

JCI | 南模生物助力陆前进/赵明团队揭示E4BP4调控自身免疫性疾病的重要机制

2020年6月2日，中南大学湘雅二医院皮肤科（医学表观基因组学湖南省重点实验室）陆前进、赵明课题组在Journal of clinical investigation杂志在线发表题为E4BP4 mediated inhibition on T follicular helper cell differentiation is compromised in autoimmune diseases的研究论文。南模生物为该研究构建了E4bp4-Rosa26小鼠模型。

滤泡辅助性T细胞（Follicular T helper cells, Tfh cells）是一类主要定位于淋巴滤泡生发中心（Germinal center, GC）的CD4+ 辅助性T淋巴细胞亚群，它在诱导B细胞激活、分化、产生抗体过程中发挥作用，广泛参与体液免疫反应【1】。Tfh细胞的异常活化和分化会扰乱生发中心对于B细胞的选择，从而影响自身抗体的分泌。而新近发现的滤泡调节性T细胞（Follicular T regulatory cells, Tfr cells）是一类特殊的调节性T细胞亚群，其能特异地通过抑制Tfh细胞和B细胞以抑制GC反应【2】。Tfh细胞参与多种自身免疫性疾病的发病，例如系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）。SLE中常伴有大量生发中心的形成，这有助于自身抗体的产生，继而引起结缔组织中的炎症。研究表明，系统性红斑狼疮外周血单核细胞（PBMC）中的循环Tfh（cTfh）细胞数量增加，与自身抗体滴度和疾病进展呈正相关【3-5】。因此，针对Tfh细胞的靶向性治疗有助于恢复免疫耐受以达到治疗系统性红斑狼疮的目的。

腺病毒E4启动子结合蛋白-4（E4BP4）是哺乳动物细胞核内的一种碱性亮氨酸拉链（bZIP）型转录因子，参与调控细胞的存活和增殖【6】。已有研究表明E4BP4参与调节免疫细胞谱系的发育和功能，还可以调节B细胞的IgE类别转换，T细胞极化反应和细胞因子的表达【7-10】。该课题组前期已证明E4BP4在SLE患者CD4+ T细胞中表达明显上调，并可通过抑制CD40L基因的表达抑制T细胞自身反应性活化。尽管E4BP4在免疫细胞发育和功能中起着重要作用，但其对Tfh细胞分化和功能的调控、以及在自身免疫性疾病中的机制研究尚不清楚。

2020年6月2日，中南大学湘雅二医院皮肤科（医学表观基因组学湖南省重点实验室）陆前进、赵明课题组在Journal of clinical investigation杂志在线发表题为E4BP4 mediated inhibition on T follicular helper cell differentiation is compromised in autoimmune diseases的研究论文。

南模生物为该研究构建了E4bp4-Rosa26小鼠模型。

该研究揭示了转录因子E4BP4介导的负反馈调控对Tfh细胞分化的抑制作用及机制探讨；并发现SLE患者CD4+ T细胞中E4BP4的磷酸化水平缺陷影响了E4BP4的功能，可能是SLE中Tfh细胞及自身抗体的异常增

多的原因之一。该研究揭示了抗体介导的自身免疫疾病发病新机制，并为治疗提供了新途径和新靶标。



About Editors Consulting Editors For authors Alerts Advertising/recruitment Subscribe Contact

Current Issue Past Issues By specialty Videos Reviews Collections Clinical Medicine JCI This Month

Research Article Autoimmunity Free access | 10.1172/JCI129018

E4BP4-mediated inhibition of T follicular helper cell differentiation is compromised in autoimmune diseases

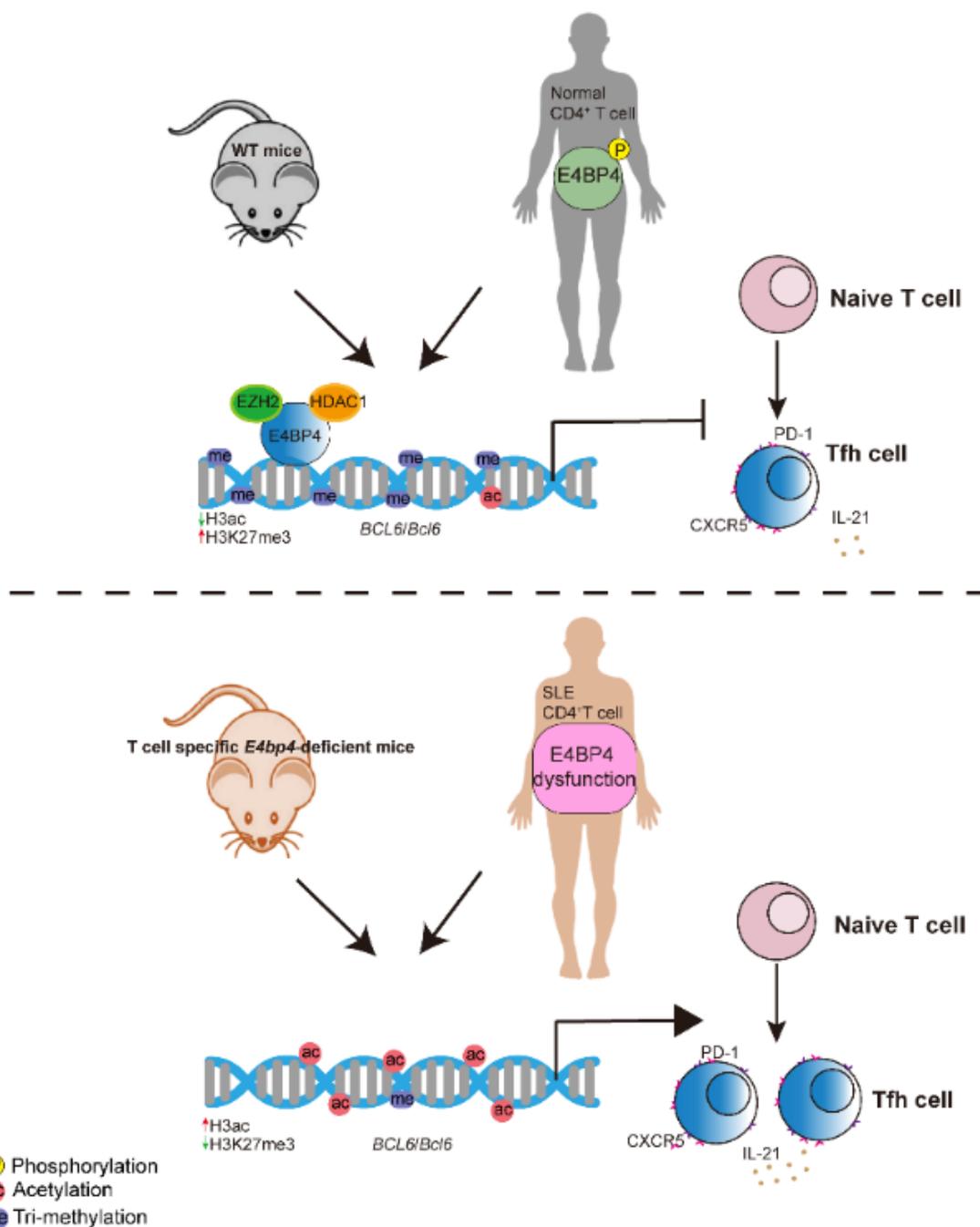
Zijun Wang,^{1,2} Ming Zhao,^{1,2} Jinghua Yin,^{1,2} Limin Liu,^{1,2} Longyuan Hu,^{1,2} Yi Huang,^{1,2} Aiyun Liu,^{1,2} Jiajun Ouyang,^{1,2} Xiaoli Min,^{1,2} Shijia Rao,^{1,2} Wenhui Zhou,^{1,2} Haijing Wu,^{1,2} Akihiko Yoshimura,³ and Qianjin Lu^{1,2}

First published March 19, 2020 - [More info](#)

首先，研究人员通过比较E4BP4在野生型小鼠（wild-type, WT）免疫模型和人类扁桃体组织不同亚群CD4+ T细胞中的表达，发现E4BP4在Tfh细胞中表达明显升高。表达谱芯片结果显示在E4BP4敲除鼠的Tfh细胞中，Tfh细胞特征性基因Bcl6, Il21, Pdcd1, Tcf7, Pou2af1, Cd40lg 和Tiam1等表达上调，而Tfr细胞特征性基因FoxP3, IL10 和 Ctla4等表达下调。研究者进一步通过在T细胞中构建条件性敲除（conditional knockout）或敲入（conditional knockin）E4bp4基因小鼠发现，Tfh细胞的比例在E4BP4敲除鼠中明显增加，并伴随有Tfr细胞比例的下降，生发中心B细胞比例的上调及IgG抗体分泌的增加。另一方面，该研究发现E4BP4缺失会显著加重Pristane诱导的小鼠狼疮样表型。表现为在E4bp4基因敲除鼠体内自身抗体明显增加，伴随有Tfh细胞和B细胞比例的增加，以及明显加重的肾脏狼疮样的病理改变。

BCL-6作为Tfh细胞分化途径上的关键性转录因子，可调控Tfh细胞的增殖、分化【11】。研究通过染色质免疫共沉淀和高通量测序技术（ChIP-Seq）等技术证明了E4BP4可以结合在Bcl6基因转录起始位点上游的启动子区来调节该基因的转录。通过免疫共沉淀(CO-IP)法进一步发现E4BP4可以募集抑制性表观遗传修饰子组蛋白去乙酰化酶HDAC1（Histone Deacetylase 1, HDAC1）和组蛋白甲基转移酶EZH2（Enhancer of zeste homolog 2, EZH2）来抑制Bcl6基因的转录。

另一方面，研究者通过设计不同E4BP4蛋白的磷酸化突变体证实，E4BP4磷酸化缺失会损害其抑制Tfh细胞分化和BCL6基因表达的能力。而有意思的是在SLE CD4+ T细胞中，该研究发现E4BP4的磷酸化水平是明显降低的，提示E4BP4的磷酸化缺陷可能是SLE患者体内发生过度自身免疫反应的原因之一。



总的来讲，这项研究揭示了E4BP4在调节体液免疫和自身免疫反应中的关键作用，为理解系统性红斑狼疮的免疫学机理提供了新的视角，并为系统性红斑狼疮的治疗和以E4BP4为靶点的药物开发提供了理论基础和实验依据。

据悉，赵明研究员和博士生王子君为该论文的并列第一作者，中南大学湘雅二医院为第一作者单位，陆前进教授为独立通讯作者。

原文链接：

<https://www.jci.org/articles/view/129018>

本文转载自BioArt公众号