



ENGLISH  
清华主页



- 首页
- 头条新闻
- 综合新闻
- 要闻聚焦
- 媒体清华
- 图说清华
- 视频空间
- 清华人物
- 校园写意
- 专题新闻
- 新闻排行
- 新闻合集

首页 - 综合新闻 - 内容

清华医学院董晨课题组合作在《自然》报道T细胞功能调控的关键转录因子

**清华新闻网3月7日电** 北京时间2月28日,清华大学医学院董晨课题组和陆军军医大学全军临床病理学研究所卞修武团队合作在《自然》杂志发表题为“genome-wide analysis identifies Nr4a1 as a key mediator of T cell dysfunction”(全基因组分析揭示NR4A1是调控T细胞失能的关键因子)的研究论文,在T细胞功能调控领域取得重要进展,为肿瘤免疫治疗提供了新的靶点。

相对于活化T细胞识别杀伤入侵病原体,T细胞对自身抗原的耐受是防止自身免疫疾病的重要机制。在T细胞激活过程中,活化性共刺激分子(B7.1, B7.1, 和B7h)以及抑制性共刺激分子(CTLA-4, PD-1, B7H3, B7S1等)的多寡决定了T细胞活化或者耐受的命运。当抑制性共刺激分子主导时,T细胞分化成耐受T细胞。研究者利用同时缺失主要共刺激分子B7.1, B7.2和B7h的抗原递呈细胞将CD4<sup>+</sup> T细胞分化成耐受T细胞(图1)。转录组联合表观组-组蛋白甲基化(H3K4me3和H3K27me3)分析发现,相对于效应性T细胞亚型(Th1,Th2,Th17),耐受T细胞展现独特的基因表达及表观修饰特征—效应基因表达大量下调,耐受及耗竭相关基因上调;转录启动子区的H3K4me3修饰水平总体下降。

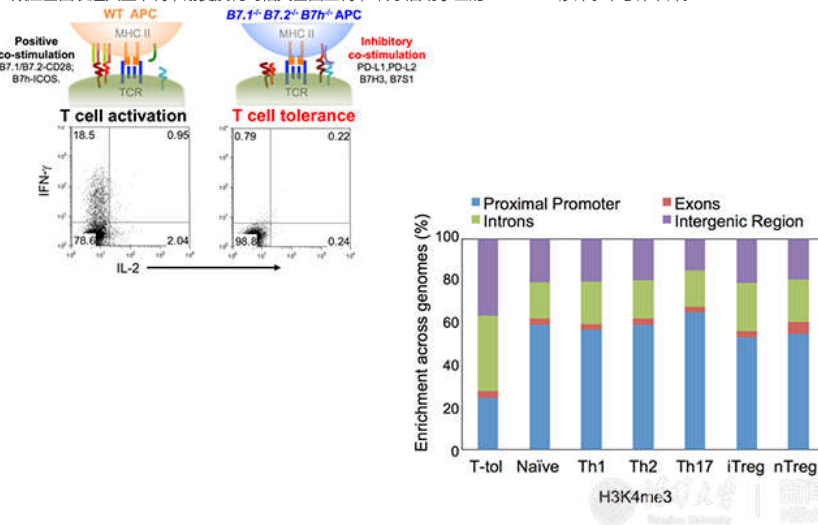


图1为耐受CD4<sup>+</sup> T细胞的H3K4me3 修饰特征

进一步分析发现核受体家族转录因子-NR4A1在耐受T细胞稳定高表达;过表达NR4A1抑制T细胞的增殖以及效应功能,而NR4A1<sup>-/-</sup> T细胞效应功能过度活化,免疫耐受调节丧失,并能促发T细胞介导的肠炎。这些体内外实验表明NR4A1是调控T细胞活化或者免疫耐受的关键因子。

阻断T细胞免疫检查点是肿瘤免疫治疗的重要策略。重要的是,在小鼠淋巴瘤模型中,研究者发现肿瘤浸润的耗竭CD8<sup>+</sup> T细胞大量表达NR4A1,而在anti-PD1治疗组中,伴随着肿瘤浸润T细胞杀伤活力的部分恢复,NR4A1表达水平以及结合在开放染色质的数量显著下调。进一步的T细胞过继实验证明敲除NR4A1赋予CD8<sup>+</sup> T细胞更强的效应功能,更好地抵御肿瘤以及病毒的耗竭微环境的能力(图2)。

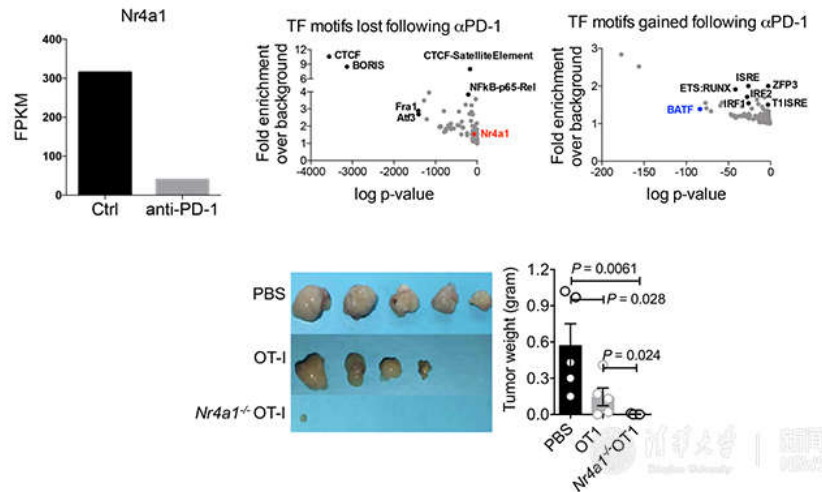


图2为NR4A1 表达水平与CD8<sup>+</sup> T细胞的肿瘤杀伤能力成负相关

研究者进一步通过NR4A1 过表达的转录组学分析以及ChIP-seq 实验探究NR4A1调控T细胞功能失常的分子机制。他们发现, 在耐受T细胞中, NR4A1的染色质结合位点与调控T细胞活化的关键转录因子AP-1的位点一致。进一步的实验证实, NR4A1能够竞争性结合AP-1在染色质的结合位点, 从而阻抑AP-1-调控效应分子的表达。同时, NR4A1 结合位点与染色质超级增强子区域[Super enhancer]组蛋白乙酰化 (H3K27ac)水平正相关: 过表达NR4A1增强该区域的H3K27ac水平, 进而上调免疫耐受和耗竭相关基因的转录; 而敲除NR4A1 下调这些位点的H3K27ac (图3)。上述研究鉴定了以NR4A1为核心的转录调控T细胞耐受及耗竭新机制。

图3. NR4A1 转录调控T细胞功能失常

本文共同第一作者分别是刘新东 (陆军军医大学西南医院全军临床病理学研究所教授, 董晨教授的前博士后)、王云 (陆军军医大学西南医院病理学研究所卞修武教授研究生)、路惠平 (清华大学董晨课题组成员), 董晨、刘新东、卞修武是共同通信作者, 其他合作者包括清华大学医学院董晨教授课题组、西南医院病理学研究所、美国MD Anderson癌症中心、西雅图系统生物学研究所、陆军军医大学全军医学院、中山大学眼科中心和中科院上海生命科学研究院等单位研究人员。研究工作得到科技部 (国家重点研究计划项目)、国家自然科学基金委、北京市科委、重庆市科委等资助。

供稿: 医学院 编辑: 赵妹婧 审核: 周襄楠

2019年03月07日 08:49:46 清华新闻网  
相关新闻

更多·图说清华



【组图】清华师生热切关注全国人大开幕



【组图】倾听雪落清华的声音



【组图】清华大学校机关举办2019年迎新春联欢晚会



【组图】清华师生热切

- 1
- 2
- 3

最新更新

24

今天

叶培建院士做客清华时事大讲堂暨航院“启航讲堂”

32

今天

【媒体传真】[中国新闻网]人大代表、清华大学校长邱勇：大学应坚守诚信，崇尚创新

24

今天

【两会之声】孟安明：高校教授全员要给本科生上课

24

今天

清华大学2018-2019学年度春季学期全校教学工作会召开

32

今天

清华礼学研究中心“周代女子笄礼”亮相2019国际妇女节

84

03.09

专家访谈|苏竣：打造湾区创新品牌 迈向国际科技创新中心

225

03.09

【微观清华】坚守的美丽 | 清华机关3.8节特辑

230

03.08

【身边榜样】李铁骥：为美丽校园奉献一生的能量

308

03.08

陈旭、杨斌会见香港科技大学校董会主席廖长城、校长史维一行

271

03.08

江鹏课题组在《自然》发表文章报道肿瘤氨代谢异常的分子机制及功能



网站地图 | 关于我们 | 友情链接 | 清华地图 清华大学新闻中心版权所有, 清华大学新闻网编辑部维护, 电子信箱:news@tsinghua.edu.cn  
Copyright 2001-2020 news.tsinghua.edu.cn. All rights reserved.