



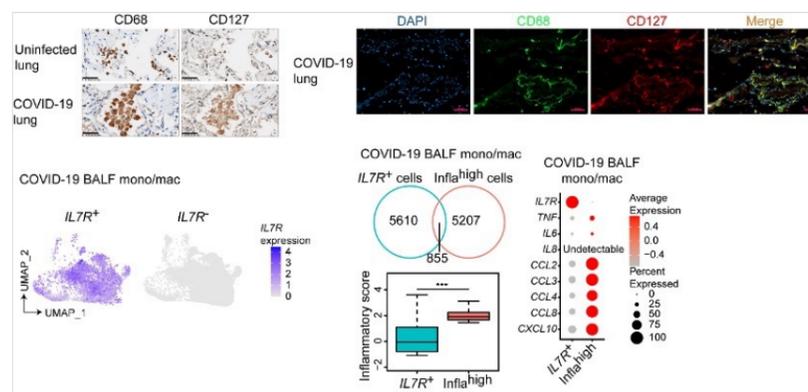
研究成果

医学院胡小玉课题组在线发表研究论文揭示CD127分子调控人单核细胞炎症反应的异质性

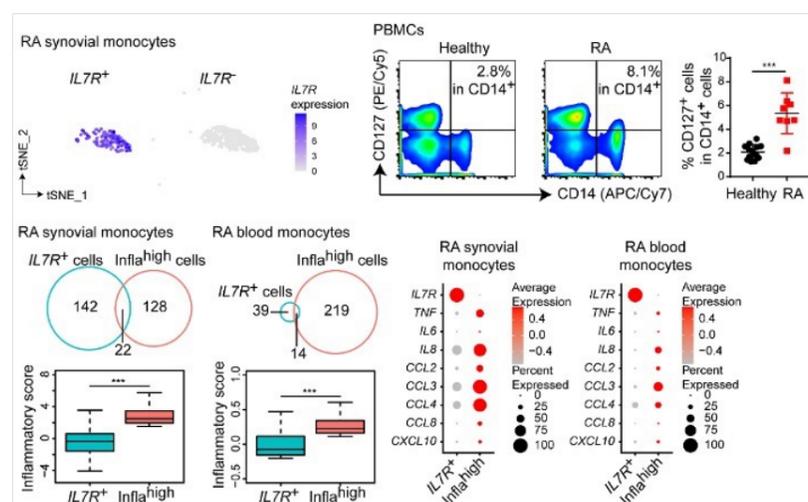
2022-01-14

2022年1月11日，清华大学医学院免疫学研究所胡小玉课题组在《Journal of Experimental Medicine》杂志在线发表了题为“CD127 imprints functional heterogeneity to diversify monocyte responses in inflammatory diseases”的研究论文，揭示了一群广泛存在于不同疾病炎症组织中的CD127高表达单核细胞，以及CD127和相应的IL-7受体信号通路在单核细胞中的抑炎作用，刻画了由CD127所指征的人单核细胞功能异质性。

单核细胞作为机体内重要的天然免疫细胞，其在多种疾病条件下都介导了炎症反应的发生。现有的针对单核细胞在炎症反应中的认识大多基于实验动物模型。然而，针对疾病条件下人组织中免疫细胞的表型研究揭示了人和实验小鼠模型中免疫表型的不一致。因此，探究人单核细胞在疾病炎症条件下的免疫表型对于认识体内真实的炎症反应显得尤为重要。同时，随着单细胞分析技术的革新，人单核细胞在特定炎症组织内部的免疫表型被刻画并和特定的疾病病理状态相关联，这也产生出另一个重要的问题，既炎症组织内特定的免疫微环境在介导炎性单核细胞产生组织环境适应性同时是否也存在具有共性的单核细胞免疫表型？带着以上关于人单核细胞免疫表型的重要问题，胡小玉教授课题组与来自国内多所科研院所的研究团队开展了合作性研究。

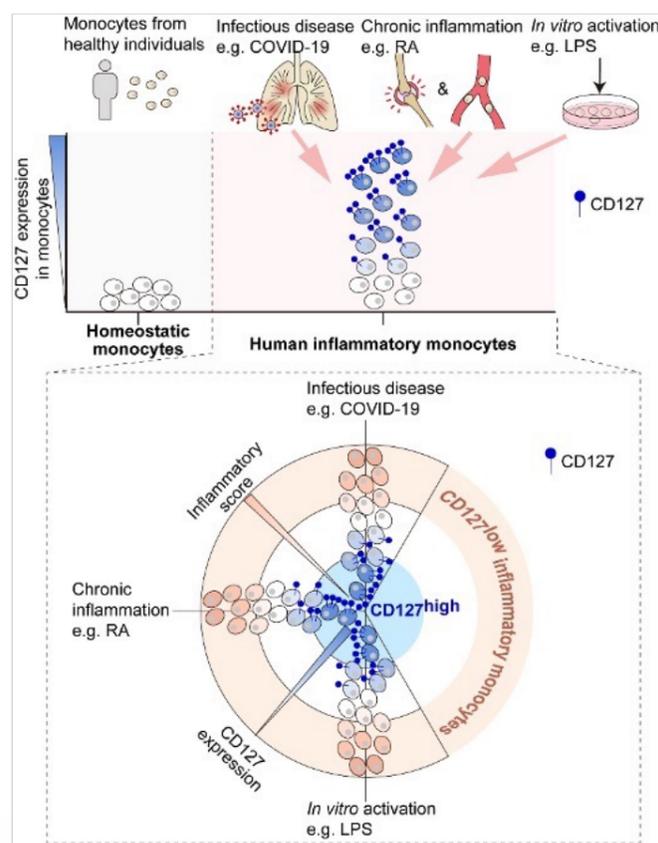
CD127(IL7R)⁺单核/巨噬细胞在新冠肺炎患者肺部呈低促炎表型

研究团队利用了包括组织切片以及单细胞转录本测序等技术手段，对于多种人体内炎症组织中的单核细胞进行了研究，发现了在新冠患者肺部以及类风湿关节炎患者的外周血和关节组织中，都存在着数量可观的CD127高表达单核细胞。CD127作为IL-7受体的 α 亚基，其被广泛认为在淋巴细胞中高表达并介导重要的淋巴细胞发育与生存能力。作为非典型的CD127表达细胞，人单核细胞上的CD127以及IL-7受体信号的功能至今未知。通过体外炎性激活模型，研究团队重现了体内观察到的CD127高表达单核细胞，并且证明CD127的诱导表达在单核细胞上产生了具有功能的IL-7受体。更令研究者感到惊喜的是，利用单细胞转录本分析对体外激活的人单核细胞进行无监督的聚类，揭示了单核细胞亚群间CD127的表达水平差异指出不同程度的单核细胞炎症表型，既CD127高表达亚群呈现出多种促炎因子的低表达。基于以上相关性结果，在后续一系列的CD127和单核细胞低促炎表型的功能性探究实验中，研究团队首次发现了单核细胞上的IL-7受体介导的CD127-STAT5信号通路具有抑炎调控作用，并通过CD127下游重要的效应转录因子STAT5协调了CD127表达关联的单核细胞表观遗传图谱并实现了对于单核细胞炎症表型的调控。此外，CD127高表达被证明指征出了不同疾病炎症组织中的低促炎单核细胞表型，这也反映了人单核细胞在不同炎症条件下的共性。进一步，研究团队利用基于机器学习模型构建的分析手段进行了单细胞转录组数据的整合分析，结果说明了CD127的高表达指征了一群广泛存在于不同炎症条件下的单核细胞亚群，其在新冠患者肺部和类风湿关节炎患者的关节组织以及体外激活条件下都表现出高度统一的特定转录本。

CD127(IL7R)⁺单核细胞在RA患者滑膜组织以及外周血中呈低促炎表型

综上所述，本论文工作鉴定出了在多种疾病炎症条件下存在的CD127高表达单核细胞亚群，首次将CD127在单核细胞上的表达和单核细胞低促炎表型相关联，证明了CD127及其下游的STAT5信号通路在单核细胞中的抑炎作用，由此揭示了一种广泛存在于不同炎症条件下的由CD127所

指征的人单核细胞功能异质性。值得注意的是，距离包括胡小玉教授在内的研究者在体外激活的人单核细胞中观察到CD127的诱导表达已经过去十多年，此研究首次证明了在人单核细胞中CD127诱导表达的生理功能。与此同时，此研究发现了CD127高表达单核细胞在新冠患者肺部的丰度和患者临床病症严重程度呈现负相关，暗示了在进一步深入研究后CD127介导的单核细胞免疫表型作为未来疾病治疗的相关靶点的可能性。



本研究全部采用人体组织和人类原代免疫细胞，离不开与多个临床与基础团队的密切合作与支持。清华大学医学院免疫学研究所胡小玉教授为本文的主要通讯作者，北京协和医院的赵岩教授和陆军军医大学西南医院的卞修武院士为本文的共同通讯作者，清华大学免疫所博士研究生张彬和博后（已出站）张媛博士为该论文共同第一作者。大数据整合与分析得到了清华大学生命科学院张强锋教授的大力协助与支持，新冠单细胞组学研究得到了深圳市第三人民医院的张政教授的重要支持。此外，来自清华大学免疫所胡小玉教授课题组、北京协和医院赵岩教授课题组、陆军军医大学卞修武院士课题组、以及清华大学生命科学院张强锋教授课题组的 researchers 对本研究做出了重要贡献。该研究得到了国家自然科学基金委、科技部、重庆市卫健委、清华大学春风基金、清华大学-北京大学生命科学联合中心以及清华大学免疫学研究所资助。最后，全体作者们由衷感谢为本研究提供样品的患者及其家属，尽管部分患者已不在人世，我们相信他们对于免疫学研究的付出与贡献将造福未来罹患炎症性疾病的人群。

原文链接: <https://doi.org/10.1084/jem.20211191>

上一条: 医学院祁海课题组在线发表论文揭示无T细胞参与的生发中心反应产生抗体免疫记忆

科研概况 | 研究方向 | 科研机构平台 | **研究成果** | 博士后

您现在的位置: 首页 > 科学研究 > 研究成果 > 正文



清华大学内西北门往南100米医学科学楼 邮编: 100084

Copyright © 2021 清华大学医学院