
组织蛋白酶W可通过控制外周调节性T细胞的增殖和功能来达成黏膜免疫的稳态

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23664.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！

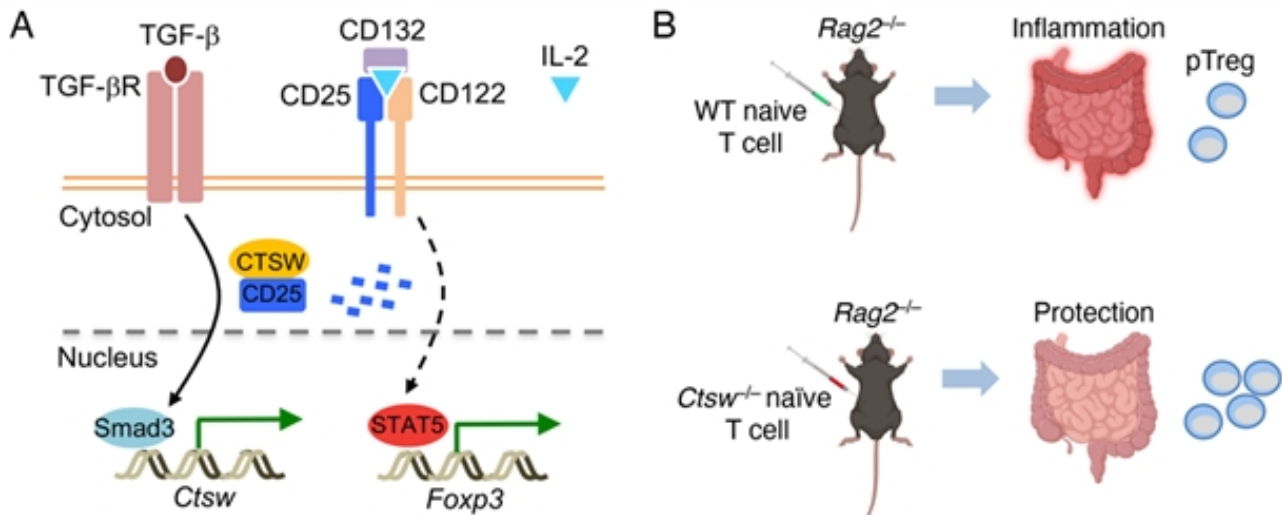
组织蛋白酶W可通过控制外周调节性T细胞的增殖和功能来达成黏膜免疫的稳态。

2023年7月12日，美国国立卫生研究院/国家癌症研究院吴船(NCI, Chuan Wu)实验室在Science Advances在线发表题为 Cathepsin W restrains peripheral regulatory T cells for mucosal immune quiescence的最新论文。

调节性T (Treg)

细胞在控制免疫耐受和免疫自稳中起着关键作用。根据它们的起源，已鉴定出两种不同的Treg细胞亚型，包括胸腺Treg (tTreg) 细胞和 外周Treg (pTreg) 细胞。已知 tTreg 细胞在胸腺中发育并识别自身抗原，而 pTreg 细胞从外周器官中的初识 CD4+ T 细胞分化而来，对于屏障表面的粘膜免疫稳态至关重要。先前的研究表明，tTreg 和 pTreg 细胞的生成都需要 T 细胞受体 (TCR) 刺激和细胞因子信号，例如白细胞介素 2 (IL-2)。IL-2 信号对于下游STAT5的激活有助于 Foxp3 表达和 Treg 细胞发育。

IL-2 以高亲和力结合 IL-2受体 (IL-2R)，IL-2R 由 IL-2 受体 α 链 (IL-2Ra、CD25)，普通 γ 链 (γ c、CD132)和 IL-2R β (CD122)组成。之前的研究揭示了 IL-2R 通过稳定 Foxp3 表达对 tTreg 和 pTreg 细胞生成，维持和扩增起到关键作用。此外，IL-2R 信号也已被证明可通过激活 STAT5来促进 Treg 细胞的抑制功能。作为 Treg 细胞上表达最丰富的 IL-2R 亚基之一，已表明 CD25 在初始 CD4+ T 细胞中与 Foxp3 共表达。因此，CD25 可用作 Treg 细胞的表面标志物，这也被认为是在Treg 细胞发育中不可缺少的。此外，已证明 CD25 的表达有助于 Treg 细胞中 Foxp3 的稳定表达和Treg的抑制功能。CD25 的缺失会导致 Treg 细胞功能受损，从而导致免疫耐受的受损，引起自身免疫疾病。然而，CD25 在 Treg 细胞上的表达量可由于Treg 细胞的活化状态和周围组织环境不同而不同。尽管已知 Foxp3 可以直接促进 CD25 转录，但 CD25 蛋白水平如何被调控，从而影响 Treg 细胞生成和发育的分子机制仍不清楚。



图示：(A) Ctsw 由 TGF- β 特异性诱导。CTSW 通过与胞质内的 CD25 相互作用并对其切割，抑制最后表达在膜表面的 IL-2R，从而限制 STAT5 的活化和 Foxp3 的表达。(B) CTSW 缺陷 T 细胞通过增加肠道中 Treg 细胞的生成和稳定来保护小鼠免受 T 细胞诱导的结肠炎。

组织蛋白酶 W (CTSW) 是半胱氨酸蛋白酶家族的成员。大多数组织蛋白酶存在于抗原呈递细胞中并参与抗原加工。之前的研究表明，CTSW 存在于 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞中，但其在控制免疫反应中的作用尚未明确阐明。在当前的研究中，通过转录组学和蛋白质组学分析，我们发现在存在 TGF- β 的情况下，CTSW 在 pTreg 细胞高度表达，对抑制 pTreg 细胞分化和功能起到重要作用。CTSW 缺失导致 pTreg 细胞分化过程中 Foxp3 表达升高，抑制功能增强。CTSW 缺乏还导致体内胃肠道 (GI) 粘膜表面的 pTreg 细胞增加。机制上，我们证明 CTSW 通过与 CD25 相互作用并切割 CD25 来参与加工细胞质当中的 IL-2R。继而，CTSW 限制了 IL-2 信号下的 STAT5 激活，从而抑制了 Foxp3 表达和 pTreg 细胞功能。因此，我们通过 CTSW 抑制 IL-2R 信号传导来阐明限制 pTreg 细胞生成的负调控机制，从而调节肠道的粘膜免疫平衡。

该论文的共同第一作者李健是吴船实验室的博士后，吴船教授为通讯作者。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adf3924>

作者：吴船等 来源：《科学进展》

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](https://www.iikx.com)转发