

## 吴玉章定义新的 CD8+ T 细胞亚群

### Yuzhang Wu Defined new sub-group of CD8+ T cell

【Nature 系列】第三军医大学吴玉章也在该杂志上发表了同一领域的一项重要突破，研究定义了一种新的 CD8+T 细胞亚群，阐明了其抑制病毒复制的机制。这一发现有助于理解慢性病毒感染免疫的关键环节，为根治 HIV、乙肝等慢性病毒感染提供了新的可能。



吴玉章教授

在这项研究中，科学家们发现，在淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒（lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV）慢性感染的小鼠中，表达趋化因子受体 CXCR5 的 eCD8+ T 细胞亚群对控制病毒复制起到关键的作用。这些 CXCR5+CD8+ T 细胞会优先定位于 B 细胞滤泡（B-cell follicles）中。

研究人员比较了 CXCR5+ 和 CXCR5- CD8+ T 细胞的表型和功能。引人注目的是，与 CXCR5- 亚群相比，CXCR5+CD8+ T 细胞表达了更低水平的抑制性受体分子 PD-1 和 Tim-3，以及更高水平的刺激性分子 KLRG1。

为了阐明两种细胞亚群在功能、状态等方面的差异，研究人员进行了 RNA 测序。结果发现，CXCR5+ 亚群与 CXCR5- 亚群的基因表达模式差异非常大。具体来说，CXCR5+ 亚群中基因编码的 TNF 家族蛋白及其受体，和某些趋化因子受体更加丰富。这表明了两个细胞亚群的不同细胞状态。

此外，研究还发现，当利用 T 细胞过继转移治疗慢性感染小鼠时，CXCR5+CD8+ T 细胞亚群比 CXCR5- 亚群表现出更好的治疗潜力。此外，联合抗 PD-L1 疗法还对降低病毒载量产生了协同效应。

这一研究证实，在慢性病毒感染期间，Id2/E2A 轴驱动病毒特异性 CD8 T 细胞分化为不同的 CXCR5<sup>+</sup>和 CXCR5<sup>-</sup>亚群。CXCR5-CD8<sup>+</sup> T 细胞位于 T 细胞区（T cell zone），受严重原位抑制性微环境的影响，表现出严重的耗竭（exhaustion）。

相比之下，CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 细胞会迁移到 B 细胞滤泡中。这一区域的抑制性微环境较弱，有效防止了这类细胞效应器功能的快速损失。

不过，随着 Id2 表达的增加，CXCR5<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞最终也会变成 CXCR5<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> T 细胞。研究证实，这一新转换而成的 CXCR5<sup>-</sup> CD8<sup>+</sup> T 具有更好的细胞毒性；离开 B 细胞滤泡后，它们能够更有效的清除病毒感染细胞。

研究还表明，HIV 特异性 CXCR5<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T 过继转移或者靶向 E2A/Id2 轴有望更有效地清除 HIV 感染。此外，考虑到慢性病毒感染和癌症之间很大程度上共享了 T 细胞耗竭机制，这项研究可能为癌症免疫疗法带来新的曙光。



### Follicular CXCR5-expressing CD8<sup>+</sup> T cells curtail chronic viral infection

滤泡 CXCR5 表达 CD8<sup>+</sup> T 细胞抑制慢性病毒感染

第三军医大学吴玉章、叶丽林和清华大学祁海

2016 年 9 月 15 日

[doi:10.1038/nature19317](https://doi.org/10.1038/nature19317)

#### Abstract

During chronic viral infection, virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells become exhausted, exhibit poor effector function and lose memory potential. However, exhausted CD8<sup>+</sup> T cells can still contain viral replication in chronic infections, although the mechanism of this containment is largely unknown. Here we show that a subset of exhausted CD8<sup>+</sup> T cells expressing the chemokine receptor CXCR5 has a critical role in the control of viral replication in mice that were chronically infected with lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV). These CXCR5<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T cells were able to migrate into B-cell follicles, expressed lower levels of inhibitory receptors and exhibited more potent cytotoxicity than the CXCR5<sup>-</sup> subset. Furthermore, we identified the Id2–E2A signalling axis as an important regulator of the generation of this subset. In patients with HIV, we also identified a virus-specific CXCR5<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-cell subset, and its number was inversely correlated with viral load. The CXCR5<sup>+</sup> subset showed greater therapeutic potential than the CXCR5<sup>-</sup> subset when adoptively transferred to chronically infected mice, and exhibited synergistic reduction of viral load when combined with anti-PD-L1 treatment. This study defines a unique subset of exhausted CD8<sup>+</sup> T cells that has a pivotal role in the control of viral replication during chronic viral infection.