

## 院士之声



## 免疫疾病解码进入“3.0 时代”

●董晨

免疫学的发展,首先是细胞层面。上世纪 80 年代末 90 年代初,分子免疫学出现,以我的博士后导师为代表的一批学者通过分子生物学手段和分析分子机理理解免疫系统和免疫反应。如今的免疫学,仍是在细胞和分子免疫学的大方向上发展。我们是否即将迎来“免疫 3.0 时代”?

“免疫 3.0 时代”即计算免疫学或数码免疫学时代,这非常值得期待。在日常生活、工作中,我们越来越多地使用生物计算、生物信息学的方法,每个人都产生大量数据,都可以通过智能手机或手表实时监控心跳、脉搏等,而生物计算分析可以告诉我们这些数据是否有利用价值。

CD4<sup>+</sup>T 细胞在人体中不可或缺

众所周知,免疫系统的功能是基于体液免疫和细胞免疫,跟 B 细胞和 T 细胞息息相关。细胞免疫学时代,免疫学家发现了负责产生抗体的 B 细胞,同时也发现了 T 细胞,比如 CD4<sup>+</sup>T 细胞可以调控不同的免疫应答。尤其是 HIV 病毒的出现,使我们认识到 CD4<sup>+</sup>T 细胞在人体中不可或缺。

1986 年,美国 DNAX 研究所的两位科学家发现,CD4<sup>+</sup>T 细胞可以分成两个亚群,分别为 Th1 细胞、Th2 细胞。当时的认知是,Th1 细胞诱导炎症,调控炎症反应;Th2 细胞调控体液免疫,使 B 细胞产生抗体——因为 Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-4 对 B 细胞的增殖和活化具有关键性调节作用。

随着研究越来越深入,大家发现,Th2 细胞介导的免疫应答一般针对寄生虫类病菌。Th2 细胞能够刺激 B 细胞产生 IgE 抗体,而其分泌的另一种细胞因子 IL5 能够招募带有 IgE 受体的炎症细胞进入组织。如此一来,这些炎症细胞通过 IgE 受体-IgE 抗体和抗原结合,从而将寄生虫消灭。

Th1 细胞则是在抗胞内细菌和病毒的免疫应答中起到了至关重要的作用。如 Th1 细胞分泌的 IFN $\gamma$  可以促进巨噬细胞活化,有效提高组织细胞的抗原递呈能力,因此 Th1 细胞介导细胞免疫。而 CD4<sup>+</sup>T 细胞能够调控针对胞内和胞外病原菌的免疫应答,因此我们最初把免疫调节和免疫反应分成了 1 型和 2 型。基于此,自身免疫性疾病在当时被划为 1 型疾病,过敏性疾病被划为 2 型疾病。

## 发现两个 T 细胞新亚型

然而,2000 年前后,免疫学界开始质疑将免疫疾病分为两大类是否太过简单,尤其是自身免疫性疾病到底受何种 T 细胞和细胞因子调控尚不清楚。

经过数年努力,科学家发现,多种新的基因和新的细胞因子在免疫应答中起到关键作用,大家试图把这些新发现纳入原有的解码分类,却行不通。之后十年,又出现了两个新的 T 细胞亚型。

一是 2005 年,我们和其他实验室提出第三个 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚型,即 Th17 细胞。这类细胞主要通过分泌 IL17、IL17F 发挥功能。Th17 细胞高表达 IL23 受体,IL23 是天然免疫系统分泌的细胞因子,用以调控 T 细胞。2008 年,有针对 IL17 抗体药物进入临床试验,2015 年正式通过批准。

因此,免疫应答的分类从两种变成了三种。我们当时提出,Th17 细胞和相关的细胞因子能够调控炎症反应,尤其是调控以中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞为主的一类细胞。

一些免疫缺陷患者由于体内没有 Th17 细胞,或对 Th17 细胞因子不应答,因此其体内病毒虽然能够清除,但是容易发生真菌和胞外细菌感染。这说明还有第三种炎症反应,三种反应参与的炎症细胞种类不同、病原体不同,相应的治疗方式也就不一样。

但针对这三类炎症反应靶点的药物仍然无法解决很多临床上的问题,比如红斑狼疮和类风湿关节炎。这些疾病都有一个显著的特征,即患者体内有大量的自

身抗体。近期研究发现,清除 B 细胞对这类疾病有一定的治疗效果,包括自身免疫性神经炎症,但对类风湿关节炎的治疗效果欠佳。

过去通常认为,由自身抗体产生的疾病便是 2 型疾病,但临床发现阻断 IL-4 对这些疾病的进展没有任何遏制。因此学界开始探索 CD4<sup>+</sup>T 细胞是如何调控 B 细胞产生抗体的。其实,B 细胞产生抗体与 germinal center (生发中心)有关。生发中心里的 T 细胞,叫做 T follicular helper (Tfh)。最初,大家发现并不能将 Tfh 纳入已有的 T 细胞三个亚型中,因此包括我们在内的一些实验室开始试图解释这一类 T 细胞在免疫应答中扮演的角色。

2008 年,我们提出 Tfh 既不是 1 型,也不是 2 型、3 型,而是 4 型。2009 年,多个实验室发现 Tfh 表达 Bcl6 转录因子,并且若 T 细胞缺失,此转录因子就无法产生生发中心。这些研究正式从遗传学、分子生物学角度确立了 Tfh 属于第四类亚型。这类细胞跟多种疾病的发生密切相关。

首先,Tfh 是抗感染免疫应答反应中必不可少的一类细胞。小鼠模型证明,Tfh 细胞缺陷会导致机体更易感染病原体,包括细菌和病毒。迄今为止的研究都表明,这类细胞在所有病菌感染中都扮演重要角色,因为它可以调控体液免疫和抗体产生。其次,Tfh 与产生自身抗体的自身免疫性疾病密切相关。第三,Tfh 细胞容易变异为肿瘤细胞,比如 AITL。此外,生发中心容易导致 B 细胞肿瘤,而 Tfh 细胞可能也与这类肿瘤有关。

早期国内风湿科的一些研究证明了外周血液中 Tfh 细胞的增加与这些疾病进展有一定的关联性。但是,要阐明疾病进展是否由 Tfh 细胞所致,还需要免疫学家通过实验证实因果关系。

2018 年,我们实验室发现干燥症(一种比较典型的带有自身抗体的自身免疫性疾病)小鼠模型中,如果缺失了 Tfh 细胞,小鼠便不会产生自身抗体,生发中心反应也消失了,唾液腺中淋巴细胞

的浸润也相应消失。这项研究说明 Tfh 细胞调控体液酶,自身抗体的产生对于这类疾病的发生进展至关重要。

## 探索疾病生物标志物

一直以来,我们试图解码免疫疾病,最初有 Th1、Th2 细胞,随后又有 Th17、Tfh 细胞。事实上,T 细胞并不是我们体内唯一调控免疫应答和炎症的细胞,研究表明天然淋巴细胞和调节性 T 细胞分成若干亚型。它们在一定程度上相似,但是在不同的免疫反应中却发挥不同作用,意义也不一样。

在免疫反应时空里,在不同组织、感染或组织损伤的不同时期,参与的免疫细胞并不同。天然淋巴细胞通常是在黏膜屏障受损或遭受感染的早期发挥功能,而 CD4<sup>+</sup>T 细胞则是在晚期,因为其需要完成淋巴结活化和组织迁移的过程,而且带有免疫记忆的特征。此外,调节性 T 细胞往往也是在淋巴结发育而成,对相关炎症有负向调控作用,从而避免机体炎症反应太过强烈,预防机体产生细胞因子风暴。因此,对免疫机理的认识,有助于我们从 Tfh 细胞、免疫调节和炎症类型上跨科室地理解和治疗不同的疾病。

去年我曾画过一幅“免疫 2.0 时代”对于免疫细胞亚型的认知图。这个模型将来是否会有改变?我认为变是永恒的,不变是暂时的。因为有新兴的技术出现,我们可以从单细胞层面,对不同组织和不同时间点的免疫细胞进行更深入的分析,从而看到细胞更多的侧面和可塑性,不同时空的细胞表型也会有所不同。

我们要对疾病背后的发生机理和免疫学调控机制进行解码。只有先了解这些机制,药物才能在多种疾病、跨临床科室的适应症中得到应用。与此同时,还有一个重大任务是探索与各型疾病相关的生物标志物,据此可以知悉所碰到的疾病到底是 1 型、2 型、3 型,甚至是 100 型。以后的医学生,不仅要把疾病熟记于心,还要掌握我们解码的疾病生物标志物。未来,医生有可能是 AI 而不一定是活生生的人。

(作者系中国科学院院士)