营养与健康所等发现Setd2调控调节性T细胞抑制肠道炎症的机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21151.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

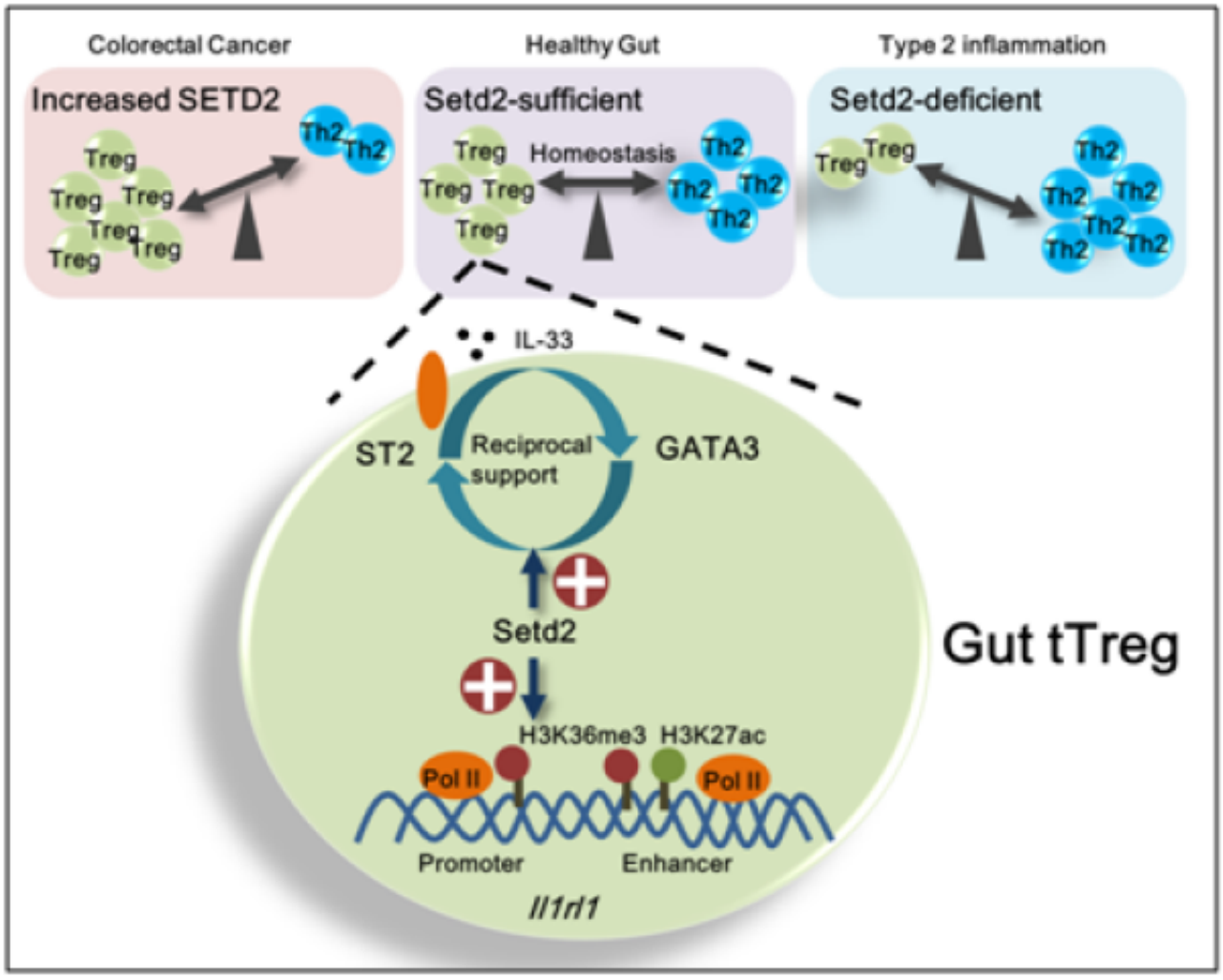
12月3日，中国科学院上海营养与健康研究所邱菊研究组、上海交通大学、安徽医科大学等合作，在《自然-通讯》（*Nature communications*）上，在线发表了题为*Setd2 supports GATA3+ST2+ thymic-derived Treg cells and suppresses intestinal inflammation*的最新研究成果。该研究探索了Setd2对调节性T细胞亚群的表观和转录调控机制。

Setd2（SET-domain-containing 2）是哺乳动物组蛋白H3亚基36位赖氨酸（H3K36）甲基转移酶，可将H3K36me2修饰为H3K36me3，是表观遗传中的重要调控分子，在组织细胞发育、肿瘤和炎症中均发挥重要的调控作用。调节性T细胞是一群具有免疫抑制功能的细胞，按照发育来源进一步划分为2个亚群，即在胸腺发育阶段即获得Foxp3表达的胸腺源性Treg（tTreg）细胞、在外周诱导分化表达Foxp3的Treg（pTreg）细胞。Treg能够通过多种机制影响肠炎和肠癌发生进展，且分化和功能受多种表观遗传修饰调控，但Setd2对Treg细胞的调控机制仍不清楚。

该研究发现Setd2可以维持小鼠肠道以及肠道相关淋巴组织中Treg细胞的自稳态，对肠道tTreg细胞GATA3和ST2的表达有支持作用，并抑制肠道炎症性疾病的发生。Setd2是Treg细胞抑制T细胞激活所必需的，Setd2缺失导致肠道以及外周淋巴器官中T细胞高度活化。Setd2主要通过影响Treg细胞的存活来维持Treg细胞的稳态，也是Treg细胞抑制CD45RBhigh致病性T细胞引发的肠炎以及TNBS诱导的肠炎所必需的。Setd2缺失导致肠道中Helios$^+$ tTreg细胞百分比降低，ROR γ t$^+$ pTreg细胞百分比增加，但不影响肠道中pTreg总细胞数，说明pTreg细胞对Setd2的依赖更小。同时，研究利用个体发生学分析、IL33 KO小鼠以及体外GATA3/ST2过表达实验发现，Setd2支持肠道中GATA3$^+$ST2$^+$ tTreg细胞，促进tTreg细胞中GATA3和ST2的表达以及相互促进作用。IL-33在Foxp3$^{Cre\text{-}YFP}$Setd2$^{flox/flox}$小鼠中优先促进Th2细胞而不是GATA3$^+$ Treg细胞，证实了Treg细胞中Setd2表达对Th2反应的约束。研究进一步通过CHIP-seq和CUTTag的手段发现，Setd2通过调控有H3K36me3丰富沉积的启动子和基因内增强子的活性来调控靶基因（包括Il1rl1）的转录。该工作为阐释免疫细胞的表观遗传调控在肠炎、肠癌发生发展中的作用奠定了理论基础。

研究工作得到科技部、国家自然科学基金和上海市科学技术委员会以及营养与健康所公共技术平台和动物平台的支持。

论文链接



Setd2通过调控启动子和基因内增强子的活性来调控肠道tTreg细胞中靶基因（包括Il1rl1）的表达，同时影响肠道Treg细胞的稳态，抑制肠道Th2反应。

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发