

特约综述

转录因子 Gata3 在 Th2 细胞分化过程中的作用

刘智多 孙 兵*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 CD4⁺ 辅助性 T 细胞根据其所分泌的细胞因子主要分为 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg)四个细胞亚群, 它们对机体的免疫功能有着重要的调节作用。作为 Th2 细胞特异性的转录因子, Gata3 能选择性地诱导幼稚性(naïve) CD4⁺ T 细胞朝着 Th2 方向分化, 这一作用不仅体现在 Gata3 对 IL-5 和 IL-13 在转录水平上的调节, 更表现在对 CD4⁺ T 细胞染色质的重塑(chromatin remodeling)。Gata3 除了在早期调控 Th2 细胞的分化, 其对终末分化的 Th2 细胞的主要表型的维持也必不可少。本文主要就 Gata3 调节 Th2 细胞分化的作用和具体机制以及它自身在这一过程中所受到的调控做一综述。

关键词 Th2; Gata3; IL-4; 染色质重塑; DNase I 超敏感位点

获得性免疫系统(adaptive immune system)的一个重要特征就是通过选择性地启动合适的免疫反应来抵抗并清除入侵机体的各种病原微生物。在这个过程中, CD4⁺ 辅助性 T 细胞主要通过分泌细胞因子来指挥并调动其他种类的免疫细胞, 以致最终激活整个免疫系统。因此它们在免疫反应中占据着主导地位。到目前为止, 已经知道根据它们所分泌的细胞因子与表达的特异性的转录因子的不同, CD4⁺ 辅助性 T 细胞可以朝着至少 4 个方向进行分化, 分别是 Th1、Th2、Th17 以及调节性 T 细胞(Treg)^[1]。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 并介导针对细胞内微生物的反应, Th2 则通过分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等在清除寄生虫和诱导哮喘性疾病中发挥着关键作用。Treg 细胞高表达转录因子 Foxp3 并通过细胞接触依赖和非依赖的方式限制效应性 T 细胞的功能发挥, 从而抑制过度的免疫反应, 以使免疫系统处于一种平衡的状态。最近, 人们又发现了一群新的以高分泌 IL-17 为特征的辅助性 T 细胞。进一步的研究表明, 它们主要参与一些自身免疫性疾病, 比如实验性自身免疫性脑脊髓炎, 以及胶原诱导的关节炎等^[2]。

由于不同的 CD4⁺ T 细胞亚群介导不同类型的免疫反应, 因此对于它们的分化, 成熟和效应功能的了解就显得尤为重要。在过去的十几年中, 人们对于这一过程特别是具体的调节机制的认识已经有了长足的进展。运用多种方法, 人们在细胞信号通路的不同

层面找到了很多新分子并通过体内实验证实了它们的功能。其中通过对一些重要的转录因子的研究使人们对这一过程有了非常清晰和深刻的了解。

Gata3 是 GATA 转录因子家族中的一员。它最早被发现和克隆是因为它能结合到 TCR 的 α 和 δ 链的基因的增强子上^[3,4]。Gata3 在 naïve CD4⁺ T 细胞中的表达处在一个比较低的水平。在体外诱导分化的体系中, 当外源性地加入 IL-4 诱导 Th 细胞向着 Th2 方向分化时, Gata3 被明显上调; 相反 Th1 细胞中的 Gata3 的含量很快下调并进而消失^[5]。当利用逆转录病毒将 Gata3 强制性地表达达到 T 细胞里面以后, T 细胞可以在不加外界诱导的情况下分化为 Th2 细胞。甚至当把 Gata3 转入到早期 Th1 诱导环境中的 T 细胞里面以后, Th1 细胞的分化被逆转并表达 Th2 细胞相关的细胞因子^[6]。目前的研究证实, Gata3 对于 Th2 细胞的分化是不可缺少的。

1 关于 Gata3 的调节

1.1 转录水平上对 Gata3 的调节

因为发现在体外诱导系统中 IL-4 可以上调 Gata3 的表达, 因此最早人们把目光集中在 IL-4 信号通路上。当把 T 细胞里的 Stat6 缺失之后, IL-4 所诱导的 Gata3 的表达量相对于对照组来说大大下降; 相

* 通讯作者。Tel: 021-63851927, Fax: 021-63843571, E-mail: bsun@sibs.ac.cn

反, 当把激活形式的 Stat6 组成性地表达在 T 细胞里, 即使将 T 细胞置于 Th1 的培养环境, Gata3 也能够被诱导表达^[7]。虽然 Stat6 缺失的 T 细胞诱导分泌 IL-4 的能力受到显著影响, 但是仍然可以发现少量细胞能产生 IL-4, 而且这一小群能产生 IL-4 的 T 细胞相对于不能产生 IL-4 的细胞高表达 Gata3。当把 Gata3 外源表达在 Stat6 缺失的 T 细胞里不仅可以使 T 细胞朝 Th2 方向分化, 而且这些外源性表达的 Gata3 还能上调内源性的 Gata3 的表达^[8]。由此可以看出, 在 IL-4/Stat6 信号通路中, IL-4 激活 Stat6 并进而上调 Gata3, 当 Gata3 的量达到一定水平后就能形成正反馈, 进一步上调自身的表达。Mei-18 是 Polycomb group 基因家族中的一员, 在 Mei-18 基因缺失的小鼠体内, Th2 细胞相关的细胞因子的表达受到影响, 同时还可以观察到 T 细胞内 Gata3 表达的下降^[9]。转录因子 Runx-1 被发现也对 Th2 细胞的分化有影响, 表达突变型 Runx-1 的转基因小鼠的 Th2 反应增强, 而将 Runx-1 转到野生型的 T 细胞里面之后却能抑制 IL-4 的表达, 同时 Gata3 的表达也受到影响^[10]。另外在小鼠里 Gata3 的转录表达还受到 Fliz-1 基因的负调节, 这种调节作用是通过 Fliz-1 结合到 Gata3 的第一个内含子的序列上来发生的^[11]。体内和体外的研究都表明, 当 IL-4 信号通路缺失的时候, 在有些情况下, CD4⁺ T 细胞仍然可以很好地分化成 Th2 细胞, 但是 Gata3 对于 Th2 细胞的分化是必不可少的。这表明, Gata3 的表达还受到 IL-4 信号非依赖的其他机制的调控。在 Stat6/CTLA-4 双缺失的 T 细胞受到激活后也能够显现更强的 Th2 反应并伴随有 Gata3 的增加^[12]。通常认为 CTLA-4 作为 T 细胞表面的一个共刺激因子主要起到负向调控 TCR 信号通路强度的作用, 这提示 TCR 信号也能通过调节 Gata3 来调控 Th 细胞的分化。更为直接地, William E. Paul 实验室发现, 当 T 细胞受到低剂量 TCR 信号激活的时候, 即使用中和性抗体阻断掉 IL-4 信号的转导, 早期的 Gata3 的上调水平并不受影响^[13]。这些实验表明, TCR 信号确实能直接调控 Gata3 的表达, 而且这一过程不受 IL-4 信号通路的影响。后来, Richard A. Flavell^[14]和 Warren S. Pear^[15]实验室分别发现, Stat6 缺失的 T 细胞表面的 Notch 分子被它的配体激活之后, 就能入核和 RBPj 结合形成转录复合物, 该复合物能够直接结合到 Gata3 基因外显子 1a 的启动子区段并启动 Gata3 的转录, 最终导致 Th2 细胞的分化。

1.2 Gata3 在转录后所受到的调节

Gata3 不仅在表达水平上受到不同分子和信号通路的调控, 其蛋白也受到多种因素的调节, 而这些调节也最终影响了 Th2 细胞的分化水平。TCR 信号下游的 RAS-ERK MAPK 能够稳定 Gata3 的蛋白活性, 一旦这条通路被抑制剂所阻断, Gata3 就会被 Mdm-2 结合, 进而被泛素化降解^[16]。后续的研究表明, RAS-ERK MAPK 信号通路可能是通过上调 Gfi-1 来维持 Gata3 蛋白的稳定性^[17]。ROG 和 FOG 是人们克隆到的能和 Gata3 在细胞内相互作用的蛋白。其中 ROG 是一个淋巴器官特异性的分子, 而且当 T 细胞激活之后 ROG 的表达量很快被上调, 但是 ROG 表达的上调并不具备 Th 细胞亚群特异性。体外实验证实 ROG 能够和 Gata3 相互结合并干扰 Gata3 结合到 DNA 靶序列上的功能。当把 ROG 转到 T 细胞克隆之后, Th1 和 Th2 细胞的主要细胞因子都受到影响^[18]。这个实验提示 ROG 可能通过结合 Gata3 来影响 Th 细胞分化, 但因其表达和抑制细胞因子分泌都不具备 Th 细胞亚群特异性, 因此这种可能性还有待证明。后来在 ROG 缺失的小鼠 T 细胞里的相关实验证实 ROG 能够调节 T 细胞的激活, 但对 Th2 细胞的分化并不是必需的^[19]。PU.1 这个转录因子被发现在 Th2 细胞里面是特异性高表达的, 它能抑制 Th2 相关细胞因子的分泌, 它的这一负调节作用被证明是通过直接结合 Gata3 从而抑制 Gata3 的 DNA 结合作用的^[20]。Laurie H. Glimcher 实验室的一项研究很有意思^[21], T-bet 是诱导 Th1 细胞分化的一个决定性转录因子, 它不仅能促进 Th1 相关表征的形成还能抑制 Th2 细胞的分化。作者发现 T 细胞激活后, ITK 能使 T-bet 的 525 位的酪氨酸磷酸化, 被磷酸化后的 T-bet 能与 Gata3 相互作用并进而抑制 Gata3 功能的发挥。而将 525 位的酪氨酸突变后的 T-bet 转到 T 细胞之后, 虽然 Th1 相关因子的分泌增加, 但与野生型的 T-bet 相比, 所分泌的 Th2 相关因子明显偏多。这项研究表明了作为不同亚群里的特异性转录因子之间在功能上的相互作用。

2 Gata3 调控 Th2 细胞分化的分子机制

作为 Th2 细胞里面极其重要的一个转录因子, Gata3 对于 Th2 细胞的几个主要标志性细胞因子的调节却是依赖不同的机制。在 IL-5 和 IL-13 的启动子区域都具有 GATA 结合位点, 体外实验也证明 Gata3 能特异性地结合到这些位点上并激活相应靶基因的转录^[22,23]。虽然在 IL-4 上游 800 bp 的启动子区域也

发现有 GATA 结合位点,但接有这一段区域的报告基因被 Gata3 激活的程度却非常弱,而且当把这个位点突变掉之后启动子的活性并没有受到太大的影响^[24]。后续的实验发现 Gata3 可能主要是通过染色质重塑的过程来调节 IL-4 的表达的。随着 Th2 分化的进行,细胞核内的基因组也发生了可遗传的变化,从而保证这些已分化的细胞即使在没有外界诱导条件的情况下也能表达相应的细胞因子^[25]。IL-4、IL-5 和 IL-13 三个基因排列于染色体的同一个基因座(locus)上,因此除了单基因水平,对于它们的调节还存在一个整体性的问题^[26]。当 DNA 的结构发生改变以后(比如 DNA 甲基化和组蛋白的乙酰化),就会暴露出很多 DNase I 超敏感位点(DNase I hypersensitive sites, DHS),目前在 IL-4、IL-5 和 IL-13 所在的基因座已经发现了很多 Th2 细胞特异性的 DHS。在这些 DHS 附近发现了许多 GATA 结合位点,通过染色质免疫沉淀的方法证实 Gata3 确实能结合到这些位点上^[27]。当在 Stat6 缺失的 T 细胞里转入外源性的 Gata3 之后,就能引起 IL4 基因座的组蛋白乙酰化并出现 Th2 细胞特异性的 DHS^[8],甚至即使将 Gata3 转入在 Th1 诱导环境下的 T 细胞里或者是已经终末分化的 Th1 细胞里也能导致 Th2 细胞特异性的染色质重塑^[28]。这些实验都显示了 Gata3 在 Th2 细胞分化过程中对于表现遗传学的变化所起到的作用。进一步的实验证实 Gata3 的 C 端对于它引起相应的 DHS 必不可少,而其 N 端的锌指结构则与其结合到 IL-5 的启动子区域有关^[29]。除了 DHS 的研究,有关实验还显示 Th2 基因座在细胞内会发生构象上的变化,形成一个空间结构从而使 IL-4、IL-5 和 IL-13 基因的启动子区域聚拢在一起以方便整体调控,而 Gata3 在这个过程中起到了重要的作用^[30]。

Th1 和 Th2 分化是一个互相拮抗的过程,一方面 Gata3 能促进 Th2 细胞的分化,另一方面它还能抑制 Th1 的分化。在用逆转录病毒将 Gata3 导入到正在分化的 Th1 细胞后,不仅能促进 Th2 相关细胞因子的表达,还能大大抑制 Th1 特异性细胞因子的分泌,作者进一步发现在过表达了 Gata3 的 Th1 细胞里 IL-12 的 $\beta 2$ 受体(IL-12R $\beta 2$)明显受到抑制,提示 Gata3 可能是通过下调 IL-12R $\beta 2$ 的表达来限制 Th1 的分化^[6]。但后续的研究却否定了这个假设,当把 Gata3 强制性表达在 IL-12R $\beta 2$ 转基因的 Th1 细胞里之后, Gata3 仍能强烈抑制 Th1 相关因子的分泌,作者接着显示在这样的 Th1 细胞里 Stat4 的表达量被显著下调。在

将 Gata3 和 Stat4 共转到 IL-12R $\beta 2$ 转基因的 Th1 细胞里就能回复 IFN- γ 的表达,而且 Stat4 的作用不能被另一个 Th1 特异性的转录因子 T-bet 所代替^[31]。这些数据揭示 Gata3 抑制 Th1 分化可能主要是通过作用于 Stat4 来实现的。

Th 细胞的分化是一个连续的过程,包括从早期的正处在分化过程中的 Th 细胞到已经实现终末分化的 Th 细胞。大量的实验数据已经显示 Gata3 对于 Th2 细胞的分化具有至关重要的作用,那么,当 Th 细胞已经分化成 Th2 细胞之后, Gata3 对于 Th2 细胞各种表征的维持是否还有影响呢?当在体外培养的已经终末分化的 Th2 细胞缺失掉 Gata3 后, IL-5 和 IL-13 的表达几乎消失,而分泌 IL-4 的细胞比例并没有变化,只是单个细胞表达 IL-4 的量有下降的趋势^[32]。当把显性失活(dominant negative)的 Gata3 转入到已经分化完毕的 Th2 细胞之后也发现产生 IL-4 的细胞比例没有太大变化^[33]。另外,在终末分化的 Th2 细胞里, IL-4 基因甲基化和 IL-5 基因组蛋白乙酰化的状态的维持也与 Gata3 密切相关^[34]。

3 Gata3 的功能在体内的验证及其与疾病模型的关系

大量的实验数据在体外系统(*in vitro*)里已经阐明了 Gata3 在 Th2 细胞分化过程中的重要作用以及它发挥功能的具体机制,在体内(*in vivo*)这些也同样得到了证明。在表达了显性失活的 Gata3 的转基因小鼠里,诱导哮喘后的几乎所有病征,包括呼吸道中嗜酸性粒细胞的浸润,黏液的分泌量,血液中 IgE 的表达水平较之野生型小鼠来说都明显下降,而这些指标都与 Th2 细胞相关的细胞因子的产生量有直接关系^[35]。同样,用针对 Gata3 的反义寡核苷酸处理过的小鼠肺部里的炎症反应也显著变轻^[36]。另外,缺少了一个 Gata3 等位基因的人的外周血 T 细胞无论是体外刺激还是直接体内产生的 Th2 细胞的比例都大大下降,而且在这些人的外周血里面 Th2 细胞依赖的免疫球蛋白含量都低于正常人^[37]。由于 Gata3 在其他细胞中也有重要的功能,因此 Gata3 的缺失会导致小鼠在胚胎期的死亡。有一篇报道采用了 Cre/loxP 系统产生条件缺失 Gata3 的小鼠。虽然在缺失了 Gata3 之后,小鼠的 Th2 相关的细胞因子在体外和体内都减少,但这种小鼠体内的 T 细胞在表型上就有缺陷,一方面 CD4⁺ T 细胞的含量明显偏少,另外这些 CD4⁺ T 细胞又呈现出一种激活的状态^[38]。William E. Paul 实验

室则避开了这个问题,研究者选择性地激活后的T细胞里缺失Gata3,证明了Gata3与Th2的分化以及介导体内感染性疾病的关系^[32]。

4 小结

CD4⁺ T细胞的分化与机体内的各种疾病有着密切的关系,在分子水平上认识这一分化过程为控制与治疗这些疾病提供了靶点。Gata3是调控Th2细胞分化的一个关键的转录因子,在转录水平以及蛋白水平上它受到了众多信号通路和分子的调节;Gata3除了通过直接结合到相应的DNA序列上调节靶基因的表达,还能通过染色质重塑的过程来整体改变基因的遗传性状。研究Gata3的表达调控与功能,既能深化人们在分子水平上对CD4⁺ T细胞的分化机制的了解,也能拓宽相关疾病治疗的思路。

参考文献(References)

- [1] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults, *Blood*, 2008, 112(5): 1557-1569
- [2] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, *et al.* IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages, *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 821-852
- [3] Ho IC, Vorhees P, Marin N, *et al.* Human GATA-3: a lineage-restricted transcription factor that regulates the expression of the T cell receptor alpha gene, *EMBO J*, 1991, 10(5): 1187-1192
- [4] Ko LJ, Yamamoto M, Leonard MW, *et al.* Murine and human T-lymphocyte GATA-3 factors mediate transcription through a cis-regulatory element within the human T-cell receptor delta gene enhancer, *Mol Cell Biol*, 1991, 11(5): 2778-2784
- [5] Zheng W, and Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells, *Cell*, 1997, 89(4): 587-596
- [6] Ouyang W, Ranganath SH, Weindel K, *et al.* Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism, *Immunity*, 1998, 9(5): 745-755
- [7] Kurata H, Lee HJ, O'Garra A, *et al.* Ectopic expression of activated Stat6 induces the expression of Th2-specific cytokines and transcription factors in developing Th1 cells, *Immunity*, 1999, 11(6): 677-688
- [8] Ouyang W, Lohning M, Gao Z, *et al.* Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment, *Immunity*, 2000, 12(1): 27-37
- [9] Kimura M, Koseki Y, Yamashita M, *et al.* Regulation of Th2 cell differentiation by mel-18, a mammalian polycomb group gene, *Immunity*, 2001, 15(2): 275-287
- [10] Komine O, Hayashi K, Natsume W, *et al.* The Runx1 transcription factor inhibits the differentiation of naive CD4⁺ T cells into the Th2 lineage by repressing GATA3 expression, *J Exp Med*, 2003, 198(1): 51-61
- [11] Hwang ES, Choi A, Ho IC. Transcriptional regulation of GATA-3 by an intronic regulatory region and fetal liver zinc finger protein 1, *J Immunol*, 2002, 169(1): 248-253
- [12] Bour-Jordan H, Grogan JL, Tang Q, *et al.* CTLA-4 regulates the requirement for cytokine-induced signals in Th2 lineage commitment, *Nat Immunol*, 2003, 4(2): 182-188
- [13] Yamane H, Zhu J, and Paul WE. Independent roles for IL-2 and GATA-3 in stimulating naive CD4⁺ T cells to generate a Th2-inducing cytokine environment, *J Exp Med*, 2005, 202(6): 793-804
- [14] Amsen D, Antov A, Jankovic D, *et al.* Direct regulation of Gata3 expression determines the T helper differentiation potential of Notch, *Immunity*, 2007, 27(1): 89-99
- [15] Fang TC, Yashiro-Ohtani Y, Del Bianco C, *et al.* Notch directly regulates Gata3 expression during T helper 2 cell differentiation, *Immunity*, 2007, 27(1): 100-110
- [16] Yamashita M, Shinnakasu R, Asou H, *et al.* Ras-ERK MAPK cascade regulates GATA3 stability and Th2 differentiation through ubiquitin-proteasome pathway, *J Biol Chem*, 2005, 280(33): 29409-29419
- [17] Shinnakasu R, Yamashita M, Kuwahara M, *et al.* Gfi1-mediated stabilization of GATA3 protein is required for Th2 cell differentiation, *J Biol Chem*, 2008, 283(42): 28216-28225.
- [18] Miaw SC, Choi A, Yu E, *et al.* ROG, repressor of GATA, regulates the expression of cytokine genes, *Immunity*, 2000, 12(3): 323-333
- [19] Kang BY, Miaw SC, Ho IC. ROG negatively regulates T-cell activation but is dispensable for Th-cell differentiation, *Mol Cell Biol*, 2005, 25(2): 554-562
- [20] Chang HC, Zhang S, Thieu VT, *et al.* PU.1 expression delineates heterogeneity in primary Th2 cells, *Immunity*, 2005, 22(6): 693-703
- [21] Hwang ES, Szabo SJ, Schwartzberg PL, *et al.* T helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3, *Science*, 2005, 307(5708): 430-433
- [22] Kishikawa H, Sun J, Choi A, *et al.* The cell type-specific expression of the murine IL-13 gene is regulated by GATA-3, *J Immunol*, 2001, 167(8): 4414-4420
- [23] Lee HJ, O'Garra A, Arai K, *et al.* Characterization of cis-regulatory elements and nuclear factors conferring Th2-specific expression of the IL-5 gene: a role for a GATA-binding protein, *J Immunol*, 1998, 160(5): 2343-2352
- [24] Ranganath S, Ouyang W, Bhattacharya D, *et al.* GATA-3-dependent enhancer activity in IL-4 gene regulation, *J Immunol*, 1998, 161(8): 3822-3826
- [25] Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, *et al.* Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility, *Annu Rev Immunol*, 2006, 24(607-656
- [26] Ansel KM, Lee DU, Rao A. An epigenetic view of helper T cell differentiation, *Nat Immunol*, 2003, 4(7): 616-623
- [27] Agarwal S, Avni O, Rao A. Cell-type-restricted binding of the transcription factor NFAT to a distal IL-4 enhancer *in vivo*, *Immunity*, 2000, 12(6): 643-652
- [28] Lee HJ, Takemoto N, Kurata H, *et al.* GATA-3 induces T helper cell type 2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells, *J Exp Med*, 2000, 192(1): 105-115
- [29] Takemoto N, Arai K, and Miyatake S. Cutting edge: the differential involvement of the N-finger of GATA-3 in chromatin remodeling and transactivation during Th2 development, *J Immunol*, 2002, 169(8): 4103-4107

- [30] Spilianakis CG, Flavell RA. Long-range intrachromosomal interactions in the T helper type 2 cytokine locus, *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 1017-1027
- [31] Usui T, Nishikomori R, Kitani A, *et al.* GATA-3 suppresses Th1 development by downregulation of Stat4 and not through effects on IL-12R β 2 chain or T-bet, *Immunity*, 2003, 18(3): 415-428
- [32] Zhu J, Min B, Hu-Li J, *et al.* Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in T_H1-T_H2 responses, *Nat Immunol*, 2004, 5(11): 1157-1165
- [33] Martins GA, Hutchins AS, Reiner SL. Transcriptional activators of helper T cell fate are required for establishment but not maintenance of signature cytokine expression, *J Immunol*, 2005, 175(9): 5981-5985
- [34] Yamashita M, Ukai-Tadenuma M, Miyamoto T, *et al.* Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci, *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 26983-26990
- [35] Zhang DH, Yang L, Cohn L, *et al.* Inhibition of allergic inflammation in a murine model of asthma by expression of a dominant-negative mutant of GATA-3, *Immunity*, 1999, 11(4): 473-482
- [36] Finotto S, De Sanctis GT, Lehr HA, *et al.* Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by antisense-induced local blockade of GATA-3 expression, *J Exp Med*, 2001, 193(11): 1247-1260
- [37] Skapenko A, Leipe J, Niesner U, *et al.* GATA-3 in human T cell helper type 2 development, *J Exp Med*, 2004, 199(3): 423-428
- [38] Pai SY, Truitt ML, Ho IC. GATA-3 deficiency abrogates the development and maintenance of T helper type 2 cells, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(7): 1993-1998

The Essential Role of Gata3 in Th2 Cell Differentiation

Zhi-Duo Liu, Bing Sun*

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract The naïve CD4⁺ T cells can undergo a differentiation program leading to at least four distinct effector subsets, termed Th1, Th2, Th17 and regulatory T cells, based upon their cytokine expression profile, as well as lineage specific transcription factors. Besides directly binding to critical elements in the IL-5 and IL-13 promoters, GATA-3 also influences Th2 lineage commitment through creation of heritable epigenetic patterns. GATA-3 is not only critical for establishment of the Th2 lineage, but also necessary for maintaining the stability of the Th2 phenotype. In this review, we will mainly focus on the mechanisms underlying the promotion of Th2 differentiation mediated by Gata3 and the regulation of Gata3 expression and function in this process.

Key words Th2; Gata3; IL-4; chromatin remodeling; DNase I hypersensitive site (DHS)

*Corresponding author. Tel: 86-21-63851927 Fax: 86-21-63843571. E-mail: bsun@sibs.ac.cn