

T_{FH} 细胞调控因子研究进展

陈侃^{①*}, 李志刚^②, 潘兰兰^①, 邱梦芸^①

① 浙江理工大学生命科学院, 新元医学与生物技术研究所, 杭州 310018;

② 浙江理工大学机械与自动控制学院, 杭州 310018

* 联系人, E-mail: chenkan_xjtu@163.com

2011-12-30 收稿, 2012-03-03 接受

浙江省科技厅公益性技术应用研究计划(2012C37069)、浙江省重中之重学科开放基金(SWYX0812)和浙江理工大学科研启动基金(0916819-Y)资助

摘要 滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cell, T_{FH})是 CD4⁺T 细胞家族的新成员, T_{FH} 细胞不但在辅助生发中心(germinal center, GC)形成和维持的过程中发挥重要作用, 也是辅助 GC 中 B 细胞分化为浆细胞的关键因素. 近年来的研究已证实, Bcl-6 是调控 T_{FH} 细胞分化的重要分子, T_{FH} 细胞通过分泌细胞因子 IL-21 而作用于滤泡 B 细胞, 以促其分化. 本文就调节 T_{FH} 细胞分化的主要因子及其作用机制作一综述.

关键词

T_{FH} 细胞
CD4⁺T 细胞
调控因子

滤泡辅助性 T 细胞(T follicular helper cell, T_{FH})是一类位于淋巴滤泡的 CD4⁺T 细胞亚群, 其表型为 CXCR5^{high}ICOS^{high}PD1^{high}BTLA^{high}CD200^{high}SLAMF6^{low}, 可产生 IL-21^[1], 其中 CXCR5 是淋巴滤泡趋化因子 CXCL13 的受体, 因此 T_{FH} 受 CXCL13 趋化而被募集到淋巴滤泡, 从而刺激 B 细胞增殖、分化, 并最终形成生发中心(germinal center, GC). 至今已知 T_{FH} 细胞不但对于 GC 的形成和维持至关重要, 而且在 B 细胞抗体亲和力成熟、高频突变、类别转换以及记忆性 B 细胞形成等过程中也发挥了重要作用^[2].

目前已确定 T_{FH} 细胞是辅助 B 细胞的主要 T 细胞亚群, 而几乎所有的人类疫苗都是基于保护 T 细胞依赖性的抗体反应, 因此正确理解 T_{FH} 细胞的分化对于合理设计疫苗具有重要意义. 本文就调控 T_{FH} 细胞分化的主要因子作一综述.

1 T_{FH} 细胞的分化模式

之前人们普遍认为 T_{FH} 和 Th1/Th2/Th17 细胞的分化方式相似, 即初始 CD4⁺T 细胞受单个细胞因子(IL-6 或 IL-21)刺激后分化成 T_{FH} 细胞^[3]; 另一种“B 细胞依赖的 T_{FH} 细胞分化模式^[4]”指出 T_{FH} 细胞是独特的

CD4⁺T 细胞亚群, 它的分化并非依赖于 Th1/Th2/Th17 细胞, 而是和 B 细胞紧密关联; 而 Zaretsky 等人^[5]提出的“次级分化模式”则认为 T_{FH} 细胞是 CD4⁺T 细胞经历了 Th1/Th2/Th17 阶段后的一种表型状态, 他们指出 T_{FH} 细胞是依赖于 Th1/Th2/Th17 细胞的, 所以它并非一个独立的细胞亚群; 最近, Crotty 等人^[6]又提出 T_{FH} 细胞的综合分化模式, 即 T_{FH} 细胞的分化分为初始、维持和极化 3 个阶段, 初始期受 DC, ICOS, IL-6/IL-21 和 T 细胞抗原识别受体(T cell antigen receptor, TCR)的作用; 维持期离不开 B 细胞和 ICOSL 的辅助; 在极化期, SAP 蛋白和 B 细胞发挥了重要作用.

2 参与 T_{FH} 细胞分化的重要分子

首先, 位于淋巴滤泡的树突状细胞(follicle dendritic cells, FDCs)表面抗原肽-MHC 分子复合物(p-MHC)与初始 CD4⁺TCR 高亲和力结合, 启动 T_{FH} 细胞分化的第一信号, 共刺激分子间的相互识别是启动其分化的第二信号^[4], FDC 与 CD4⁺T 细胞高亲和力结合使得第二信号作用时间延长, 将导致 T_{FH} 分化多于非 T_{FH} 分化. 随之, 淋巴滤泡产生的趋化因子 CXCL13 与 T_{FH} 细胞表面 CXCR5 作用, 募集 T_{FH} 细胞经 T-B

引用格式: 陈侃, 李志刚, 潘兰兰, 等. T_{FH} 细胞调控因子研究进展. 科学通报, 2013, 58: 901-906

Chen K, Li Z G, Pan L L, et al. Introduction to T_{FH} cell regulatory factors (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 901-906, doi: 10.1360/972011-2461

细胞交界处迁移至淋巴滤泡,从而发挥辅助 B 细胞增殖、分化,形成生发中心及进行抗原受体重新编辑、抗体亲和力成熟、抗体类别转换和生成记忆性 B 细胞等作用.

T_{FH} 细胞分化过程受到一些关键因子的调控,包括众多的转录因子、细胞表面受体、细胞因子等(图 1).

2.1 转录因子 Bcl-6/Blimp-1

Bcl-6(*B cell CLL/lymphoma 6*)基因编码的 POZ/ 锌指蛋白是一个转录抑制因子,分子量为 92~98 kD,高表达于 GC 中 B 细胞和 T_{FH} 细胞^[7],是调节 T_{FH} 细胞分化及维系其功能的关键因素,*Bcl-6*^{-/-} $CD4^+$ T 细胞在体内不能分化为 T_{FH} 细胞^[8],*Bcl-6*^{-/-} 小鼠由于不能形成 GC,对 T 细胞依赖性抗原的抗体应答受损,抗体亲和力成熟也发生障碍^[9,10].在 B 细胞存在的条件下异位表达 *Bcl-6* 基因可促进 T_{FH} 细胞增殖^[11],由此证明 T-B 细胞间相互作用是诱导/维持 *Bcl-6* 基因发挥调控 T_{FH} 细胞分化的重要因素.转录因子 Blimp-1(*B lymphocyte induced maturation protein 1*, Blimp-1)是由 *prdm1* 基因编码的分子量为 98 kD 的蛋白质,含有 5 个锌指结构,是成熟 B 细胞分化为浆细胞的主要调节因子. Johnston 等人^[11]的实验表明

Blimp-1 是 T_{FH} 细胞中表达量最低的转录因子,表达生理水平 Blimp-1 的 $CD4^+$ T 细胞向 T_{FH} 细胞分化的能力严重受损.

Blimp-1 和 Bcl-6 是一对相互拮抗的转录调节因子, T_{FH} 细胞高表达 Bcl-6,而其他的非 $T_{FH}CD4^+$ T 细胞高表达 Blimp-1,这两者间的抗衡决定了 T_{FH} 细胞的分化方向. T_{FH} 细胞的综合分化模式^[6]指出初始 $CD4^+$ T 细胞受 DC 刺激后成为早期 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞,如果它们遭遇 B 细胞,则受后者诱导高表达 Bcl-6 并分化为 T_{FH} 细胞,否则最后将极化为高表达 Blimp-1 的效应 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞.虽然 Bcl-6 表达和 T_{FH} 细胞之间的关系已经得到证实^[8,11],但它调控 T_{FH} 细胞分化的机制还有待阐明,有文献认为和 TCR-抗原肽-MHCII 分子复合物高亲和力结合相关^[12],也有文章报道在 T_{FH} 细胞分化过程中,Bcl-6 蛋白表达水平与 CXCR5 的表达水平密切相关^[13],这为我们研究 T_{FH} 细胞分化提供了新的思路.

2.2 ICOS/PI3K 信号通路

共刺激分子 ICOS(inducible co-stimulator, ICOS)是 CD28 家族成员,表达于活化 T 细胞表面,因此其信号主要产生在效应 T 细胞阶段^[14].在 T_{FH} 细胞中高

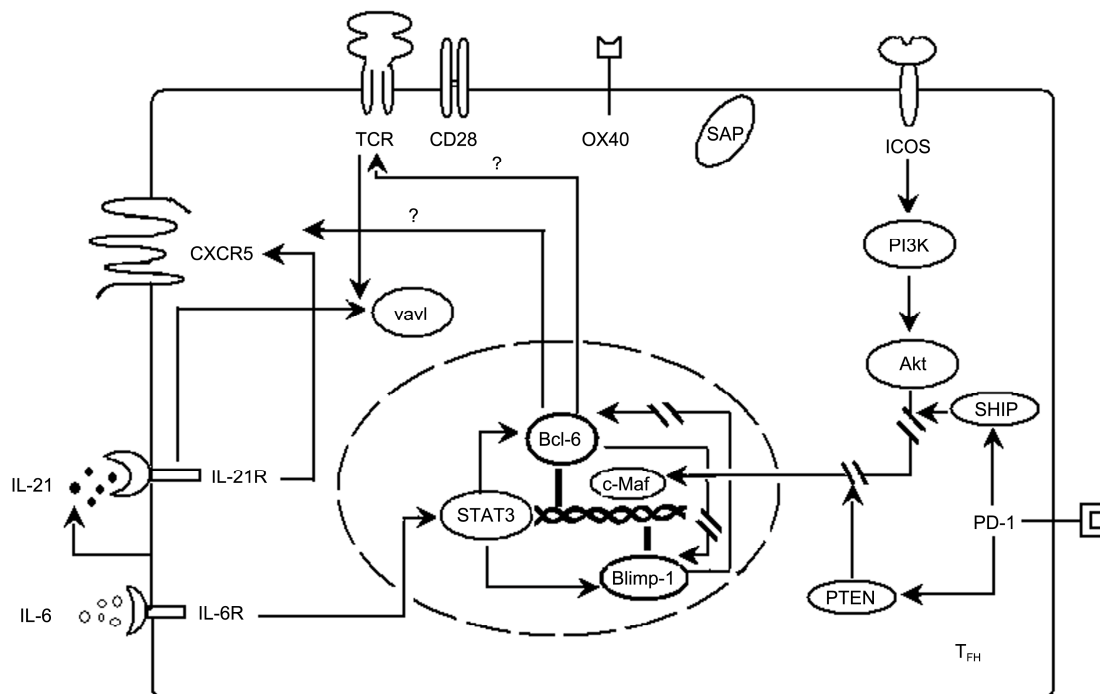


图 1 调节 T_{FH} 细胞分化的重要分子

表达的 ICOS 是通过与 B 细胞上的 ICOS 配体(ICOS ligand, ICOSL)相互识别活化而发挥作用的. Vinuesa 等人^[15]建立的 *Sanroque* 小鼠由于体内 *Roquin* 基因突变(M199R), 而不能发挥抑制 ICOS 的作用, 从而使活化 T 细胞的 ICOS 表达量增加, 最终导致 T_{FH} 细胞数目增多; 相反, 体内基因删除或抗体抑制使 ICOS 缺陷, 则导致人和小鼠体内 T_{FH} 细胞减少^[16], 有研究表明 ICOS 可能是通过 PI3K 信号通路而间接调节 T_{FH} 细胞的^[17].

IA 型磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)是由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成的异源二聚体, 它具有类脂激酶和蛋白激酶的双重活性, 活化后产生的第二信使 PIP3 可磷酸化 Akt(protein kinase B, PKB, 蛋白激酶 B), 从而作用于下游靶蛋白, PI3K/Akt 信号通路可被类磷脂酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN)和磷酸化酶(SH-2 containing inositol 5-phosphatase, SHIP)负调节. Rolf 等人^[7]通过删除 PI3K 催化亚基 p110 δ 的编码基因建立小鼠模型, 发现它们体内缺乏 T_{FH} 细胞, 而删除 PTEN 的编码基因则会导致 T_{FH} 细胞大量增殖. Gigoux 等人^[17]的实验表明 ICOS 胞质尾部 *Tyr181* 发生突变的小鼠 PI3K 表达明显降低, 且 T_{FH} 细胞数大量减少, 此外, *ICO-STyr181* 突变的 T 细胞群受刺激后产生 IL-21 和 IL-4 的能力显著降低. 以上证据均表明 ICOS 活化后通过 PI3K 途径产生高水平的 PIP3 是 T_{FH} 细胞形成和维持的重要原因.

此外, 其他的共刺激分子, 如 OX40 和 CXCR5 也可通过 PI3K 途径在 T_{FH} 细胞分化过程中发挥重要作用^[18,19]. 与之相反, 在 T_{FH} 细胞中高表达的程序性死亡分子-1(programmed death-1, PD-1)则可抑制 PI3K 活性^[20], 其机制可能与 PTEN 表达增多及 SHIP 招募相关^[21], PD-1 的这种负向调节可防止体内生成过多的 T_{FH} 细胞.

2.3 SAP 蛋白

信号淋巴细胞激活分子相关蛋白(signaling lymphocyte-activation molecule associated protein, SLAM associated protein, SAP 蛋白)是由 *SH2D1A* 基因编码的小分子蛋白, 通过其 SH2 结构域与受体分子 SLAM 家族成员结合. SLAM 作为调节 T/B 细胞活化的受体蛋白, 在 T-B 细胞相互作用过程中起着关键

作用. SAP 蛋白的 SH2 区能与 Src 家族激酶 Fyn(一种细胞质内 Src-相关蛋白酪氨酸激酶)的 SH3 区结合, 从而将 Fyn 招募到 SLAM 家族受体上, 并由此介导 SLAM 受体的下游通路, 最终导致 T 细胞活化. 有研究表明 *SAP*^{-/-} T 细胞虽然可与 DC 相互作用, 但与 GC 中 B 细胞的作用时间缩短, 而且迁移和定居到 GC 的倾向降低^[22], 同时有实验证明 *SAP* 基因敲除小鼠发生 *Roquin* 基因突变后, 产生 T_{FH} 细胞数量明显减少且功能受损^[23], 研究者据此推测 SAP 蛋白可能通过延长滤泡中 T-B 细胞作用时间而在 T_{FH} 细胞分化过程中发挥着重要作用.

虽然目前尚不明确 SAP 蛋白促进 T_{FH} 细胞分化的机制是否与其下游信号通路相关, 但已有报道^[24]证明 SLAM 家族成员 CD84 和 Ly108 在 T-B 细胞相互作用过程中起到了关键作用, 且当 *SAP* 缺陷小鼠的 TCR 复合物受刺激后, 表现为 PI3K 活化受损和 Vav1 完全磷酸化^[25], 研究者据此推测 Ly108 信号可能是通过 Vav1 通路传导的, 从而在 T_{FH} 细胞分化过程中将 SAP 蛋白和 Vav 途径联系起来.

2.4 细胞因子 IL-6 和 IL-21

活化的 FDC 可分泌细胞因子 IL-6, 其聚集区域为淋巴滤泡的明区, 而 GC 中 T_{FH} 细胞也多集中于该区域, T_{FH} 细胞可表达 IL-6 受体, 通过 IL-6 与其受体结合, 可使 GC 中 T_{FH} 细胞最大化表达 Bcl-6 分子^[6], 而 *IL-6*^{-/-} 小鼠 GC 中多含有正常数量的 T_{FH} 细胞^[26], 这是因为细胞因子 IL-21 具有自分泌作用, 当体内缺乏 IL-6 时, IL-21 可提供必要的 T_{FH} 细胞分化信号.

T_{FH} 细胞分泌的细胞因子 IL-21 是其执行效应功能的主要因子, 因此 IL-21 又被称为 T_{FH} 表达的辅助性细胞因子(T_{FH} expressed helper cytokine), IL-21 通过与 GC 中 B 细胞表面 IL-21 受体(IL-21 receptor, IL-21R)结合而发挥作用, 是目前所知的最重要的促浆细胞分化的细胞因子^[27,28]. 同时, T_{FH} 细胞自身也可表达 IL-21R, 因此 IL-21 可通过自分泌作用影响 T_{FH} 细胞分化, 促进其表达 CXCR5, 从而迁移到淋巴滤泡和生发中心, 然而 *IL-21*^{-/-} 和 *IL-21R*^{-/-} 缺陷小鼠体内 T_{FH} 细胞并无明显变化. Poholek 等人^[26]的实验表明, 仅仅缺少 IL-6 或 IL-21 并不影响 T_{FH} 细胞的分化, 同时缺乏这两种因子(*IL-21*^{-/-}+mAbIL-6)则会导致 T_{FH} 细胞数量大幅下降, 这暗示细胞因子 IL-6 和 IL-21 在促进 T_{FH} 细胞分化这一功能上具有重叠性.

2.5 Vav1 分子

Vav 蛋白家族由 Vav1, Vav2 和 Vav3 组成, 其中 Vav1 分子是一种 95 kD 的蛋白, 表达于人体血源细胞^[27]. 激活成熟 T 细胞表面的 TCR 可导致 Vav1 及其下游信号通路迅速活化, 包括钙流、细胞外信号调节酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)、细胞核转录因子(nuclear factor kappa B, NFκB)、淋巴细胞功能相关抗原-1(lymphocyte function associated antigen-1; LFA-1)等, 还会引起 TCR 簇集和 T 细胞极化. 当 TCR 被激活后, Vav1 发生快速的酪氨酸磷酸化, 作为鸟苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEF)而发挥作用. Vav1 分子不但对于 T 淋巴细胞成熟过程中的阳/阴性选择具有重要作用, 而且对于外周血淋巴细胞的信号转导也不可或缺. 体内实验表明 Vav1 缺陷小鼠的 T 细胞活化出现明显异常, 而且对于 TCR 依赖性抗原引起的免疫应答不发生抗体类别转换, 进一步研究表明这是由于辅助性 T 细胞缺陷所致^[28], 体外活化 Vav1^{-/-} T 细胞时, c-Maf 表达和 IL-4 生成受损, 而这两者对于 Th2 和 T_{FH} 细胞都很重要^[29], IL-21 可诱导 CD4⁺ T 细胞的 Vav1 磷酸化, 从而增强 TCR 信号强度, 以促进 T_{FH} 细胞分化^[30].

目前关于 Vav1 的许多功能及其机制仍尚待阐述, 如 Vav1 是否在辅助性 T 细胞向 Th1 和 Th2 细胞的分化过程中起到了重要作用, 是否参与 TCR 依赖的 T 细胞的生存等, 但可以肯定的是, 在 GC 微环境中, Vav1 分子是 T_{FH} 细胞特异性信号网络中的重要成员.

2.6 其他调节 T_{FH} 细胞分化的因子

此外, 还有一些因子参与了 T_{FH} 细胞分化过程, 如 c-Maf, STAT3 和 Batf 等. 信号转导与转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3,

STAT3)与 Bcl-6 之间存在着复杂的调节关系, STAT3 既可诱导 CD4⁺ T 细胞表达 Bcl-6, 又能诱导其表达 Blimp-1, 而后两者又相互拮抗. 曾经有报道称 CD4-TCreSTAT3^{fl/fl} 小鼠缺失 T_{FH} 细胞^[31], 但也有实验证明, STAT3 缺陷对 CXCR5⁺CD4⁺ T 细胞并无影响^[32], 因此这种缺失可能与 CD4⁺ T 细胞失活相关. c-Maf 是由 *c-maf* 基因编码的碱性亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)转录因子超家族中的成员, 可特异性调节 IL-4 和 IL-21 表达, *c-Maf*^{-/-} 嵌合鼠体内 T_{FH} 细胞分化发生障碍^[33], 在缺乏外源性细胞因子的情况下, 正常表达量的 c-Maf 即可驱使活化 CD4⁺ T 细胞表达 IL-21^[34]. 此外, 碱性亮氨酸拉链转录因子 ATF 样分子(basic leucine zipper transcription factor ATF-like, Batf)和干扰素调节因子 4(interferon regulatory factor 4, IRF4)在 T_{FH} 细胞分化过程中也发挥了一定作用, 但其机制不明.

3 展望

作为一个新的 T 细胞亚群, 研究者目前已了解 T_{FH} 细胞的部分特性, 如 Bcl-6 是调节其分化的关键因子, 可产生细胞因子 IL-21 以辅助 B 细胞进行体液免疫应答等. 然而对于 T_{FH} 细胞的分化机制及功能等问题尚待进一步深入研究. 例如, 已发现某些 T_{FH} 细胞可分别分泌 IL-4 或 IFN-γ^[35,36], 最近也有文献^[37]正式提出了 T_{FR} 细胞的概念, T_{FR} 细胞既具有 T_{FH} 的特征, 如表达 Bcl-6, 同时又呈 Foxp3(forkhead box P3)阳性表达; T_{FH} 与 Th17 的关系也有待进一步阐明; 此外, 肝脏免疫学^[38]的兴起也使研究者开始关注 T_{FH} 细胞与肝脏疾病的致病机理间的关系. 相信在不久的将来, 我们能够通过有效抑制 T_{FH} 的调控分子来治疗人类自身免疫性疾病, 并且能够在疫苗免疫后增强 T_{FH} 分化以扩大体液免疫反应.

参考文献

- 1 Yusuf I, Kageyama R, Monticelli L, et al. Germinal center T follicular helper cell IL-4 production is dependent on signaling lymphocytic activation molecule receptor (CD150). *J Immunol*, 2010, 185: 190–202
- 2 金伯泉. T-B 细胞协作研究的重大突破——滤泡辅助性 T 细胞的发现, 一个全新的 CD4⁺效应 T 细胞亚群. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25: 1–5
- 3 King C. New insights into the differentiation and function of T follicular helper cells. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 757–766
- 4 Crotty S, Johnston R J, Schoenberger S P. Effectors and memories: Bcl-6 and Blimp-1 in T and B lymphocyte differentiation. *Nat Immunol*, 2010, 11: 114–120
- 5 Zaretsky A G, Taylor J J, King I L, et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens. *J Exp Med*, 2009, 206: 991–999

- 6 Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 621–633
- 7 Rolf J, Bell S E, Kovesdi D, et al. Phosphoinositide 3-kinase activity in T cells regulates the magnitude of the germinal center reaction. *J Immunol*, 2010, 185: 4042–4052
- 8 Yu D, Rao S, Tsai L M, et al. The transcriptional repressor Bcl-6 directs T follicular helper cell lineage commitment. *Immunity*, 2009, 31: 457–468
- 9 Dent A L, Shafer A L, Yu X, et al. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science*, 1997, 276: 589–592
- 10 Ye B H, Cattoretti G, Shen Q, et al. The BCL-6 proto-oncogene controls germinal-centre formation and Th2-type inflammation. *Nat Genet*, 1997, 16: 161–170
- 11 Johnston R J, Poholek A C, Ditoro D, et al. Bcl6 and Blimp-1 are reciprocal and antagonistic regulators of T follicular helper cell differentiation. *Science*, 2009, 325: 1006–1010
- 12 Ma C S, Suryani S, Avery D T, et al. Early commitment of naive human CD4⁺ T cells to the T follicular helper (TFH) cell lineage is induced by IL-12. *Immunol Cell Biol*, 87: 590–600
- 13 Rolf J, Fairfax K, Turner M. Signaling pathways in T follicular helper cells. *J Immunol*, 2010, 184: 6563–6568
- 14 McAdam A J, Greenwald R J, Levin M A, et al. ICOS is critical for CD40-mediated antibody class switching. *Nature*, 2001, 409: 102–105
- 15 Vinuesa C G, Cook M C, Angelucci C, et al. A RING—type ubiquitin ligase family member required to repress follicular helper T cells and autoimmunity. *Nature*, 2005, 435: 452–458
- 16 Bossaller L, Burger J, Draeger R, et al. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5⁺CD4 germinal center Th cells. *J Immunol*, 2006, 177: 4927–4932
- 17 Gigoux M, Shang J, Pak Y, et al. Inducible costimulator promotes helper T-cell differentiation through phosphoinositide 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 20371–20376
- 18 Song J, Salek-Ardakani S, Rogers P R, et al. The costimulation-regulated duration of PKB activation controls T cell longevity. *Nat Immunol*, 2004, 5: 150–158
- 19 Flynn S, Toellner K M, Raykundalia C, et al. CD4 T cell cytokine differentiation: The B cell activation molecule, OX40 ligand, instructs CD4 T cells to express interleukin 4 and upregulates expression of the chemokine receptor, Blnr-1. *J Exp Med*, 188: 297–304
- 20 Haynes N M, Allen C D, Lesley R, et al. Role of CXCR5 and CCR7 in follicular Th cell positioning and appearance of a programmed cell death gene-1^{high} germinal center-associated subpopulation. *J Immunol*, 2007, 179: 5099–5108
- 21 Chemnitz J M, Parry R V, Nichols K E, et al. SHP-1 and SHP-2 associate with immunoreceptor tyrosine-based switch motif of programmed death 1 upon primary human T cell stimulation, but only receptor ligation prevents T cell activation. *J Immunol*, 2004, 173: 945–954
- 22 Qi H, Cannons J L, Klauschen F, et al. SAP-controlled T-B cell interactions underlie germinal centre formation. *Nature*, 2008, 455: 764–769
- 23 Linterman M A, Rigby R J, Wong R K, et al. Follicular helper T cells are required for systemic autoimmunity. *J Exp Med*, 2009, 206: 561–576
- 24 Cannons J L, Qi H, Lu K T, et al. Optimal germinal center responses require a multistage T cell: B cell adhesion process involving integrins, SLAM-associated protein, and CD84. *Immunity*, 2010, 32: 253–265
- 25 Cannons J L, Yu L J, Hill B, et al. SAP regulates TH2 differentiation and PKC-theta-mediated activation of NF-kappaB1. *Immunity*, 2004, 21: 693–706
- 26 Poholek A C, Craft J. Competing for help: New insights into the function of follicular helper T cells. *Immunol Cell Bio*, 2009, 87: 438–439
- 27 Bryant V L, Ma C S, Avery D T, et al. Cytokine-mediated regulation of human B cell differentiation into Ig-secreting cells: Predominant role of IL-21 produced by CXCR5⁺ T follicular helper cells. *J Immunol*, 2007, 179: 8180–8190
- 28 Gulbranson-Judge A, Tybulewicz V L, Walters A E, et al. Defective immunoglobulin class switching in Vav-deficient mice is attributable to compromised T cell help. *Eur J Immunol*, 1999, 29: 477–487
- 29 Tanaka Y, So T, Lebedeva S, et al. Impaired IL-4 and c-Maf expression and enhanced Th1-cell development in Vav1-deficient mice. *Blood*, 2005, 106: 1286–1295
- 30 Vogelzang A, McGuire H M, Yu D, et al. A fundamental role for interleukin-21 in the generation of T follicular helper cells. *Immunity*, 2008, 29: 127–137
- 31 Nurieva R I, Chung Y, Hwang D, et al. Generation of T follicular helper cells is mediated by interleukin-21 but independent of T helper 1, 2, or 17 cell lineages. *Immunity*, 2008, 29: 138–149
- 32 Eddahri F, Denanglaire S, Bureau F, et al. Interleukin-6/STAT3 signaling regulates the ability of naive T cells to acquire B-cell help capacities. *Blood*, 2009, 113: 2426–2433

- 33 Bauquet A T, Jin H, Paterson A M, et al. The costimulatory molecule ICOS regulates the expression of c-Maf and IL-21 in the development of follicular T helper cells and TH-17 cells. *Nat Immunol*, 2009, 10: 167–175
 - 34 Hiramatsu Y, Suto A, Kashiwakuma D, et al. C-Maf activates the promoter and enhancer of the *IL-21* gene, and TGF-beta inhibits C-Maf-induced IL-21 production in CD4⁺ T cells. *J Leukoc Biol*, 2010, 87: 703–712
 - 35 Bluestone J A, Mackay C R, O'Shea J J, et al. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 811–816
 - 36 O'Shea J J, Paul W E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science*, 2010, 327: 1098–1102
 - 37 Chung Y, Tanaka S, Chu F, et al. Follicular regulator T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions. *Nat Med*, 2011, 17: 983–988
 - 38 田志刚. 介导肝脏损伤与再生的天然免疫识别机制. *科学通报*, 2009, 54: 1023–1027
-

Introduction to T_{FH} cell regulatory factors

CHEN Kan¹, LI ZhiGang², PAN LanLan¹ & QIU MengYun¹

¹*School of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China;*

²*School of Mechanical and Automation, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China*

Follicular helper T cells (T_{FH} cell) are a new member of the CD4⁺ T cell family. They are a key factor in the process of germinal center (GC) formation and maintenance, but also have a significant role in supporting GC B cells differentiate into plasma cells. Recent studies have confirmed that Bcl-6 is an important regulatory molecule for T_{FH} cell differentiation, and by secreting cytokines such as IL-21 they can promote the differentiation of follicular B cells. This article will review the regulatory factors and mechanisms involved in the course of T_{FH} cell differentiation.

T_{FH} cell, CD4⁺ T cell, regulatory factor

doi: 10.1360/972011-2461