

## Paper of the Quarter – QIII/2022 – [GAIN](#)

### Human T-bet governs the generation of a distinct subset of CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B cells

Sci Immunol. 2022 Jul 22. >>[PubMed-Link](#)<<

Yang R, Avery DT, Jackson KJL, Ogishi M, Benhsaien I, Du L, Ye X, Han J, Rosain J, Peel JN, Alyanakian MA, Neven B, Winter S, Puel A, Boisson B, Payne KJ, Wong M, Russell AJ, Mizoguchi Y, Okada S, Uzel G, Goodnow CC, Latour S, El Bakkouri J, Bousfiha A, Preece K, Gray PE, Keller B, Warnatz K, Boisson-Dupuis S, Abel L, Pan-Hammarström Q, Bustamante J, Ma CS, Casanova JL, Tangye SG

---

T-bet wurde ursprünglich als Hauptregulator der Th1-Linie beschrieben, doch spielt dieser Transkriptionsfaktor eine pleiotrope Rolle im angeborenen und im adaptiven Immunsystem. In murinen B Zellen ist T-bet am Klassenwechsel zu IgG2a/c beteiligt. Des Weiteren ist T-bet in einer spezifischen B-Zellpopulation hoch exprimiert, die sich bei alternden Mäusen anreichert. Die homologe menschliche B-Zellsubpopulation kann bei Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus Erythematosus und der rheumatoiden Arthritis oder dem variablen Immundefekt (CVID), aber auch bei chronischen Infektionen mit HIV, HCV oder Malaria vermehrt im peripheren Blut nachgewiesen werden. Diese Zellen werden je nach Krankheitszustand als atypische, aktivierte naive, tissue-like memory oder CD21<sup>low</sup> B-Zellen bezeichnet. Neben T-bet weisen diese Zellen ein einzigartiges Expressionsprofil auf mit einer hohen Expression verschiedener Marker wie CD11c aber auch CXCR3 oder FCRL5 und einer niedrigen Expression von CD21 und anderen. In einer internationalen Zusammenarbeit unter der Leitung von Wissenschaftlern aus New York, Sydney und Paris trugen GAIN-Forscher zur Erstbeschreibung der B-Zell-Differenzierung bei einem Patienten mit einer Keimbahnmutation in *TBX21*, dem Gen das für T-bet kodiert, bei. In Abwesenheit von transkriptionell-aktivem T-bet war die humorale Immunität weitgehend erhalten, mit intakter somatischer Hypermutation und Gedächtnisbildung. Spezifische Antikörper auf verschiedene Impfungen waren nachweisbar, wenn auch mit einem Trend in Richtung IgG1, IgG4 und IgE und reduziertem IgG2. Dies bestätigt die in der Maus beschriebene Rolle von T-bet beim Klassenwechsel. Darüber hinaus spielt T-bet eine nicht-redundante Rolle bei der Differenzierung von CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B-Zellen, wie die starke Reduktion dieser Zellen im peripheren Blut des betroffenen Patienten und die defekte In-vitro-Differenzierung dieses B-Zell-Phänotyps in T-bet-defizienten humanen B-Zellen zeigte. ATACseq-Analysen zeigten, dass T-bet die Bildung von CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B-Zellen durch die Kontrolle der Chromatin-Zugänglichkeit verschiedener Gene steuert, die die Differenzierung dieser B-Zellpopulation begünstigen. Somit ist T-bet für die protektive humorale Immunität redundant, aber entscheidend für die Differenzierung der CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B-Zellpopulation.

---

**Autorin:** Bärbel Keller

**Kontakt:** [baerbel.keller@uniklinik-freiburg.de](mailto:baerbel.keller@uniklinik-freiburg.de)

## Paper of the Quarter – QIII/2022 – [GAIN](#)

### Human T-bet governs the generation of a distinct subset of CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B cells

Sci Immunol. 2022 Jul 22. >>[PubMed-Link](#)<<

Yang R, Avery DT, Jackson KJL, Ogishi M, Benhsaien I, Du L, Ye X, Han J, Rosain J, Peel JN, Alyanakian MA, Neven B, Winter S, Puel A, Boisson B, Payne KJ, Wong M, Russell AJ, Mizoguchi Y, Okada S, Uzel G, Goodnow CC, Latour S, El Bakkouri J, Bousfiha A, Preece K, Gray PE, Keller B, Warnatz K, Boisson-Dupuis S, Abel L, Pan-Hammarström Q, Bustamante J, Ma CS, Casanova JL, Tangye SG

---

The transcription factor T-bet was initially discovered as the master regulator of the Th1 lineage. Subsequently, it has been found to play a pleiotropic role in innate and adaptive immunity. In murine B cells, T-bet is involved in class switching to IgG2a/c and is highly expressed in a B cell subset, which was first observed to accumulate in aging mice. The homologous human population can be expanded in different disease conditions as in autoimmune conditions like SLE and RA or in common variable immunodeficiency but also in chronic infection with HIV, HCV or Malaria. These cells have been referred to as atypical, activated naïve, tissue-like memory or CD21<sup>low</sup> B cells depending on the disease condition. Beside T-bet, these CD21<sup>low</sup> B cells share a unique expression profile with uniquely high expression of distinct markers as CD11c but also CXCR3 or FCRL5 and a low expression of CD21 and others. In an international collaborative effort, lead by scientists from New York, Sydney and Paris, GAIN researcher contributed to the first description of B cell differentiation in a patient with a germline mutation in *TBX21* encoding T-bet. In the absence of transcriptionally active T-bet humoral immunity was grossly preserved with intact somatic hypermutation and memory formation. Specific antibody responses to vaccination were present, but skewed towards IgG1, IgG4 and IgE away from IgG2, corroborating the role of murine T-bet in class switching. Moreover, the depletion of CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B cells in the affected patient and defective in vitro differentiation of this B cell phenotype demonstrated that T-bet plays a non-redundant role in the differentiation of this phenotype. ATACseq analysis showed that T-bet governs the generation of these cells by controlling chromatin accessibility of distinct genes, poising the differentiation of this B cell subset. Thus, T-bet is redundant for protective humoral immunity but crucial for the differentiation of the CD11c<sup>high</sup>CD21<sup>low</sup> B cell subset.

---

**Author:** Bärbel Keller

**Contact:** [baerbel.keller@uniklinik-freiburg.de](mailto:baerbel.keller@uniklinik-freiburg.de)