Y., Chang X., Han Z. (2020). The effect of LTA gene polymorphisms on cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 40(5), BSR20192320.
15. Takei K., Ikeda S., Arai T., Tanaka N., Muramatsu M., Sawabe M. (2008). Lymphotoxin-alpha polymorphisms and presence of cancer in 1,536 consecutive autopsy cases. *BMC cancer*, 8 (1), 1-6.
16. Campbell M.C., Ashong B., Teng S., Harvey J., Cross C.N. (2019). Multiple selective sweeps of ancient polymorphisms in and around LT $\alpha$  located in the MHC class III region on chromosome 6. *BMC evolutionary biology*, 19 (1), 1-20.
17. Gong L.L., Han F.F., Lv Y.L., Liu H., Wan Z.R., Zhang W., Shi. M.B., Pei L.X., Liu L.H. (2017). TNF- $\alpha$  and LT- $\alpha$  Polymorphisms and the Risk of Leukemia: A Meta-analysis. *Tumori Journal*, 103 (1), 53-59.
18. Um, J.Y., An, N.H., Kim, H.M. (2003). TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  gene polymorphisms in cerebral infarction. *Journal of Molecular Neuroscience*, 21(2), 167-171.
19. D'Souza, W.N., Chang, C.F., Fischer, A.M., Li, M., & Hedrick, S. M. (2008). The Erk2 MAPK regulates CD8 T cell proliferation and survival. *The Journal of Immunology*, 181(11), 7617-7629. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.11.7617>
20. Verma V., Jafarzadeh N., Boi S., Kundu S., Jiang Z., Fan Y., Lopez J., Nandre R., Zeng P., Alolaqi F., Ahmad S., Gaur P., Barry S.T., Valge-Archer V.E., Smith P.D., Banchereau, J., Mkrtichyan M., Youngblood B., Rodriguez P.C., Gupta S., Khleif S.N. (2021). MEK inhibition

- reprograms CD8<sup>+</sup> T lymphocytes into memory stem cells with potent antitumor effects. *Nature Immunology*, 22 (1), 53-66. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00818-9>
21. Damasio M.P., Marchingo J.M., Spinelli L., Hukelmann J.L., Cantrell D.A., Howden A.J. (2021). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway control of CD8<sup>+</sup> T cell differentiation. *Biochemical Journal*, 478 (1), 79-98.
  22. Voon D.C., Subrata L.S., Karimi M., Ulgiati D., Abraham L.J. (2004). TNF and phorbol esters induce lymphotoxin- $\beta$  expression through distinct pathways involving Ets and NF- $\kappa$ B family members. *The Journal of Immunology*, 172 (7), 4332-4341.
  23. Piao W., Xiong Y., Li L., Saxena V., Smith K.D., Hippen K.L., Paluskievicz C., Willsonshirkey M., Blazar B.R., Abdi R., Bromberg J.S. (2020). Regulatory T cells condition lymphatic endothelia for enhanced transendothelial migration. *Cell reports*, 30 (4), 1052-1062.
  24. Husson H., Lugli S.M., Ghia P., Cardoso A., Roth A., Brohmi K., Carideo E.G., Choi Y.S., Browning J., Freedman A.S. (2000). Functional effects of TNF and lymphotoxin  $\alpha$ 1 $\beta$ 2 on FDC-like cells. *Cellular immunology*, 203 (2), 134-143.
  25. Guo Z., Qiu C., Mecca C., Zhang Y., Bian J., Wang Y., Wu X., Wang T., Su W., Li X., Zhang W., Chen B., Xiang H. (2021). Elevated lymphotoxin- $\alpha$  (TNF $\beta$ ) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC musculoskeletal disorders*, 22 (1), 1-10.
  26. Shmidt E.A., Berns S.A., Zhidkova I.I., Makeeva O.A., Goncharova I.A., Nagirnyak O.A., Klimenkova A.V., Litvinova M. N., Barbarash, O.L. (2018). Association of a lymphotoxin- $\alpha$  variable site rs1041981 with development of long-term unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Meditinskaya immunologiya (Russia)*, 20 (1), 73-84. in Russian.
  27. Constanze B., Popper B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Evidence that TNF- $\beta$  suppresses osteoblast differentiation of mesenchymal stem cells and resveratrol reverses it through modulation of NF- $\kappa$ B, Sirt1 and Runx2. *Cell and tissue research*, 381 (1), 83-98.
  28. Buhrmann C., Busch F., Shayan P., Shakibaei M. (2014). Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 289 (32), 22048-22062. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.568790>
  29. Calmon-Hamaty F., Combe B., Hahne M., Morel J. (2011). Lymphotoxin  $\alpha$  revisited: general features and implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 13 (4), 1-5. <https://doi.org/10.1186/ar3376>
  30. Marston B., Palanichamy A., Anolik J.H. (2010). B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 22 (3), 307.
  31. Pala O., Diaz A., Blomberg B.B., Frasca D. (2018). B lymphocytes in rheumatoid arthritis and the effects of anti-TNF- $\alpha$  agents on B lymphocytes: a review of the literature. *Clinical therapeutics*, 40 (6), 1034-1045.
  32. Buhrmann C., Shayan P., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2013). Evidence that TNF- $\beta$  (lymphotoxin  $\alpha$ ) can activate the inflammatory environment in human chondrocytes. *Arthritis research & therapy*, 15 (6), 1-14. <https://doi.org/10.1186/ar4393>
  33. Nasonov E.L. (2001). Tumor necrosis factor- $\alpha$  -a new target for anti-inflammatory treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya*, 1, 64-70. in Russian.
  34. Karateev D.E. (2014). How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya*, 8 (2), 35-40. in Russian.
  35. Karateev D.E. (2009). Etanercept (review of international studies). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 47 (5), 52-57. in Russian. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-589>
  36. Werner F., Wagner C., Simon M., Glatz K., Mertz K.D., Läubli H., Richtig E., Griss J., Wagner S.N. (2021). Loss of Lymphotoxin Alpha-Expressing Memory B Cells Correlates with Metastasis of Human Primary Melanoma. *Diagnostics*, 11 (7), 1238.
  37. Yang D., Ud Din N., Browning D.D., Abrams S.I., & Liu K. (2007). Targeting lymphotoxin  $\beta$  receptor with tumor-specific T lymphocytes for tumor regression. *Clinical cancer research*, 13 (17), 5202-5210.

38. Dimitrakopoulos F.I.D., Kottorou A.E., Antonacopoulou A.G., Panagopoulos N., Scopa C., Kalofonou M., Dougenis D., Koutras A., Makatsortis T., Tzelepi V., Kalofonos H.P. (2019). Expression of immune system-related membrane receptors CD40, RANK, BAFFR and LT $\beta$ R is associated with clinical outcome of operated non-small-cell lung cancer patients. *Journal of clinical medicine*, 8 (5), 741.
39. Conlon T.M., John-Schuster G., Heide D., Pfister D., Lehmann M., Hu Y., Ertüz Z., Lopez M.A., Ansari M., Strunz M., Mayr C., Ciminieri C., Costa R., Kohlhepp M.S., Guillot A., Günes, G., Jeridi, A., Funk, M. C., Beroshvili, G., Prokosch, S., Hetzer, J., Verleden, S. E., Alsafadi H., Lindner M., Burgstaller G., Becker L., Irmeler M., Dudek M., Janzen J., Goffin E., Gosens R., Knolle P., Pirotte B., Stoeger T., Beckers J., Wagner D., Singh I., Theis F.J., Hrabé de Angelis M., O'Connor T.O., Tacke F., Boutros M., Dejardin E., Eickelberg O., Schiller H.B., Königshoff M., Heikenwalder M., Yildirim A.Ö. (2020). Inhibition of LT $\beta$ R signalling activates WNT-induced regeneration in lung. *Nature*, 588 (7836), 151-156.
40. Das R., Coupar J., Clavijo P.E., Saleh A., Cheng T.F., Yang X., Chen J., VanWaes C., Chen Z. (2019). Lymphotoxin- $\beta$  receptor-NIK signaling induces alternative RELB/NF- $\kappa$ B2 activation to promote metastatic gene expression and cell migration in head and neck cancer. *Molecular carcinogenesis*, 58 (3), 411-425.
41. Tang H., Zhu M., Qiao J., Fu Y.X. (2017). Lymphotoxin signalling in tertiary lymphoid structures and immunotherapy. *Cellular & molecular immunology*, 14 (10), 809-818.
42. Buhrmann C., Kunnumakkara A.B., Popper B., Majeed M., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2020). Calebin A potentiates the effect of 5-FU and TNF- $\beta$  (lymphotoxin  $\alpha$ ) against human colorectal cancer cells: potential role of NF- $\kappa$ B. *International journal of molecular sciences*, 21 (7), 2393.
43. Giles D.A., Zahner S., Krause P., Van Der Gracht E., Riffelmacher T., Morris V., Tumanov A., Kronenberg M. (2018). The tumor necrosis factor superfamily members TNFSF14 (LIGHT), lymphotoxin  $\beta$  and lymphotoxin  $\beta$  receptor interact to regulate intestinal inflammation. *Frontiers in immunology*, 9, 2585. doi: 10.3389/fimmu.2018.02585.
44. Buhrmann C., Yazdi M., Popper B., Shayan P., Goel A., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2018). Resveratrol chemosensitizes TNF- $\beta$ -induced survival of 5-FU-treated colorectal cancer cells. *Nutrients*, 10 (7), 888. doi: 10.3390/nu10070888.
45. Buhrmann C., Popper B., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B., Shakibaei M. (2019). Evidence that Calebin A, a component of curcuma longa suppresses NF- $\kappa$ B mediated proliferation, invasion and metastasis of human colorectal cancer induced by TNF- $\beta$  (Lymphotoxin). *Nutrients*, 11 (12), 2904. doi: 10.3390/nu11122904.
46. Wang F.H., Wang Y., Sun G.P., Chen J.H., Lin Y.C., Liu W., Zheng R.S., Chen J., Zhang H.L., Lan, H.T., Qi, J., Liu, Y.Q., Deng, Y.M., Zhao, H., Xiong, J. P., Xu, Q., Jiang, W. Q., Li, Y. H. (2017). Efficacy and safety of recombinant human lymphotoxin- $\alpha$  derivative with cisplatin and fluorouracil in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, open-label, controlled, phase 2b trial. *Cancer*, 123 (20), 3986-3994.
47. Yang J.G., Wang W.M., Xia H.F., Yu Z.L., Li H.M., Ren J.G., Chen G., Wang B.K., Jia J., Zhang W., Zhao Y.F. (2019). Lymphotoxin- $\alpha$  promotes tumor angiogenesis in HNSCC by modulating glycolysis in a PFKFB3-dependent manner. *International journal of cancer*, 145 (5), 1358-1370.
48. von Hoff L., Kärgel E., Franke V., McShane E., Schulz-Beiss K.W., Patone G., Schleussner N., Kolesnichenko M., Hübner N., Daumke O., Selbach M., Akalin A., Mathas S., Scheidereit C. (2019). Autocrine LTA signaling drives NF- $\kappa$ B and JAK-STAT activity and myeloid gene expression in Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 133 (13), 1489-1494. doi: 10.1182/blood-2018-08-871293.