

$\gamma\delta$ T 细胞的专职性抗原递呈作用

胡朝英 张冬青*

(上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要 $\gamma\delta$ T 细胞根据其 T 细胞抗原受体(TCR) γ 、 δ 链的不同组合可分为多个亚型, 由于其亚型的异质性而呈现了不同的生物学特性。最初人们对 $\gamma\delta$ T 细胞的认知只限于其在固有免疫中的作用, 然而自上个世纪八、九十年代, 越来越多的研究发现 $\gamma\delta$ T 细胞在适应性免疫中也扮演着重要的角色。近年来, $\gamma\delta$ T 细胞具有的专职性抗原递呈细胞的特性——不仅大量表达专职性抗原递呈细胞的表型分子, 而且能够诱导初始 $\alpha\beta$ T 细胞的增殖、分化, 并辅助 B 细胞的免疫应答——已成为人们研究的热点。此外, $\gamma\delta$ T 细胞通过分泌 IL-17、IFN- γ 等细胞因子在感染免疫、自身免疫和肿瘤免疫中的重要作用也再次受到关注。

关键词 $\gamma\delta$ T 细胞; 固有免疫; 适应性免疫; APC; 免疫调节

人类 $\gamma\delta$ T 细胞的 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)由 γ 和 δ 链组成, 根据 δ 链的亚型可分为两大亚群: 与不同的 γ 链相配对的 V δ 1 亚群和以 V γ 9V δ 2 T 细胞为主的 V δ 2 亚群^[1]。目前对于 $\gamma\delta$ T 细胞的定义, 有“第一道防线”, “调节细胞”或“先天性和适应性免疫应答之间的桥梁”等, 但都只是描述了其复杂行为的某一层面^[2]。事实上, 在胸腺和外周组织中, $\gamma\delta$ T 细胞的发育受其他白细胞的影响, 形成了一个完整的淋巴细胞系统, 它对健康组织、免疫细胞, 病原体持续感染的组织以及宿主对病原体的免疫应答都有很多直接或间接的影响。本文着重介绍 $\gamma\delta$ T 细胞在固有免疫应答中发挥作用机制的最新研究进展, 同时更关注了其在适应性免疫应答阶段可能扮演的专职性抗原递呈细胞的角色(活化后大量表达递呈抗原所需的 HLA-II 类分子、共刺激分子、黏附分子, 能够显著刺激初始 $\alpha\beta$ T 细胞的增殖和分化, 并辅助 B 细胞的扩增、分化和抗体的产生), 以及 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫调节作用。

1 $\gamma\delta$ T 细胞亚群分化及其分布

$\gamma\delta$ T 细胞 TCR γ 、 δ 链的基因片段组成和 $\alpha\beta$ T 细胞 TCR 的 α 、 β 链相同, δ 链基因由 V (可变区)、D (差异区)、J (铰链区)和 C (稳定区) 四个片段连接而成, γ 链基因只有 VJC 的结合, 但是 γ 链和 δ 链高变区胚系基因片段库明显少于 α 链和 β 链^[3]。V γ I 家族包括 V γ 2、V γ 3、V γ 4、V γ 5、V γ 8 链, V γ II 家族包括 V γ 9 链, V δ 链常见的有 δ 1、 δ 2 两种; 虽然 γ 、 δ 位点的 V 区多样性不及 α 和 β , 但由于 N 区核

苷酸的插入、连接的多样性等使 TCR $\gamma\delta$ 存在甚至超过 TCR $\alpha\beta$ 多样性的潜能^[4-6]。且值得注意的是, $\gamma\delta$ T 细胞 TCR γ 、 δ 链的基因重组和匹配是高度协调的, V γ 链不能任意取用, V γ 9 与 C γ 1 连接并几乎总与含 V δ 2 的 δ 链组成 TCR 二聚体, 而 V γ 5、V γ 8 等则与 C γ 2 重组并与含 V δ 1 的 δ 链组成二聚体^[4]。实验证明, 不同的组合对于 $\gamma\delta$ T 细胞的组织定位、抗原识别和其免疫功能的发挥起着决定性的作用, 但其调节不同组合的机制尚不清楚^[7]。例如, 健康人外周血中 $\gamma\delta$ T 细胞 V γ 9 链总是和 V δ 2 链一起表达(大多数健康人的 V γ 9V δ 2 T 细胞占外周血 $\gamma\delta$ T 细胞的 50%~95%); 但在小肠和皮肤, 则是 V δ 1 和多种 V γ 链的组合。对 $\gamma\delta$ T 细胞发育过程的研究表明: 新生儿的 V γ 9V δ 2 T 细胞很少, 从孩童时期开始增多; 出生之前 V γ 9 和 V γ 8 基因片段倾向于与 V δ 2 相连, 主要是在胚肝和胸腺; 出生后发生基因的转换, V δ 1 亚群形成, 包括 V δ 1 与 V γ 2、V γ 3、V γ 4、V γ 5 及 V γ 8 的整合(一般发生在出生后 4~6 个月); 出生后一年, V γ 9V δ 2 亚群扩展到外周血且表达逐步增多, 甚至达到外周血 $\gamma\delta$ T 细胞的 90%, 成熟的 V γ 9V δ 2 T 细胞可分为四个亚型: 幼稚型 CD45RA⁺CD27⁺(Tnaive)、中央记忆型 CD45RA⁻CD27⁺(TCM)、效应记忆型 CD45RA⁻CD27⁻(TEM)、终末分化型 CD45RA⁺CD27⁻(TEMRA)^[4,8,9]。V δ 2 亚

收稿日期: 2008-10-13 接受日期: 2009-03-10

国家自然科学基金(No.30471593, No.30670939)、上海市领先学科项目(T0206)、上海市科委重点项目(07JC14033)和上海市免疫学研究所项目(08-A04)资助

* 通讯作者。Tel: 021-64453049, Fax: 021-64453049, E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn

群倾向于定位在外周血和扁桃体(在外周血淋巴细胞中占0.5%~10%),而V δ 1亚群主要出现在黏膜和皮下组织中(如皮肤、小肠、肺、生殖器官等,在人小肠和大肠IEL中占10%~37%不等),这种分布模式提示 $\gamma\delta$ T细胞在黏膜免疫中起重要作用。

2 $\gamma\delta$ T细胞在固有免疫中的作用

$\gamma\delta$ T细胞TCR的 γ 链和 δ 链可与CD3形成TCR $\gamma\delta$ /CD3复合物。分布在不同黏膜组织中的 $\gamma\delta$ T细胞可以表达不同的TCR $\gamma\delta$ 以识别不同性质的抗原,而在同一黏膜组织中 $\gamma\delta$ T细胞只表达一种相同的TCR $\gamma\delta$,因而具有相同的抗原识别特异性。由此可见, $\gamma\delta$ T细胞作为参与固有免疫的淋巴细胞,缺乏抗原受体多样性,只能识别多种病原体的共同抗原成分。上皮内的 $\gamma\delta$ T细胞由于TCR识别抗原的多样性极为有限,且一般不参与淋巴细胞再循环,故主要在局部抗感染和维护上皮完整性中发挥作用。

$\gamma\delta$ T细胞的抗原识别不同于 $\alpha\beta$ T细胞,大多数细胞表面没有CD4/CD8,不能识别pMHC复合物,而是通过特定的受体识别微生物的磷酸化代谢产物、脂质抗原等一些非常见的抗原配体^[4,6,7,10]。陈勇等^[11]研究发现 $\gamma\delta$ T细胞通过其表面的TCR $\gamma\delta$ 可直接结合Mtb-Ag(结核杆菌低分子多肽抗原),从而诱导 $\gamma\delta$ T细胞表面的TCR $\gamma\delta$ 产生功能性聚集化。在某些应激情况下, $\gamma\delta$ T细胞还能识别一些自身配体——CD1、MIC-A/B、F1-ATPase等,如:F1-ATPase是一种线粒体蛋白,可以表达在肿瘤细胞表面,在载脂蛋白A-1的协助下,通过分子间的直接接触促进 $\gamma\delta$ T细胞TCR对肿瘤细胞的识别,从而发挥自身防御的作用^[2,3]。

已经有大量的研究证实 $\gamma\delta$ T细胞表面表达清道夫受体(SR)、Toll样受体(TLR)和NK细胞受体。其中最重要的是TLR,越来越多的人认为TLR是固有免疫应答的重要的调节器^[12]。TLR是一类特异性地感应病原体相关分子模式的模式识别受体,通过激活转录因子,主要是NF- κ B、AP-1和IRF^[13],引起细胞因子的大量产生,进而促发即刻免疫应答。一部分TLR识别肽聚糖(TLR2)、脂多糖(TLR4)、脂肽(TLR1、TLR2、TLR6)、鞭毛素(TLR5)等细菌胞壁成分,另一部分识别病原体的核酸成分,如:双链RNA(TLR3)、单链RNA(TLR7、TLR8)、非甲基化寡核苷酸CpG DNA(TLR9)^[12]。Beetz等人^[4]发现新鲜分离的健康志愿者外周血 $\gamma\delta$ T细胞上,都有TLR1~TLR10表达,但TLR1、TLR2、TLR3的表

达明显多于其他几类TLR。曾有报道说TLR3的配体poly(I:C)能够活化 $\gamma\delta$ T细胞^[14]。Beetz的研究团队在随后的工作中证明了这一点^[4],并发现高度纯化的 $\gamma\delta$ T细胞TLR3的表达量明显高于 $\alpha\beta$ T细胞,而且在 $\gamma\delta$ T细胞内发现了TLR3,因此他们认为 $\gamma\delta$ T细胞可能在没有抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC)存在的条件下直接对TLR3配体产生应答。后续研究发现,TLR3确实功能性地表达在人 $\gamma\delta$ T细胞上,同时给活化的 $\gamma\delta$ T细胞提供一个共刺激信号;TLR2的配体Pam3CSK4和TLR5的配体鞭毛素也有同样的作用,TLR2和TLR5也可能呈功能性地表达。因而认为, $\gamma\delta$ T细胞主要是通过TLR直接识别TLR配体在固有免疫中发挥作用,TLR介导的信号也可能进一步在适应性免疫应答的起始阶段发挥辅助性作用^[4]。

3 $\gamma\delta$ T细胞的专职性抗原递呈作用

专职性抗原递呈细胞的特征包括表达抗原递呈分子、共刺激分子和黏附分子,摄取、加工、递呈抗原给 $\alpha\beta$ T细胞并诱导初始 $\alpha\beta$ T细胞产生应答以及协助B细胞应答。

3.1 $\gamma\delta$ T细胞呈现专职性抗原递呈细胞的表型特征

专职性抗原递呈细胞,如树突状细胞(DCs),在外周摄取抗原,在其表面趋化因子受体CCR7的引导下,通过识别CCL19和CCL21(CCL19主要表达在高内皮小静脉和输入淋巴管,CCL21表达在淋巴结内)^[15,16]进入淋巴结,然后将加工过的抗原通过HLA-II类分子递呈给 $\alpha\beta$ T细胞,与此同时DCs表面大量表达CD80/86、CD40、CD54等共刺激分子和黏附分子。国内外研究外周血V γ 9V δ 2 T细胞的学者都发现,静止的V γ 9V δ 2 T细胞几乎不表达(或低表达)CCR7、HLA-DR、CD80/86、CD40、CD54等分子,但是IPP、HMB-PP等微生物代谢产物刺激后的V γ 9V δ 2 T细胞表面的CCR7表达迅速增多,而且HLA-DR、共刺激分子和黏附分子的表达量也都达到甚至超过了DCs的水平^[16-19]。不同的是,V γ 9V δ 2 T细胞活化后细胞表面HLA-DR的表达量与总量的增多相当,而DCs活化后只是细胞表面的表达量增多,总量没有明显变化;由此可见V γ 9V δ 2 T细胞表面表达的HLA-DR是活化后重新合成的,而DCs表面增多的HLA-DR是在其成熟过程中由胞内转移到了胞膜上。除此之外,V γ 9V δ 2 T细胞的形态也会发生变化,出现似变形虫的细胞外延,类似于DCs的伪足^[18]。

但是,在同样的条件下,给予 $\alpha\beta$ T细胞和单核细胞相同的处理, $\alpha\beta$ T细胞却没有出现和 $\gamma\delta$ T细胞同样的变化。由此可见, $\gamma\delta$ T细胞具备从外周迁移到淋巴结、递呈抗原分子,刺激 $\alpha\beta$ T细胞活化的潜能^[18,19]。

3.2 活化的 $\gamma\delta$ T细胞诱导初始 $\alpha\beta$ T细胞的增殖和分化

既然活化的 $\gamma\delta$ T细胞具备了APC样的表型特征,那么其就可能发挥APC样的作用。混合淋巴细胞培养证实IPP刺激活化的 $\gamma\delta$ T细胞能够诱导初始 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞对多种异种抗原的应答,其效果可以与LPS诱导成熟的DCs相媲美,但超抗原刺激过的 $\alpha\beta$ T细胞就没有表现出APC样的作用。Brandes等^[18]在实验中选择了TSST-1(一种超抗原),它不需要像一般的抗原那样的摄取加工过程,就可以直接结合到APCs表面的MHC-II类分子上,而且可以特异性的识别 $V\beta 2$ $CD3^+$ T细胞,这样就可以很容易地检测到效应性T细胞^[20]。结果发现随着TSST-1浓度(0.01~1 000 ng/ml)的升高, $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞增殖的程度也不断提高;而且 $\gamma\delta$ T细胞与 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞在不同比例时, $\alpha\beta$ T细胞呈现不同的增殖程度和分化趋势:比例越高,增殖越强;比例较低时, $\alpha\beta$ T细胞趋向Th2分化(IL-4的产生明显增多),比例高时趋向Th1分化(IFN- γ 产生明显增多)^[18]。Holoshitz等^[21]认为外来抗原(细菌、病毒、寄生虫等)就是通过抗原的分子模拟激活 $\gamma\delta$ T细胞并不断刺激其增殖,进而活化 $\alpha\beta$ T细胞,最终导致了类风湿性关节炎的发生。

与LPS诱导成熟的DCs一样,IPP刺激后的 $\gamma\delta$ T细胞也能够诱导初始 $CD8^+$ $\alpha\beta$ T细胞应答,且同样的APC/效应细胞比例, $\gamma\delta$ T细胞的作用效果更显著。 $CD8^+$ $\alpha\beta$ T细胞的增殖也像 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞一样,随着 $\gamma\delta$ T细胞: $CD8^+$ $\alpha\beta$ T细胞比值(1:10 000~1:1)的增高而增强;而且 $\gamma\delta$ T细胞诱导的 $CD8^+$ $\alpha\beta$ T细胞同样具有杀伤靶细胞的能力,其杀伤力比DCs诱导的 $CD8^+$ $\alpha\beta$ T细胞更强^[18,19]。

3.3 活化的 $\gamma\delta$ T细胞加工递呈可溶性蛋白抗原

活化的 $\gamma\delta$ T细胞(IPP诱导的)与TSST-1结合能够诱导 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞的增殖和分化,并不能充分说明 $\gamma\delta$ T细胞具有APC样的功能,关键是APC要具有摄取加工抗原的能力。有研究发现,将两种不同的抗原TT(单链蛋白抗原)和PPD(蛋白质复合物)分别与IPP活化的 $\gamma\delta$ T细胞和外周血新鲜分离的 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞(作为效应细胞)混合培养,都可以刺激 $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞的增殖。但是在氯喹(MHC-II类

分子抗原递呈过程中内体溶酶体酸化的阻断剂)和抗HLA-DR抗体存在的条件下, $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞的增殖被抑制了,这说明 $\gamma\delta$ T细胞MHC-II类分子加工抗原的过程与DCs没有本质的差别。此外,还发现随着培养体系中PPD浓度(0~20 $\mu\text{g/ml}$)的增高, $CD4^+$ $\alpha\beta$ T细胞的增殖程度也增高,可见活化的 $\gamma\delta$ T细胞在这一过程中的能力是抗原剂量依赖性的。同样,活化的 $\gamma\delta$ T细胞的表现与DCs相当,甚至超过DCs,但具体的摄取加工递呈抗原的机制还有待进一步的研究^[18]。

3.4 $\gamma\delta$ T细胞有助于B细胞的应答

有研究发现 $\gamma\delta$ T细胞存在于B细胞滤泡生发中心而不是缺乏生发中心的初级滤泡,这表明 $\gamma\delta$ T细胞可能是通过一种直接的、细胞对细胞介导的方式对B细胞应答产生影响^[16]。最近,有研究者鉴定出一种具有B细胞辅助活性的T细胞,称为 T_{FH} 细胞,B细胞辅助功能指的是它们对B细胞应答的有效支持,包括B细胞的扩增、分化和抗体的产生,其滤泡归巢表明B细胞有能力集中到存在大量 T_{FH} 细胞的次级淋巴组织的B细胞区。与 T_{FH} 细胞类似,根据 $\gamma\delta$ T细胞的滤泡定位,有人认为它也可能为B细胞应答提供帮助。的确,活化的(而不是静止的) $\gamma\delta$ T细胞具有 T_{FH} 细胞特征的几种共刺激受体,包括 $CD154$ ($CD40L$)、 $CD134$ ($OX40$)、 $CD70$ ($CD27L$),最重要的是 $CD278$ ($ICOS$)^[22]。此外,像 T_{FH} 细胞一样,活化的 $\gamma\delta$ T细胞在体外与扁桃体B细胞共同培养的过程中能够为B细胞提供有效的辅助,这一点已经在实验中得以证实^[22]。 $\gamma\delta$ T细胞影响抗体的产生,包括免疫球蛋白的类别转换和抗体的生成, $\gamma\delta$ T细胞过度的活性还与高滴度的发生类别转换的自身反应性抗体有关。当然,B细胞应答的程度,即抗体产生的水平,还依赖于B细胞的活化状态^[16]。

4 $\gamma\delta$ T细胞是连接固有免疫和适应性免疫应答的桥梁

Moser等^[19]以对外周血中IPP/HMB-PP反应性 $\gamma\delta$ T细胞和扁桃体 $\gamma\delta$ T细胞的研究发现为基础,设计了 $\gamma\delta$ T-APCs的模型。在稳态条件下, $V\gamma 9V\delta 2$ T细胞不出现在外周组织,如皮肤、肺脏、消化道和泌尿道,这些细胞大多数缺乏CCR7,阻止了它们进入正常的(未感染的)淋巴结和派氏斑。此外,新鲜分离的外周血 $V\gamma 9V\delta 2$ T细胞处于静止状态,完全没有APC的功能。细菌感染时,启动了一个局部的炎症

性瀑布反应,包括附近组织细胞和血管球旁细胞促炎症反应因子和趋化因子的快速产生。这样 $V\gamma 9V\delta 2$ T 细胞与血管中粒细胞、单核细胞和 NK 细胞一起被募集到感染的局部,细菌非肽复合物触发浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞上 $V\gamma 9V\delta 2$ TCR 和 TLRs,由此产生两个不同的结果。第一,按照它们的效应/记忆程序,活化的 $V\gamma 9V\delta 2$ T 细胞可能通过分泌炎症细胞因子、趋化因子和溶菌酶促进局部固有免疫应答。第二,细菌的接触可以指导具有成熟 DCs ($\gamma\delta$ T-APCs)特点的 $\gamma\delta$ T 细胞的产生,后者在 HLA I/II 类分子的背景下递呈细菌肽段给未致敏的 $\alpha\beta$ T 细胞,从而诱导抗菌的效应性 T 细胞(可能包括辅助性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞和 TFH 细胞)的产生和 B 细胞应答(适应性抗菌应答),可见 $\gamma\delta$ T 细胞在适应性免疫中的作用出现在细菌感染早期阶段。Moser 等^[16,19]的这一模型充分说明 $\gamma\delta$ T 细胞在固有免疫和适应性免疫应答间发挥了桥梁性的作用。

5 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫调节作用

活化的 $\gamma\delta$ T 细胞可以分泌 IFN- γ 、IL-17、TGF- β 、IL-10 等多种具有调节作用的细胞因子和调节分子,参与整个机体或局部的免疫调节。Gryglewski 等^[23]人发现胃肠切除术引起的外科应激可使肠淋巴组织中的 $\gamma\delta$ T 细胞局部聚集,分泌 TGF- β 抑制细胞免疫应答。最近,免疫调节因子 IL-17 吸引了人们的注意,人们惊奇的发现, $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17 的一个重要来源,在某些情况下, $\gamma\delta$ T 细胞甚至超过 Th17 $\alpha\beta$ T 细胞,在 IL-17 的产生过程中发挥了决定性作用^[24]。Umemura 等^[25,26]发现将表达 FasL 的肿瘤细胞系注射到小鼠的腹膜可引起包括 IL-17 在内的前炎症反应因子急剧增加。但在这一系统中产生 IL-17 的主要是 CD4⁻CD8⁻ 细胞,这些细胞大多数是 TCR $\gamma\delta^+$,而且产生 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞在总的 $\gamma\delta$ T 细胞中所占比例较产生 IL-17 的 $\alpha\beta$ T 细胞在总的 $\alpha\beta$ T 细胞中所占比例高得多。类似的情况也出现在肺牛型分支杆菌卡介苗感染时,IL-17 的主要来源是肺内的 $\gamma\delta$ T 细胞,而不是 CD4⁺ $\alpha\beta$ T 细胞^[26]。由此可见, $\gamma\delta$ T 细胞是重要的免疫调节细胞。活化的 $\gamma\delta$ T 细胞还有很强的细胞毒活性(利用死亡受体/死亡配体和溶胞颗粒途径)和产生多种细胞因子的能力(主要包括 TNF- α 和 IFN- γ),从而在抗肿瘤免疫中发挥作用^[27,28]。目前国内外已经广泛开展了 $\gamma\delta$ T 细胞应用于肿瘤免疫治疗的体内外研究,但有关其与自身免疫性疾病关系及在免疫

治疗方面的研究却相对较少。

综上所述,随着对 $\gamma\delta$ T 细胞研究的不断深入,人们对 $\gamma\delta$ T 细胞的认识也日趋全面,它不仅在组织局部的固有免疫中发挥作用,同时在适应性免疫应答的起始阶段也发挥着重要作用。此外, $\gamma\delta$ T 细胞还通过分泌多种细胞因子发挥免疫调节作用。但是,人们对其发挥作用的机制还不是很清楚,这也正是我们今后研究工作的方向之一。

参考文献(References)

- [1] Fischer S, Scheffler A, Kabelitz D. Activation of human $\gamma\delta$ T-cells by heat-treated mistletoe plant extracts, *Immunol Lett*, 1996, 52(2-3): 69-72
- [2] Born WK, Reardon CL, O'Brien RL. The function of $\gamma\delta$ T cells in innate immunity, *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(1): 31-38
- [3] Girardi M. Immunosurveillance and immunoregulation by $\gamma\delta$ T cells, *J Invest Dermatol*, 2006, 126(1): 25-31
- [4] Beetz S, Wesch D, Marischen L, et al. Innate immune functions of human $\gamma\delta$ T cells, *Immunobiology*, 2008, 213(3-4): 173-182
- [5] Raulet DH. The structure, function, and molecular genetics of the $\gamma\delta$ T cell receptor, *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 175-207
- [6] 何 维. $\gamma\delta$ T 细胞的抗原识别机制, *中国免疫学杂志*, 1999, 15(10): 433-435
- [7] Hayday AC. $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection, *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 975-1026
- [8] Dieli F, Poccia F, Lipp M, et al. Differentiation of effector/memory V $\delta 2$ T cells and migratory routes in lymph nodes or inflammatory sites, *J Exp Med*, 2003, 198(3): 391-397
- [9] Ferlazzo V, Sferrazza C, Caccamo N, et al. In vitro effects of aminobisphosphonates on V $\gamma 9V\delta 2$ T cell activation and differentiation, *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19(2): 309-317
- [10] Kabelitz D, Glatzel A, Wesch D. Antigen recognition by human $\gamma\delta$ T lymphocytes, *Int Arch Allergy Immunol*, 2000, 122(1): 1-7
- [11] 陈 勇, 李柏青. 人 $\gamma\delta$ T 细胞 TCR 分子与结核杆菌多肽抗原特异性结合的证据, *中华微生物学和免疫学杂志*, 2005, 25(1): 15-20
- [12] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity, *Int Immunol*, 2005, 17(1): 1-14
- [13] Takeuchi O, Akira S. Signaling pathways activated by microorganisms, *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(2): 185-191
- [14] Rothenfusser S, Hornung V, Krug A, et al. Distinct CpG oligonucleotide sequences activate human $\gamma\delta$ T cells via interferon- α/β , *Eur J Immunol*, 2001, 31(12): 3525-3534
- [15] Bromley SK, Thomas SY, Luster AD. Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics, *Nat Immunol*, 2005, 6(9): 895-901
- [16] Moser B, Eberl M. $\gamma\delta$ T cells: novel initiators of adaptive immunity, *Immunol Rev*, 2007, 215: 89-102

- [17] Casetti R, Martino A. The plasticity of $\gamma\delta$ T cells: innate immunity, antigen presentation and new immunotherapy, *Cell Mol Immunol*, 2008, 5(3): 161-170
- [18] Brandes M, Willimann K, Moser B. Professional antigen-presentation function by human $\gamma\delta$ T Cells, *Science*, 2005, 309 (5732): 264-268
- [19] Moser B, Brandes M. $\gamma\delta$ T cells: an alternative type of professional APC, *Trends Immunol*, 2006, 27(3): 112-118
- [20] Choi Y, Kotzin B, Herron L, et al. Interaction of Staphylococcus aureus toxin 'superantigens' with human T cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86: 8941-8945
- [21] Holoshitz J. Activation of $\gamma\delta$ T cells by mycobacterial antigens in rheumatoid arthritis, *Microbes Infect*, 1999, 1(3): 197-202
- [22] Brandes M, Willimann K, Lang AB, et al. Flexible migration program regulates $\gamma\delta$ T-cell involvement in humoral immunity, *Blood*, 2003, 102(10): 3693-3701
- [23] Gryglewski A, Majcher P, Bryniarski K, et al. Mesenteric lymph node T $\gamma\delta$ cells induced by gastrectomy in mice suppress cell-mediated immune response *in vitro* via released TGF- β , *J Surg Res*, 2007, 142(1): 66-71
- [24] Roark CL, Simonian PL, Fontenot AP, et al. $\gamma\delta$ T cells: an important source of IL-17, *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3): 353-357
- [25] Umemura M, Kawabe T, Shudo K, et al. Involvement of IL-17 in Fas ligand-induced inflammation, *Int Immunol*, 2004, 16 (8): 1099-1108
- [26] Umemura M, Yahagi A, Hamada S, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin infection, *J Immunol*, 2007, 178(6): 3786-3796
- [27] Kabelitz D, Wesch D, He W. Perspectives of $\gamma\delta$ T cells in tumor immunology, *Cancer Res*, 2007, 67(1): 5-8
- [28] 高学平, 宋秀宇, 陈勇, 等. $\gamma\delta$ T 细胞的细胞毒活性研究, *肿瘤*, 2001, 21(2): 94-97

The Professional Antigen-presentation Function of $\gamma\delta$ T Cells

Chao-Ying Hu, Dong-Qing Zhang*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract $\gamma\delta$ T cells, in accordance with different combinations of their $\gamma\delta$ chains, can be figured out into a number of subtypes, and display different biological characteristics because of their heterogeneity. Initially, $\gamma\delta$ T cells were recognized their function in innate immunity. However, many research publications in 1980's and 1990's found that $\gamma\delta$ T cells also played an important role in adaptive immunity. Recently, $\gamma\delta$ T cells with the features of the professional antigen-presenting cells, not only presented a large amount of phenotype molecules, but also were able to induce the differentiation and proliferation of naive $\alpha\beta$ T cells and contribute to the responses of B cells, which has become a hot spot in the field. In addition, much more focus or attention is given to the functional role of $\gamma\delta$ T cells about their secretion of IL-17, IFN- γ and other inflammation related molecules in infection immunity, autoimmunity and tumor immunity.

Key words $\gamma\delta$ T cells; innate immunity; adaptive immunity; APC; immunoregulation

Received: October 13, 2008 Accepted: March 10, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30471593, No.30670939), the Shanghai Leading Academic Discipline Project (T0206), the Key Project of Shanghai Commission of Science and Technology (07JC14033) and the Shanghai Institute of Immunology Project (08-A04)

*Corresponding author. Tel: 86-21-64453049, Fax: 86-21-64453049, E-mail: dqzhang1333@yahoo.com.cn