



秦志海课题组揭示S100A4+效应记忆型CD8+ T细胞亚群功能失活在哮喘加重中的作用与机制 中国生物技术网 2022-04-21 14:52

日期: 2022-04-24 浏览次数: 557

来源: 中国生物技术网

2022年4月16日,中国科学院生物物理研究所秦志海课题组在 *European Journal of Immunology* 杂志在线发表了题为“Dysfunction of S100A4⁺ effector memory CD8⁺ T cells aggravates asthma”的文章。该研究揭示: S100A4是导致S100A4⁺效应记忆型CD8⁺ T (CD8⁺ T_{EM}) 细胞亚群效应功能失活的关键分子; 随着过敏性哮喘的不断加重, S100A4⁺ CD8⁺ T_{EM} 亚群不断增加、而S100A4⁻ CD8⁺ T_{EM} 亚群却不断减少; 从而逐渐减弱了CD8⁺ T_{EM}细胞群, 在过敏性哮喘中的保护性效应功能, 并促进哮喘加重。

过敏性哮喘存在着逐渐加重的特点, 这种特点与免疫记忆型T细胞, 尤其是CD4⁺ Th2细胞有着紧密的正相关。在过敏性哮喘的发生发展过程中, CD8⁺记忆型T细胞, 理论上应该能够通过产生IFN- γ 等1型细胞因子, 发挥拮抗Th2型细胞的免疫效应, 从而为机体提供保护性作用。但是, 在多数哮喘患者体内, 却发现CD8⁺记忆型T细胞大量存在, 而IFN- γ 的水平很低的矛盾现象。因此, 在过敏性哮喘中, 过敏原特异的CD8⁺记忆型T细胞是否仍然具有产生IFN- γ 的能力、是否还能履行其保护性作用, 一直以来都是困扰着过敏性哮喘疾病机制研究的关键问题; 至于其功能异常的内在原因, 更是乏善可陈、知之甚少。

我们使用S100A4^{WT-EGFP}报告基因小鼠, 构建了卵清蛋白 (Ovalbumin, OVA) 诱导的过敏性哮喘模型。发现: S100A4只在CD8⁺ T_{EM}上表达, 而在其他记忆型T细胞亚群上几乎不表达; 随着哮喘的不断加重, S100A4⁺与S100A4⁻ CD8⁺ T_{EM}细胞亚群的比值不断升高; IFN- γ 主要来源于CD8⁺ T_{EM}细胞, 而S100A4能够抑制T细胞IFN- γ 的产生。全身系统性敲除小鼠S100A4 (S100A4-KO) 后, 过敏性气道炎症的程度显著降低、肺匀浆中IFN- γ 的水平显著升高; 反之, 以IFN- γ 抗体中和S100A4-KO小鼠体内的IFN- γ , 则能够显著加重气道炎症反应; 将S100A4-KO小鼠的致敏CD8⁺ T细胞, 过继性转移给S100A4野生型 (S100A4-WT) 哮喘小鼠, 能够显著减轻其过敏性气道炎症。转录组测序分析表明: 相较于S100A4⁻ CD8⁺ T_{EM}, S100A4⁺ CD8⁺ T_{EM}细胞具有更强的增殖倾向和更弱的凋亡倾向; 更有趣的是, S100A4⁺ CD8⁺ T_{EM}细胞免疫耐受相关基因的表达显著上调, 而效应功能相关基因 (包括Ifng) 的表达水平显著下调。代谢分析发现, S100A4通过提高T细胞的氧化磷酸化水平, 减少了细胞内基因表达遗传修饰的原料——乙酰辅酶A的水平, 进而下调CD8⁺ T_{EM}细胞的效应基因 (包括Ifng) 的乙酰化以及转录水平。通过我们的研究, 首次发现在过敏性哮喘发展过程中, S100A4主要表达于致敏的CD8⁺ T_{EM}细胞中, 而S100A4对CD8⁺ T_{EM}细胞的效应功能的抑制作用, 是这群细胞产生1型细胞因子 (包括IFN- γ) 逐渐减少、从而不能有效拮抗Th2细胞因子的促炎效应的主要原因。同时, 我们发现, S100A4⁺与S100A4⁻ CD8⁺ T_{EM}细胞亚群的比值, 随哮喘加重而呈现的进行性升高, 是CD8⁺ T_{EM}细胞群分泌1型细胞因子 (包括IFN- γ) 进行性减少、并逐渐失去对过敏性哮喘的保护作用、以及促进该病加重的主要原因。因此, 我们的研究结果提示, S100A4可能是治疗过敏性哮喘的功能性的靶分子, S100A4⁺CD8⁺ T_{EM}亚群可能是潜在靶细胞, 过继性转移致敏的S100A4⁻CD8⁺ T_{EM}细胞可能是有效的细胞治疗策略。

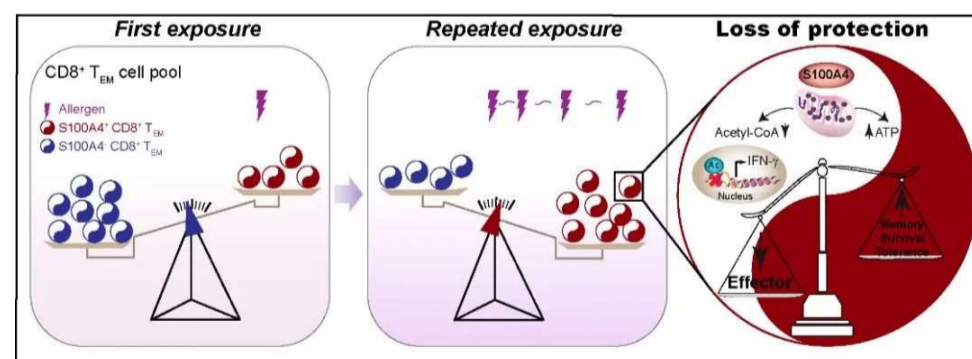


图. S100A4+效应记忆型CD8+ T细胞亚群功能失活加重哮喘

中国科学院生物物理研究所的秦志海研究员和王兆卿副研究员为本文的共同通讯作者, 生物物理研究所张会雷博士和刘双庆博士为本文的共同第一作者。本研究工作获得国家科技部、国家自然科学基金重点项目及郑州大学第一附属医院的资助。

文章链接: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.202149572>



微信公众号



官方抖音号



哔哩哔哩号

Copyright (c) 2016-2021 中国生物物理学会 版权所有
地址: 北京市朝阳区大屯路15号 (100101)
电话: 010-64889894/64887226
传真: 010-64889892
E-mail: bscoffice@bsc.org.cn (<mailto:bscoffice@bsc.org.cn>)
京ICP备05002793号-2 (<https://beian.miit.gov.cn>)

学术团体

=== 学术团体 === ▼

相关组织

中华人民共和国科学技术部 ▼