



附属九院陈福祥教授团队在《科学》子刊在线发表研究论文，为临床疾病免疫治疗提供新思路

2022-05-26 浏览 (541)

来源：第九人民医院

撰稿：陈旭、丁洁颖

摄影：

美国东部时间2022年5月25日，《科学进展》(Science Advances)杂志在线发表了上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科陈福祥教授团队与美国路易斯维尔大学Jun Yan教授合作的研究论文“Differential Metabolic Requirement Governed by Transcription Factor c-Maf Dictates $\gamma\delta$ T17 Effector Functionality in Mice and Humans”，该论文揭示了特殊的免疫细胞 $\gamma\delta$ T细胞的免疫代谢调控机制，为 $\gamma\delta$ T细胞生物学的基础研究及定向分化的机制提供新的线索，同时为临床疾病（如肿瘤）的免疫治疗提供了新思路。

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

IMMUNOLOGY

Differential metabolic requirement governed by transcription factor c-Maf dictates innate $\gamma\delta$ T17 effector functionality in mice and humans

Xu Chen^{1,2}, Yihua Cai², Xiaoling Hu², Chuanlin Ding², Liqing He³, Xiang Zhang³, Fuxiang Chen^{1,4*}, Jun Yan^{2*}

Cellular metabolism has been proposed to govern distinct $\gamma\delta$ T cell effector functions, but the underlying molecular mechanisms remain unclear. We show that differential cellular metabolisms are required for interleukin-17 (IL-17)-producing $\gamma\delta$ T ($\gamma\delta$ T17) and interferon- γ (IFN- γ)-producing $\gamma\delta$ T ($\gamma\delta$ T1) cells and the rate-limiting enzyme isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) casts as a metabolic checkpoint for their effector functions. Intriguingly, transcription factor c-Maf regulates $\gamma\delta$ T17 effector function through direct regulation of IDH2 promoter activity. Moreover, the mTORC2 affects the expression of c-Maf and IDH2 and subsequent IL-17 production in $\gamma\delta$ T cells. Deletion of c-Maf in $\gamma\delta$ T cells reduces metastatic lung cancer development, suggesting c-Maf as a potential target for cancer immune therapy. We show that c-Maf also controls IL-17 production in human $\gamma\delta$ T cells from periphery and oral cancers. These results demonstrate a critical role of the transcription factor c-Maf in regulating $\gamma\delta$ T17 effector function through the IDH2-mediated metabolic reprogramming.

Copyright © 2022
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim to
original U.S. Government
Works. Distributed
under a Creative
Commons Attribution
NonCommercial
License 4.0 (CC BY-NC).

免疫系统在体内具有免疫防御、免疫监视和免疫自稳等重要的免疫功能，而免疫系统由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成，其中免疫细胞如T细胞发挥重要作用，T细胞可表达T细胞受体（T cell receptor, TCR）以此来识别抗原和介导免疫应答，T细胞根据TCR肽链结构的不同分为 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞，因此在T淋巴细胞中，除了常见的 $\alpha\beta$ T细胞，还有一群特殊的细胞群，为TCR $\gamma\delta^+$ 的 $\gamma\delta$ T细胞，近期研究发现 $\gamma\delta$ T细胞尽管数量较少，但在体内特别是黏膜组织中广泛分布，在生理或病理过程中发挥着重要的作用。

学院快讯

更多>>

- ▶ 2022年医学院学生会组织大会顺利召开
- ▶ 交医喜获上海首届高价值专利运营大赛“专...
- ▶ 全球健康学院举行“大健康让社区更美好”...
- ▶ 医学院第十次学生代表大会圆满落幕
- ▶ 王慧做客健康中国课程讲述公众健康的隐形...

科研动态

更多>>

- ▶ Neuron封面文章|基础医学院黄菊团队揭示...
- ▶ Advanced Science | 全球健康学院环境健...
- ▶ Environ Sci Technol | 公共卫生学院王慧...
- ▶ Nature Immunology | 李华兵课题组及合作...
- ▶ 专家点评Cancer Research封面文章 | 沈瑛...

菁菁校园

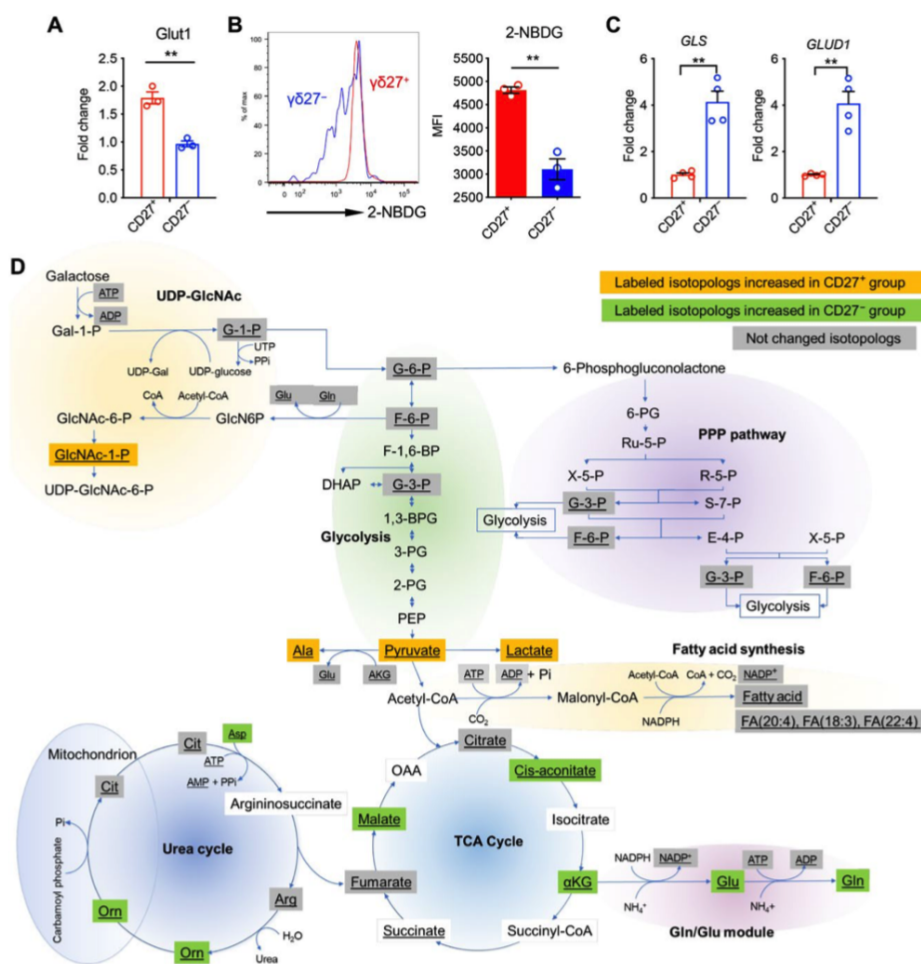
更多>>

- ▶ 医学院学业分享中心（闵行）召开2022级学...
- ▶ 第六届“医帆启航”生物医学科学创新论坛...
- ▶ 闵凡祥教授做客“医史微鉴”线上讲座讲述...
- ▶ “营造良好环境，共助心理健康”——医学...
- ▶ 崔心刚做客医学生职业生涯规划讲述《勤耕...

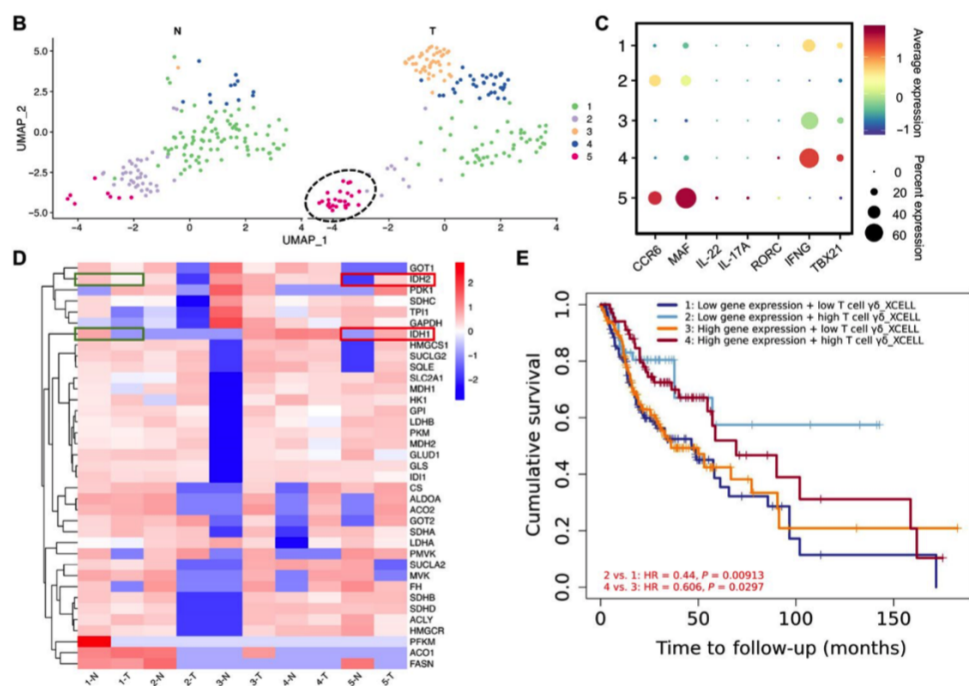
媒体聚焦

更多>>

- ▶ 【澎湃新闻】二十大时光 | 收看开幕会后，...
- ▶ 【东方网】二十大时光 | 把健康使命勇担在...
- ▶ 【新民晚报】中国太保与上海交大医学院共...
- ▶ 【上观新闻】中国太保发布“源申康复”医...
- ▶ 【新华社】答好健康中国建设的太保“答卷...



根据分泌细胞因子的不同，又可以将 $\gamma\delta$ T细胞分为分泌白介素-17的 $\gamma\delta$ T17细胞和分泌 γ -干扰素的 $\gamma\delta$ T1细胞，陈福祥教授团队与美国路易斯维尔大学Jun Yan教授合作中发现 $\gamma\delta$ T1细胞与 $\gamma\delta$ T17细胞的主要代谢途径存在差异， $\gamma\delta$ T1细胞主要依赖于糖酵解提供能量，而 $\gamma\delta$ T17细胞依靠谷氨酰胺代谢和三羧酸循环，此外，三羧酸循环中的代谢酶——异柠檬酸脱氢酶2 (IDH2) 在 $\gamma\delta$ T17细胞高表达，通过小干扰RNA (siRNA) 技术及慢病毒转染技术，研究发现IDH2在 $\gamma\delta$ T细胞分泌细胞因子功能中具有关键代谢酶的作用，该研究还发现转录因子c-Maf在 $\gamma\delta$ T17细胞中也高表达，且与调控白介素-17的核心转录因子ROR γ t共表达，通过进一步构建条件性敲除小鼠进行实验，该研究揭示转录因子c-Maf在 $\gamma\delta$ T17细胞中可以直接调控关键代谢酶IDH2来介导白介素-17的分泌，此外，该研究进一步发现mTORC2信号通路作为c-Maf的上游信号对 $\gamma\delta$ T17细胞表达c-Maf和分泌白介素-17至关重要，这些研究结果为进一步揭示 $\gamma\delta$ T细胞生物学及定向分化的机制提供新的线索。



同时，合作团队进一步聚焦口腔鳞癌这一九院临床特色疾病，采用单细胞测序技术对口腔鳞癌中的 $\gamma\delta$ T细胞进行分析，研究发现在口腔鳞癌组织中存在一定比例的 $\gamma\delta$ T17细胞且这些细胞高表达c-Maf，并对 $\gamma\delta$ T细胞及c-Maf表达在口腔鳞癌病人的作用进行分析发现高度浸润 $\gamma\delta$ T细胞且c-Maf低表达组病人的生存率较高，这些研究结果为如口腔鳞癌的临床免疫治疗提供新的思路。

附属九院陈福祥教授团队的陈旭博士为该论文第一作者，陈福祥教授和美国路易斯维尔大学Jun Yan教授为该论文的通讯作者。

访问量:
:1-63846590