

【老鼠新发现】长链非编码RNA调控人树突状细胞体内迁移及炎症发生

2019年2月26日，Immunity杂志在线发表了曹雪涛院士研究团队与第二军医大学医学免疫学重点实验室刘娟副教授课题组等的科研成果“CCR7 chemokine receptor-inducible lnc-Dpf3 restrains dendritic cell migration by inhibiting HIF-1 α -mediated glycolysis”。该研究报道了一条新的长链非编码RNA lnc-Dpf3在人树突状细胞（DC）迁移及其介导的免疫炎症反应中所发挥的调控作用。南模生物为该研究构建了DC细胞条件性缺失lnc-Dpf3的小鼠模型lnc-Dpf3^{fl/fl}/Itgax-cre⁺。

2019年2月26日，Immunity杂志在线发表了曹雪涛院士研究团队与第二军医大学医学免疫学重点实验室刘娟副教授课题组等的科研成果“CCR7 chemokine receptor-inducible lnc-Dpf3 restrains dendritic cell migration by inhibiting HIF-1 α -mediated glycolysis”。该研究报道了一条新的长链非编码RNA lnc-Dpf3在人树突状细胞（DC）迁移及其介导的免疫炎症反应中所发挥的调控作用。

南模生物为该研究构建了DC细胞条件性缺失lnc-Dpf3的小鼠模型lnc-Dpf3^{fl/fl}/Itgax-cre⁺。

树突状细胞是一类重要的天然免疫细胞，因其成熟时伸出许多伪足样突起而得名。作为人体内功能最强的专职抗原提呈细胞(Antigen presenting cells, APC), DC能够刺激初始性T细胞的活化和增殖，其抗原提呈能力远强于巨噬细胞和B细胞。因此，DC是机体内免疫应答的启动者，在维持自身免疫耐受过程中也发挥了关键性的调控作用。

树突状细胞感知到外源病原体侵入后，会成熟并迁移到淋巴结处发挥抗原提呈和免疫激活的功能。一旦其体内迁移发生紊乱，DC将在炎症部位过度聚集引发异常的炎症反应甚至各类免疫失衡疾病。已知DC的迁移是在以CCR7为代表的各类细胞因子及其受体的调控下进行的，因此探索DC迁移过程中的分子调控机制对于深入了解DC在天然免疫和炎症反应中的作用具有重要意义。

在新发表的这项研究中，科研人员通过非编码RNA测序发现了一条新长链非编码RNA lnc-Dpf3，并通过了一系列功能学试验证明了该lncRNA在DC迁移调控中的作用。在趋化因子CCR7的刺激下，lnc-Dpf3的表达上升，并通过反馈性抑制下调了DC细胞向炎症部位的迁移。**在DC条件性缺失lnc-Dpf3的小鼠中，CCR7所介导的DC细胞迁移增强，继而引发了更加严重的免疫炎症反应（图1）。**

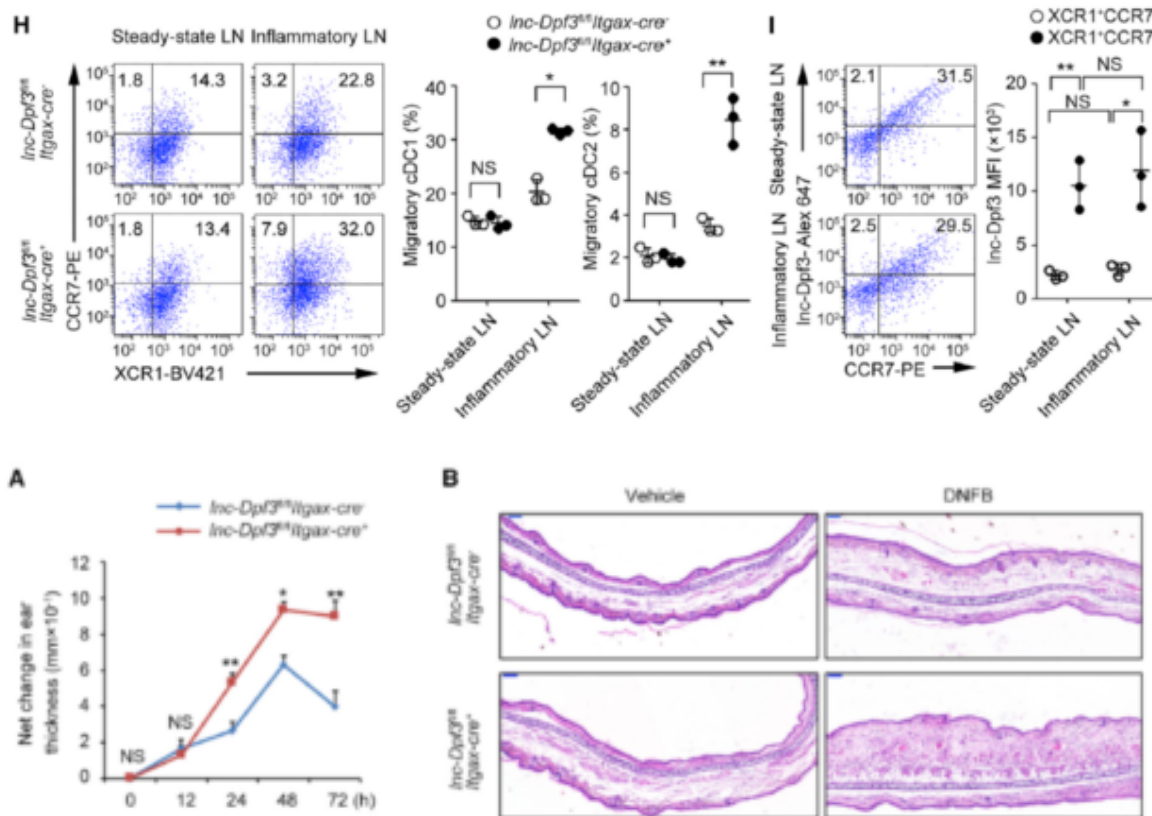


图1: *lnc-Dpf3*抑制了DC细胞介导的炎症损伤。在*lnc-Dpf3*特异性缺失的小鼠品系*lnc-Dpf3^{fl/fl}tgax-cre⁺*中, 向淋巴组织迁移的DC细胞增多 (top), 并伴随有更严重的免疫反应和组织损伤 (bottom)。

研究人员随后对*lnc-Dpf3*所参与的分子调控机制进行了深入的研究。在静息状态下的DC细胞中, 转录后的*lnc-Dpf3*分子上带有m6A修饰。这些表观遗传学标记被Ythdf2蛋白特异性的识别, 进而引起*lnc-Dpf3*分子的降解; CCR7的刺激则会引起m6A的去甲基化, 上调*lnc-Dpf3*在DC内的表达水平。进一步的转录组测序结果表明*lnc-Dpf3*与CCR7介导的转录因子HIF-1 α 活化息息相关。*lnc-Dpf3*的高水平表达抑制了HIF-1 α 引起的糖酵解, 从而最终负向调控了树突状细胞的体内迁移 (图2)。

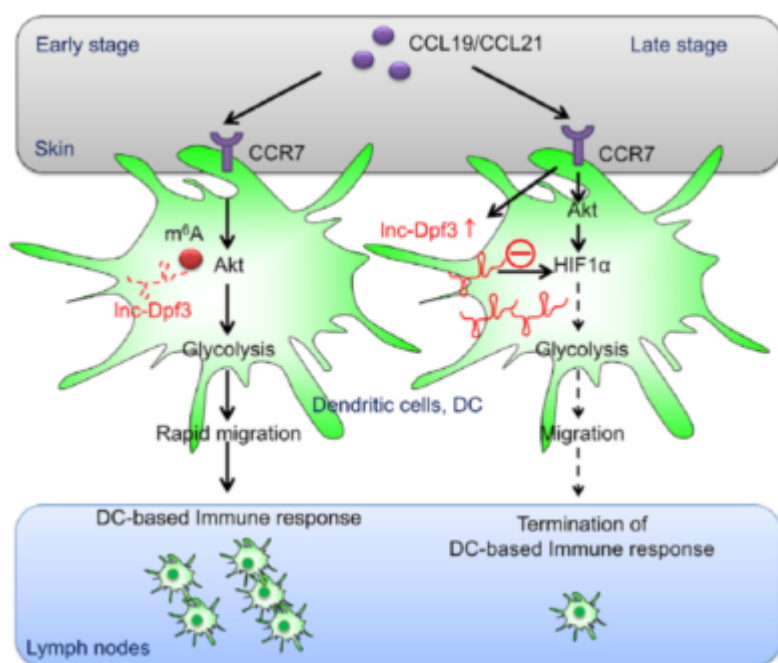


图2: CCR7通路的激活导致了lnc-Dpf3分子表达水平的上调。上调的lnc-Dpf3则通过抑制HIF-1 α 的活性及其下游介导的糖酵解, 负反馈调节DC的迁移并抑制炎症性疾病的发生。

DC抗原提呈与炎症反应的关系一直是免疫学研究的前沿热点。该研究开创性的揭示了长链非编码RNA在DC迁移和炎症性疾病中的表达变化及发挥的关键调控作用。这为探索与免疫细胞过度迁移相关的炎症性疾病的发生发展机制提供了新的思路, 并为此类疾病的治疗提供了新的分子靶标。