

Paper of the Quarter – QIV/2021 – GAIN

The expansion of human T-bet^{high} CD21^{low} B cells is T cell dependent

Sci Immunol. 2021; 6(64):eabh0891 (2021 Oct 15, Epub 2021 Oct 8) >>[PubMed-Link](#)<<

Baerbel Keller, Valentina Strohmeier, Ina Harder, Susanne Unger, Kathryn J Payne, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Peter Tobias Felixberger, Jonathan J M Landry, Alexandra Nieters, Anne Rensing-Ehl, Ulrich Salzer, Natalie Frede, Susanne Usadel, Roland Elling, Carsten Speckmann, Ina Hainmann, Elizabeth Ralph, Kimberly Gilmour, Marjolein W J Wentink, Mirjam van der Burg, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Uwe Kölsch, Horst von Bernuth, Petra Kaiser-Labusch, Florian Gothe, Sophie Hambleton, Alexandru Daniel Vlagea, Ana Garcia Garcia, Laia Alsina, Gašper Markelj, Tadej Avcin, Julia Vasconcelos, Margarida Guedes, Jing-Ya Ding, Cheng-Lung Ku, Bella Shadur, Danielle T Avery, Nils Venhoff, Jens Thiel, Heiko Becker, Lucía Erazo-Borrás, Claudia Milena Trujillo-Vargas, José Luis Franco, Claire Fieschi, Satoshi Okada, Paul E Gray, Gulbu Uzel, Jean-Laurent Casanova, Manfred Fliegau, Bodo Grimbacher, Hermann Eibel, Stephan Ehl, Reinhard E Voll, Marta Rizzi, Polina Stepensky, Vladimir Benes, Cindy S Ma, Claudia Bossen, Stuart G Tangye, Klaus Warnatz

Bei chronischer Aktivierung des adaptiven Immunsystems kann es zur Anreicherung einer speziellen B Zellpopulation im peripheren Blut kommen, sogenannter T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen, die im Blut gesunder Personen selten sind. Dies ist im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) der Fall oder bei Infektionskrankheiten, wie unter anderem während einer HIV Infektion. Besonders im Zusammenhang mit Autoimmunität tragen diese Zellen potentiell zum Fortschreiten der Erkrankung bei. Die Prozesse, die für die Entstehung dieser Zellen verantwortlich sind, sind nicht im Detail geklärt.

Die vorliegende Studie zeigt die kritische Rolle des Transkriptionsfaktors T-bet in der Regulation dieser T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen anhand von RNAseq und ATACseq Analysen. Neben funktionellen Untersuchungen wurden außerdem immundefiziente Patienten analysiert, die durch Mutationen in Genen, die für das Immunsystem relevant sind, eine Fehlsteuerung des Immunsystems zeigen. Da bei diesen Patienten meist eine chronische Immunaktivierung vorliegt, ist das Fehlen dieser T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen im Blut ein Indiz, dass das durch die Mutation betroffene Protein eine kritische Rolle in der Differenzierung dieser B Zellen spielt. Patienten mit diesen kritischen Gendefekten sind sehr selten. Deshalb war die Untersuchung dieser Kohorte nur in Zusammenarbeit mit einer Vielzahl internationaler Kollaborationspartner und des GAIN Forschungsverbundes möglich. Bei Personen mit sehr bestimmten monogenetischen Defekten sammeln sich diese Zellen trotz chronischer Immunaktivierung nicht im Blut an. So konnte gezeigt werden, dass T Zellen und hier im speziellen von T-Zellen stammendes IFN γ , IL-21 und CD40 Ligand essentiell bei der Entwicklung von T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen in-vivo sind. Die gewonnenen Erkenntnisse können helfen, gezieltere Therapien für Autoimmunkrankheiten zu entwickeln, in denen T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen an der Pathogenese beteiligt sind und Therapien gezielter einzusetzen.

Autorin: Bärbel Keller

Kontakt: klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – GAIN

The expansion of human T-bet^{high} CD21^{low} B cells is T cell dependent

Sci Immunol. 2021; 6(64):eab0891 (2021 Oct 15, Epub 2021 Oct 8) >>[PubMed-Link](#)<<

Baerbel Keller, Valentina Strohmeier, Ina Harder, Susanne Unger, Kathryn J Payne, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Peter Tobias Felixberger, Jonathan J M Landry, Alexandra Nieters, Anne Rensing-Ehl, Ulrich Salzer, Natalie Frede, Susanne Usadel, Roland Elling, Carsten Speckmann, Ina Hainmann, Elizabeth Ralph, Kimberly Gilmour, Marjolein W J Wentink, Mirjam van der Burg, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Uwe Kölsch, Horst von Bernuth, Petra Kaiser-Labusch, Florian Gothe, Sophie Hambleton, Alexandru Daniel Vlagea, Ana Garcia Garcia, Laia Alsina, Gašper Markelj, Tadej Avcin, Julia Vasconcelos, Margarida Guedes, Jing-Ya Ding, Cheng-Lung Ku, Bella Shadur, Danielle T Avery, Nils Venhoff, Jens Thiel, Heiko Becker, Lucía Erazo-Borrás, Claudia Milena Trujillo-Vargas, José Luis Franco, Claire Fieschi, Satoshi Okada, Paul E Gray, Gulbu Uzel, Jean-Laurent Casanova, Manfred Fliegau, Bodo Grimbacher, Hermann Eibel, Stephan Ehl, Reinhard E Voll, Marta Rizzi, Polina Stepensky, Vladimir Benes, Cindy S Ma, Claudia Bossen, Stuart G Tangye, Klaus Warnatz

T-bet^{high}CD21^{low} B cells represent a specific B-cell subpopulation that accumulates in peripheral blood in a state of chronic immune activation. These cells are rare in peripheral blood of healthy individuals. An expansion of T-bet^{high}CD21^{low} B cells is observed in autoimmune diseases as in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) but also in chronic infections as in HIV. In the context of autoimmunity this cell type potentially contributes to disease pathogenesis. The processes underpinning the development of these cells remain incompletely defined.

The study explores the crucial role of the transcription factor T-bet in the regulation of T-bet^{high}CD21^{low} B cells using RNAseq and ATACseq analysis. Beside functional assays, the authors analysed immunodeficient patients with monogenic defects affecting genes, which are relevant for the immune system. Most of these patients present with immune dysregulation and chronic immune activation. Thus, the lack of Tbet^{high}CD21^{low} B cells in the peripheral blood indicates a critical role of the mutation for the differentiation of these cells. Patient with meaningful mutations are very rare. Therefore, this study was conducted with international collaborators and the GAIN research consortium. In patients with distinct monogenetic defects, the T-bet^{high}CD21^{low} B-cell population was reduced despite chronic immune activation. The authors could show that T cell-derived IFN γ , IL-21 and CD40 ligand is crucial for the development of T-bet^{high}CD21^{low} B cells in vivo. These findings may support the development of more targeted therapies in autoimmune diseases where T-bet^{high}CD21^{low} B cells contribute to disease pathogenesis.

Author: Bärbel Keller

Contact: Klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de