免疫系统神助攻——树突状细胞

南模生物可提供用于树突状细胞研究相关小鼠模型。

树突状细胞

先天免疫和适应性免疫之间的桥梁

2011年的诺贝尔生医奖得主史坦曼，发现树突状细胞（DC）是人类免疫细胞系统的司令官，号令主导免疫系统的各种功能。DC的功能是吞噬、加工及呈递抗原，将交手过的癌细胞特征告诉辅助T细胞和B细胞。接受树突DC细胞指令的辅助T细胞，会活化细胞毒性T细胞、自然杀手NK细胞、巨噬细胞和已经接受树突DC细胞刺激的B细胞；细胞毒性T细胞会在辨识癌细胞后予以毒杀，少数的细胞毒性T细胞会被辅助T细胞转为记忆T细胞；自然杀手NK细胞会直接攻击癌细胞，巨噬细胞则会更容易分解所吞噬的癌细胞。

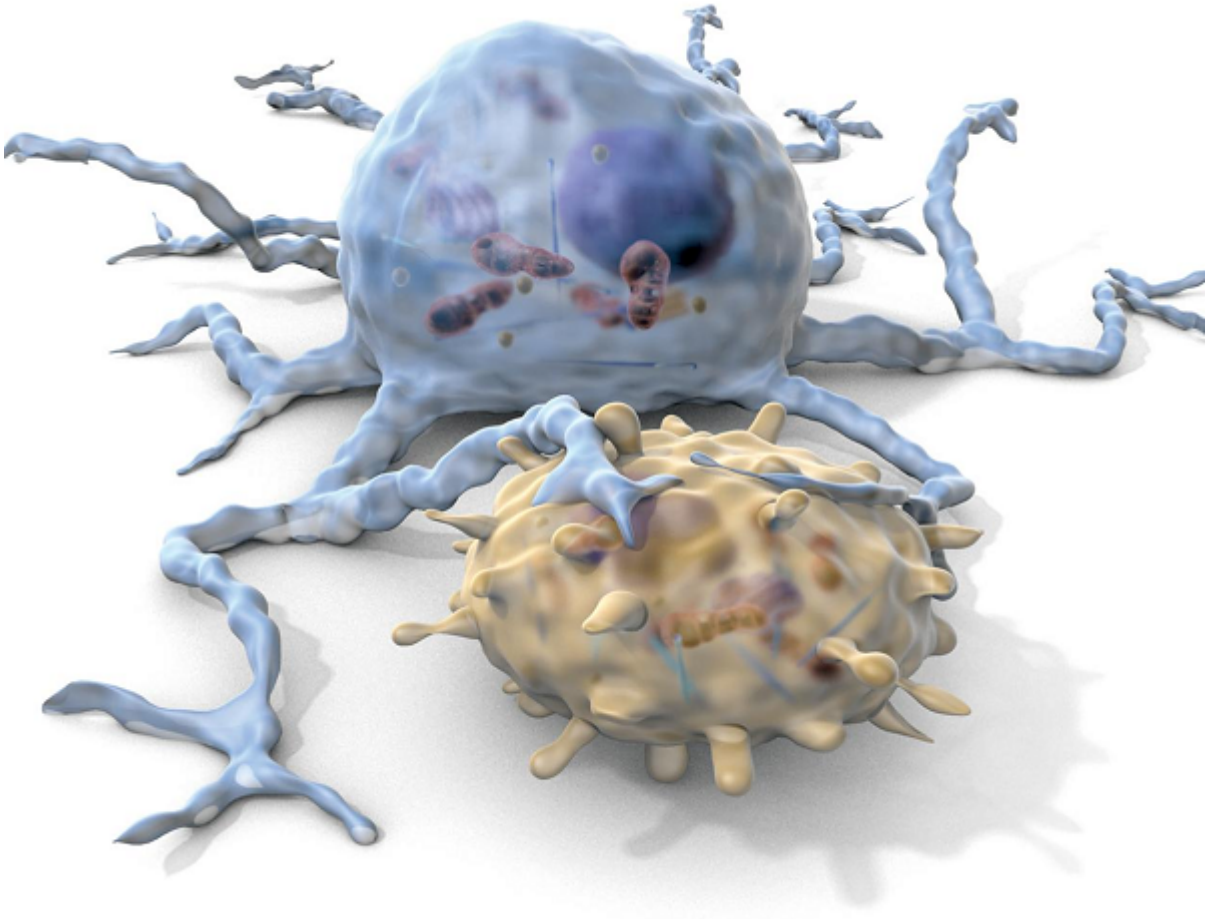

Fig.1 A dendritic cell (blue) engages a T cell (yellow).

DC作为目前公认的最有效的抗原呈递细胞,在介导固有免疫应答和诱导适应性免疫应答中起关键作用，可以诱导肿瘤免疫耐受。基于DC的免疫疗法是利用患者自身免疫系统的潜力消除转移性、难治性恶性肿瘤中的肿瘤细胞。许多DC疫苗已进行了临床测试,且具有免疫原性，在某些情况下与临床结果相关。以DC为基础的肿瘤免疫治疗相关的临床研究在国内外不断开展，体现了肿瘤免疫治疗在恶性肿瘤治疗中的强大优势。

DC分类

DC属于单核吞噬细胞（mononuclear phagocytes，MPs），MPs包含巨噬细胞，单核细胞，树突状细胞。树突状细胞（DC）的亚群具有不同的发育特征，专门用于启动不同类型的效应T细胞，从而调整免疫反应的结果。最初，树突状细胞被分为淋巴和髓系两类，但这一命名方法并不能准确反映每个树突状细胞亚群的发育起源。按照来源和分化途径可以将树突状细胞分为传统DCs（conventional DCs,cDCs），血浆DCs（plasmacytoid DCs,pDCs），朗格汉斯细胞（Langerhans cells,LCs）。cDCs又分为传统I型树突状细胞（cDC1）和传统II型树突状细胞（cDC2）。

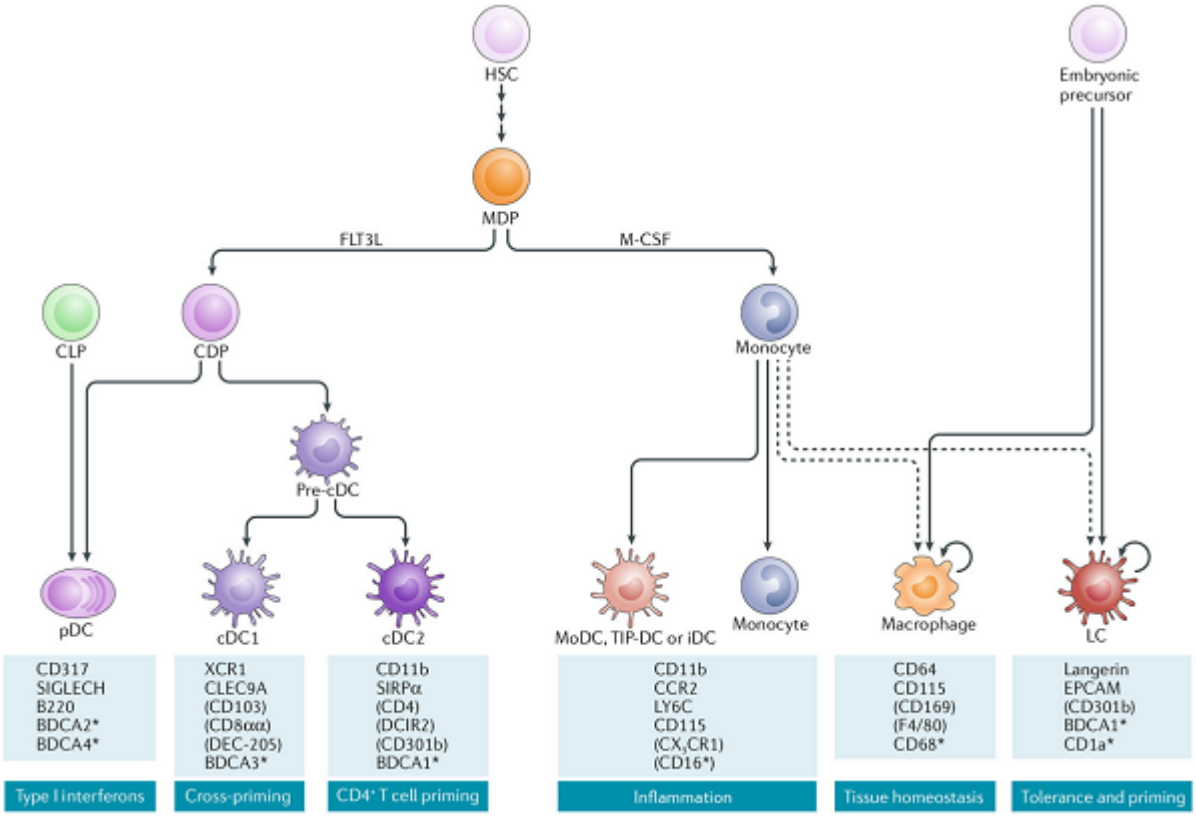

Fig. 2 Functionally specialized conventional and non-conventional dendritic cell subsets and related lineages.

cDC1

cDC1起源于CD34+造血干细胞，分化过程受包括干扰素调节因子8 （IRF8）在内的转录因子组合的调节；具有独特的C型凝集素受体CLEC9A和趋化因子XCR1的表达特征。cDC1通常被称为交叉呈递DCs，因其具有

交叉呈递抗原的能力，并能够引起肿瘤免疫反应。

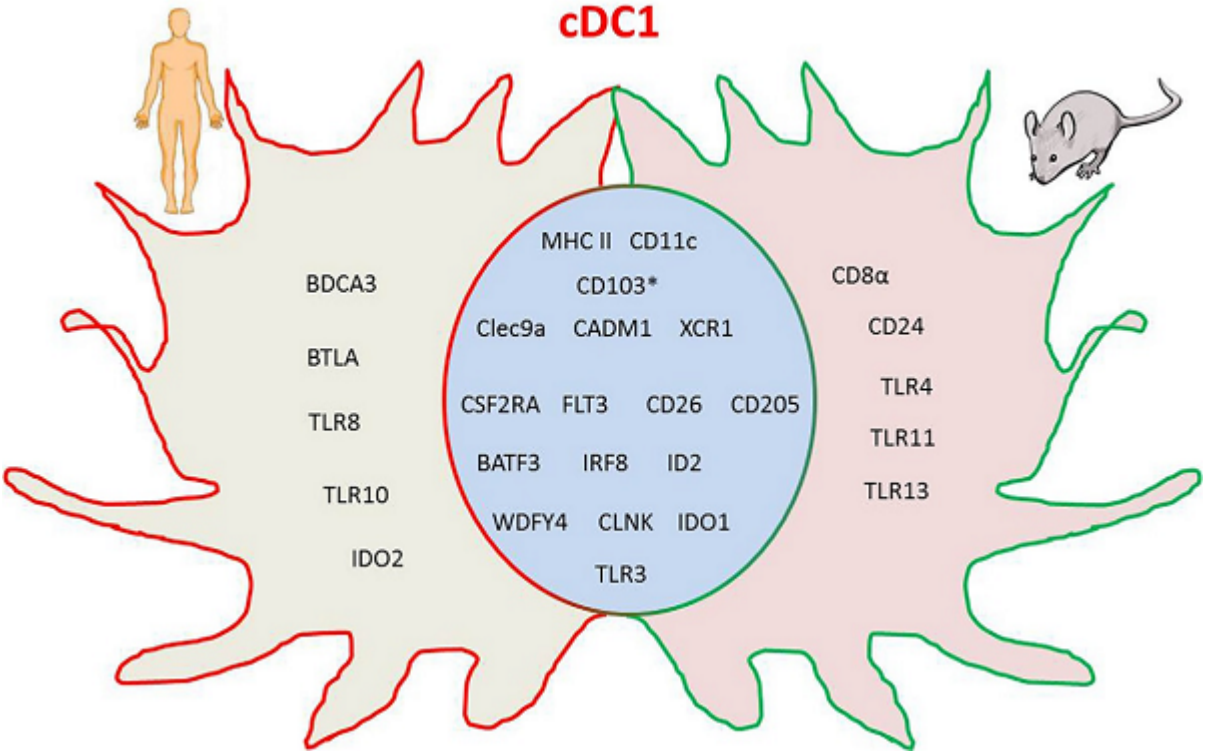

Fig. 3 Illustration depicts the common signatures and shared signatures expressed by human and mouse conventional dendritic cell subset 1. The signature includes surface markers, transcription factors and major pattern recognition receptors. The signatures with * marks indicate tissue specific expression.

cDC2

cDC2是通过高水平表达MHC II、CD11c和SIRPA来识别的。cDC2亚群主要依赖于IRF4和Zeb2介导的转录调控，而cdc1依赖于IRF8、BATF3和ID2。cDC2是存在于人体不同组织和器官中主要的DC群体，它们表达一系列TLRs，能够对从核苷酸到多糖的各种危险信号作出反应。与其他稳态DC亚群相比，它们还表达了高水平的NLRPs和其他炎症相关信号分子，表明它们具有感知不同危险信号的功能。

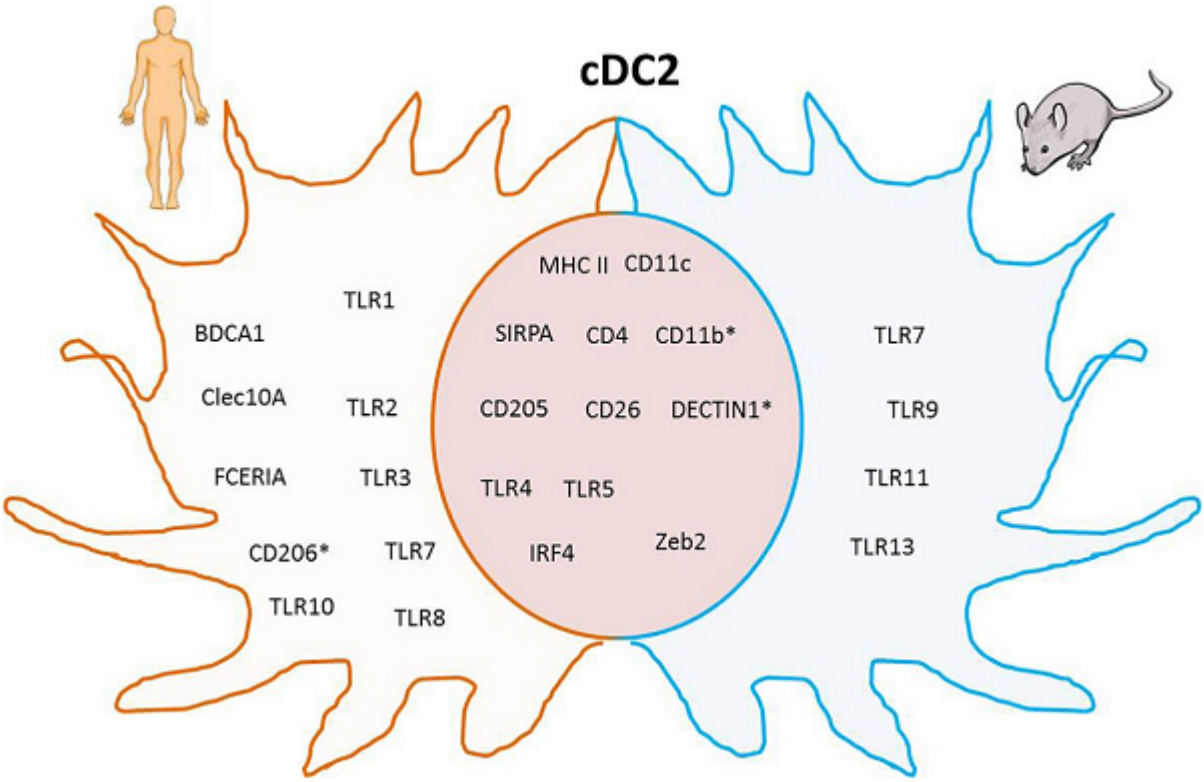

Fig. 4 Illustration depicts the common signatures and shared signatures expressed by human and mouse conventional dendritic cell subset 2. The signature includes surface markers, transcription factors and major pattern recognition receptors. The signatures with * marks indicate tissue specific expression.

pDCs

当遇到病毒感染细胞时，pDCs被确定为产生干扰素的细胞亚群，它们产生I型干扰素和激活效应细胞的能力在启动抗病毒免疫应答方面具有关键作用。pDCs对许多RNA和DNA病毒有响应，包括VSVG，HCV，HAV，LCMV，登革热病毒等。

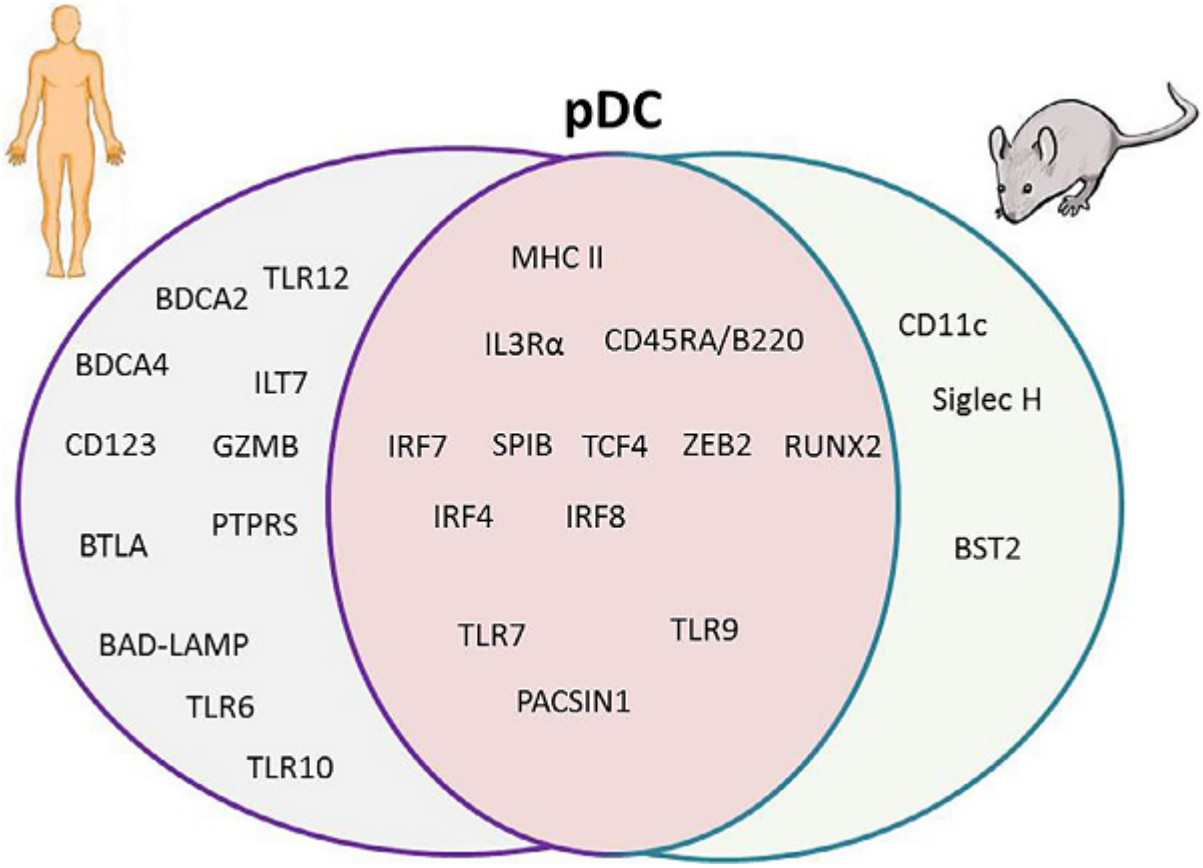

Fig. 5 Illustration depicts the common signatures and shared signatures expressed by human and mouse plasmacytoid dendritic cell. The signature includes surface markers, transcription factors and major pattern recognition receptors.

LCs

LCs最早于19世纪被Paul Langerhans发现，后来被认为是DC细胞的一个亚系。历史上，LCs被认为是树突状细胞，因为它们具有典型的树突状细胞迁移到淋巴结、呈递抗原和激活T细胞的特征。LCs位置优越，位于外界环境的最外部，是免疫系统的第一道防线。

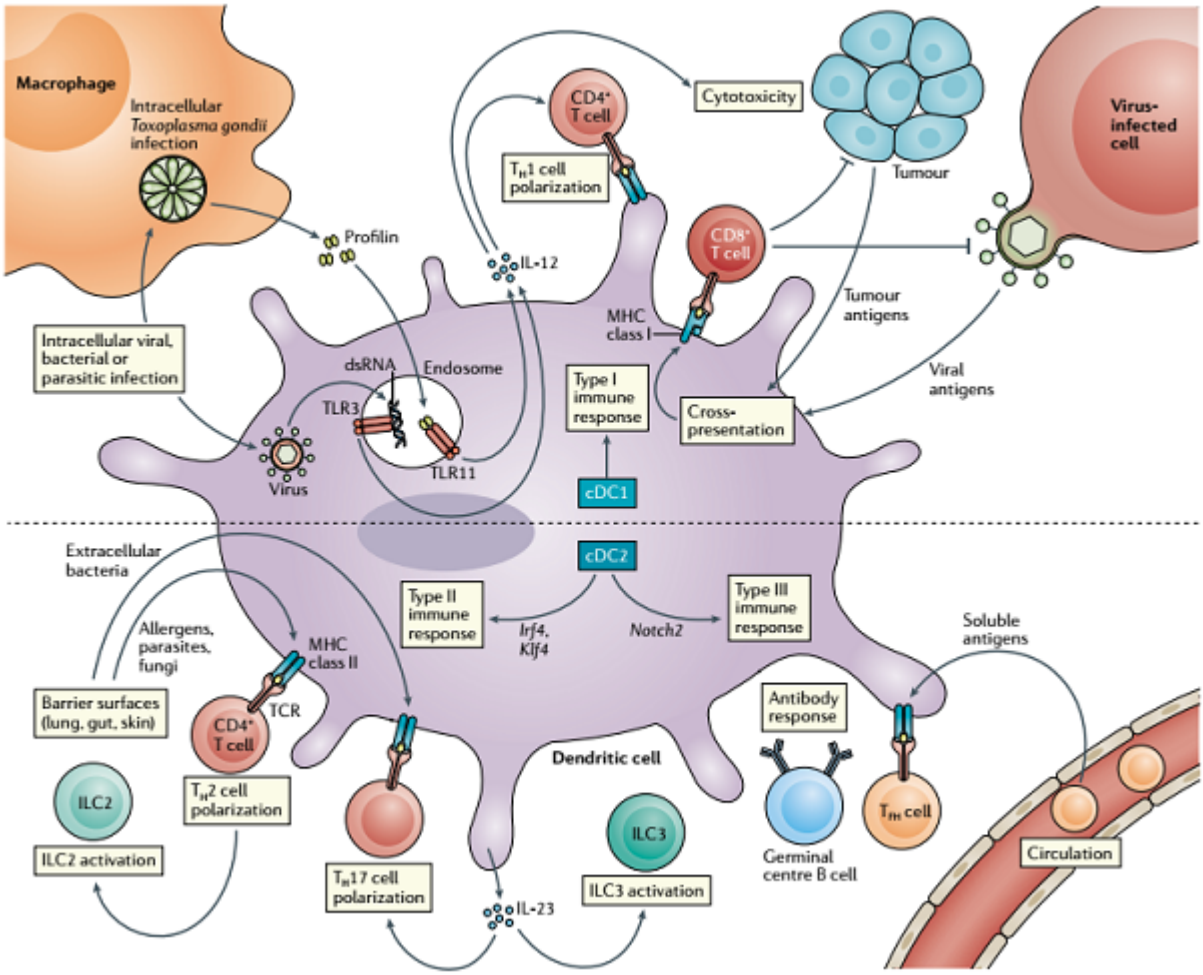

Fig. 6 Specialized functions of mouse classical dendritic cell subsets.

DC研究相关小鼠模型

基于已有研究，人类和小鼠DC已经被成功分成不同功能的亚群。构建遗传小鼠模型，通过检测表面标记物不同组织的表达情况，有助于功能冗余的亚群统一。同样的，这些模型有助于分离具有非冗余功能的表型相似的亚群。对于人类DC的研究，也已经沿着这些思路取得了进展。根据小鼠单核细胞和DC发育当前已有模型（Fig. 7）整理，南模生物可提供的用于定义树突状细胞发生和功能的小鼠模型情况请见Table1。

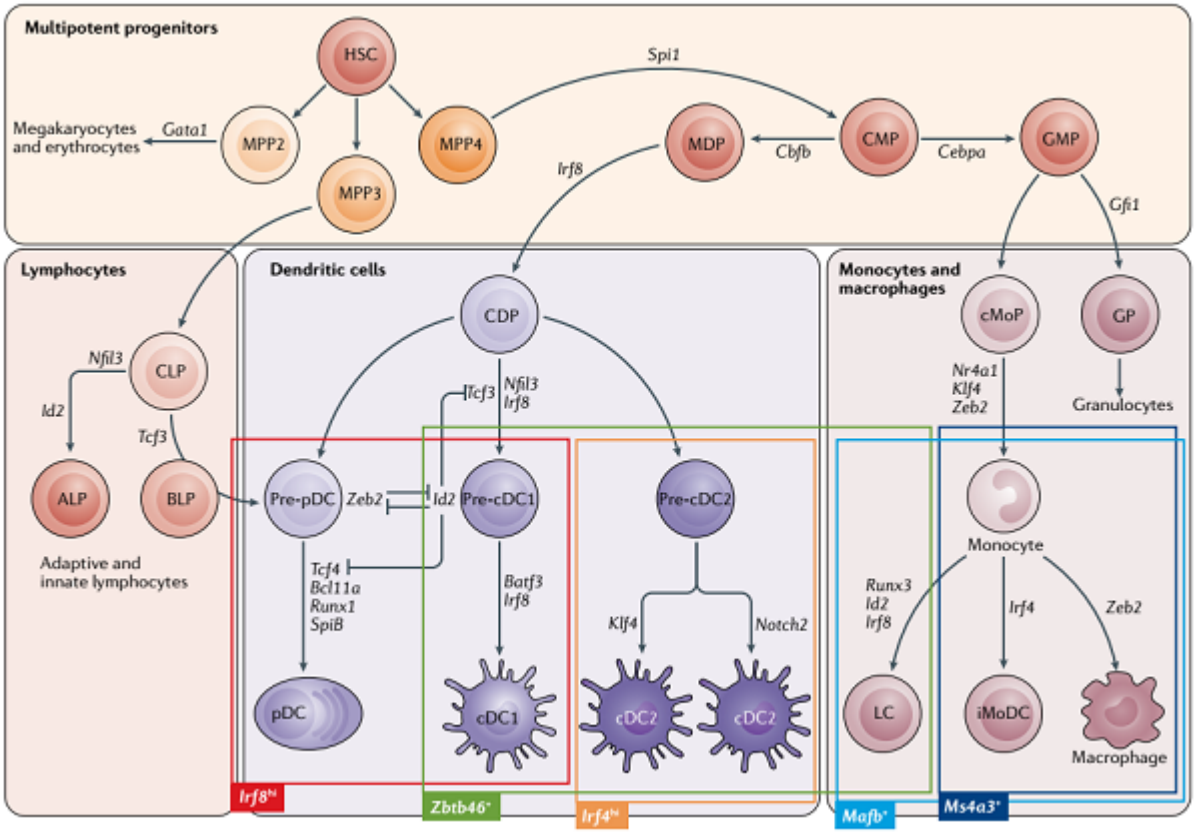

Fig. 7 Genetic models of mouse dendritic cell development and lineage restriction.

Table 1 Useful models for the definition of dendritic cell ontogeny and function by SMOC.

gene	Expression by				Genetic mouse model by SMOC				
	cDC1s	cDC2s	pDCs	DC progenitor	Reporter	Knockout	Floxed	Cre/Dre	DTR
Markers									
Itgax	+	+	+	+	√	√	√	√	√
Clec9a	+	–	+	+		√	√	√	
Cd207	+	+	–	–		√	√	√	
SiglecH	–	–	+	+		√	√		
Xcr1	+	–	–	–		√	√	√	
Karma/ Gpr141b	+	–	–	–	√	√	√	√	
Clec4a4	–	–	–	–		√	√		
Mgl2	–	+	–	–		√	√		
Clec4c	–	–	+	–		√	√		
Cx3cr1	–	+	–	+		√	√	√	
IL7r	–	–	–	+		√	√	√	
Csf2r	–	–	–	+		√	√		
Transcription factors									
Zbtb46	+	+	–	+		√	√	√	
Batf3	+	+	–	+		√	√		
Tcf3	–	–	–	+			√		
Tcf4	–	–	+	+			√		
Irf4	–	+	–	–		√	√		
Nfil3	+	–	–	+		√	√		
Id2	+	+	–	+		√	√	√	
Klf4	–	+	–	–			√		
Zeb2	–	+	+	+			√		
Irf8	+	+	+	+		√	√		

南模生物深耕基因编辑领域，提供全方位模式生物服务，包括基因修饰成品模型供应、个性化模型定制、饲养繁育、表型分析、药效评价等，满足不同实验室需求。

Reference:

[1]Anderson D A，Dutertre C A，Ginhoux F，et al. Genetic models of human and mouse dendritic cell development and function[J]. Nature Reviews Immunology, 2020.

[2]Eisenbarth S C . Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function[J]. Nature reviews. Immunology, 2018, 19(2).

[3]Balan S，Saxena M，Bhardwaj N . Dendritic cell subsets and locations[J]. International Review of Cell and Molecular Biology, 2019.

[4]Mueller,K. L . A dendritic cell target for immunotherapy[J]. Science, 2014, 346(6209):597-597.

[5]Steinman，Ralph M . Decisions About Dendritic Cells: Past, Present, and Future[J]. Annual Review of Immunology, 2012, 30(1):1-22.

[6]Broz M L , Binnewies M , Boldajipour B , et al. Dissecting the Tumor Myeloid Compartment Reveals Rare Activating Antigen-Presenting Cells Critical for T Cell Immunity[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5):638-652.