



研究成果

祁海课题组揭示BCL6调控滤泡辅助T细胞的细胞免疫学新机制

2021-08-31

2021年8月30日，清华大学医学院祁海课题组在《Immunity》期刊上在线发表了题为BCL6 controls contact-dependent help delivery during follicular T-B interactions (BCL6控制滤泡T-B细胞间接触依赖性辅助信号传递)的研究论文。该研究发现BCL6控制滤泡辅助性T细胞产生钙信号转导的能力，从而控制其与B细胞之间的突触黏附相互作用，进而可通过非T细胞自主的方式维持滤泡辅助性T细胞特征。

抗体是机体抵抗病原体感染的重要免疫机制之一，而生发中心就是产生高亲和力抗体以及长效免疫反应的原发淋巴组织。生发中心中产生抗体的B细胞并不能独立工作，而是需要与抗原特异性的CD4 T细胞进行互动来获取辅助信号，从而能增殖、分化成长效浆细胞和记忆型细胞。这类定位于滤泡区来帮助生发中心B细胞的CD4 T细胞被称为滤泡辅助T (Tfh) 细胞。滤泡辅助T细胞的发育和功能都依赖于BCL6转录因子。这一结论的遗传学证据，是清华免疫所董晨教授、澳大利亚Vinuesa和美国Crotty组共同发现的。过去的工作还发现T细胞依赖趋化因子受体CXCR5进入滤泡区，而缺失BCL6的T细胞不能表达CXCR5，也不进入滤泡区，从而为BCL6如何控制Tfh细胞功能提供了一个细胞免疫学机制。但是，前人的工作还发现，仅仅缺失CXCR5的T细胞其实仍可支持生发中心，而缺失BCL6的T细胞完全不能支持生发中心。这一矛盾现象暗示除了控制依赖于CXCR5的细胞定位，BCL6一定还参与调控了T细胞生物学的其他方面。找寻、定义这些方面，会更准确、完备地揭示BCL6作为滤泡辅助性T细胞发育必备因素的本质到底是什么。

通过多种基因工程小鼠模型，结合经典免疫学手段以及双光子显微活体成像技术，祁海组发现，T细胞在早期CXCR5的上调以及进入滤泡区只需要一个拷贝的BCL6。缺失一个BCL6拷贝，以表面标志物为指征的Tfh发育正常。然而，进了滤泡区，这种看着正常的Tfh细胞并不能有效识别B细胞抗原呈递而产生钙响应，不能与B细胞进行正常的“纠缠”样动态互作，不能与B细胞维持足够大的免疫突触而传递足够多的辅助信号CD40L，从而导致生发中心形成受损。从基因表达谱分析中，研究者也看到钙信号相关通路在缺失一个BCL6拷贝时就受到损伤。

值得注意，经典T细胞发育模型认为，BCL6是作为内因决定Tfh细胞发育和功能。上述结果则暗示，缺失一个拷贝BCL6，似乎是先影响了Tfh细胞辅助功能，导致B细胞产生生发中心受损，进而再导致表征Tfh细胞发育的表面标志异常。祁海组的沿着这个思路设计了急性干预实验，发现只要改变以抗原呈递为基础的T-B相互作用强度，就可以在数小时内显著改变Tfh细胞的主要标记分子 (BCL6, CXCR5和PD-1)，使得表型上好比Tfh发育发生了成倍的变化。显然，发育和细胞分化的过程很难在如此短暂的时间完成。另一方面，当给缺失一个拷贝BCL6的T细胞过量表达CD40L时，这类T细胞可以帮助B细胞增殖并形成生发中心，而本来不正常的Tfh发育恰恰也变得看起来正常了。这说明，人们通常用来表征Tfh分化发育的标志物 (BCL6, CXCR5和PD-1)，在相当程度上主要反映了滤泡内部T细胞最近与B细胞互作的质量，而不一定代表可跨越细胞际的表观遗传分化事件。另一方面，这些数据指示，T细胞之所以必须表达BCL6才能支持生发中心主要是因为它的辅助功能 (传递CD40L辅助信号) 受BCL6的调控。祁海课题组的这些工作，更全面地揭示了BCL6所控制的T细胞辅助功能，描述了一个依赖于BCL6，但又并非T细胞自主的Tfh细胞功能特征维持机制。

清华大学医学院已毕业的刘丹博士，生命科学学院已毕业的晏家骢博士，医学院2018级博士生孙佳慧同学是本文共同第一作者。马伟伟博士、刘波博士、李焱和邵星星博士为该课题做出了重要贡献。该课题得到了科技部、自然科学基金委、北京市科委的资助，以及清华-北大生命科学联合中心的支持。

上一条: 清华大学郭增才课题组在《神经元》(Neuron) 发文报道工作记忆的生成机制

下一条: 医学院吴励课题组揭示调控肺纤维化发病进程的新机制

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