

Speaker: 陳銘發

Time: 14:00-15:00, Mar. 16, 2022

Commentator: 張志鵬老師

Place: Lecture room 601

**流感病毒感染通過 B 細胞中的 IL-4 信號傳導擴大抗體反應的廣度**

**Authors:** Miyauchi K, Adachi Y, Tonouchi K, Yajima T, Harada Y, Fukuyama H, Deno S, Iwakura Y, Yoshimura A, Hasegawa H, Yugi K, Fujii SI, Ohara O, Takahashi Y, Kubo M.

**Journal:** *Nat Commun.* 2021 Jun 18;12(1):3789.

**BACKGROUND:** A 型流感病毒 (IAV) 感染是一個重大的公衛難題。即使疫苗接種是對抗病毒感染的最佳策略，但流感病毒經常產生基因突變以避開宿主由先前的疫苗接種或感染建立起的免疫識別。如何改進疫苗開發以提供針對 IAV 的廣效中和抗體成為主要的研究目標。B 細胞產生的中和抗體與病毒顆粒上的 hemagglutinin 結合，有助於清除病毒顆粒。Germinal center (GC) 是一種次級淋巴器官，為 B 細胞濾泡中的特定結構，用於應對感染和免疫反應，但縱隔淋巴結 (MLN) 中的 GC 反應和 GC 介導的 somatic hypermutation 如何有助於由自然感染引起的廣效中和抗體 (bnAbs) 產生以及對感染反應與疫苗接種之間的差異仍然是未解決的問題。

**METHODS:** 作者利用去活化的 IAV 疫苗和 A/Narita/1/2009 H1N1 流行株接種至 C57BL/6J 小鼠體內，並通過體重測量、ELISA 測定、和流式細胞術比較去活化疫苗接種和活病毒感染之間的免疫保護。作者通過 BCR repertoire analysis 進一步確定 B cell receptor (BCR) 之間是否存在共同的 epitopes。

**RESULTS:** 實驗結果指出，病毒感染引起的抗體反應比去活化疫苗接種的範圍更廣。與肺組織相比，廣效中和抗體反應發生在縱隔淋巴結中，這表明 bnAbs 在淋巴結中的誘導是局部反應。分離出的 HA 雙結合抗體可以辨認在 hypervariable region 1、2 和 3 中具有高度相似度的 epitopes。從 IL-4 缺陷小鼠中鼻腔注射至正常小鼠的抗體沒有顯示保護性免疫的跡象，這表明 IL-4 是 GC 反應擴展識別 HA 的 B 細胞所必需的。經過實驗表明，來自 IL-4 缺陷小鼠的血清不能賦予受捐贈小鼠針對異源 IAV 感染的保護作用，而來自野生型小鼠的血清則可以。這表明 IL-4 對於 B 細胞對抗異源 IAV 感染並產生更好反應是必要的。

**CONCLUSIONS:** 在這項研究中，作者指出鼻腔感染的流感更有效地誘導 bnAbs，結合異源病毒的共同的 epitopes。在病毒複製過程中，HA 將隱藏在天然抗原結構中的共同 epitopes 暴露給 B 細胞，並通過 GC 反應增強 B 細胞免疫。IL-4 在有效擴增 GC-B 細胞和增加流感病毒抗體反應範圍方面發揮著決定性的作用。

**Reference:**

1. Miyauchi K, Kubo M, et al. Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signaling in B cells. *Nat Commun.* 2021 Jun 18;12(1):3789.
2. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol.* 2019 Jun;19(6):383-397.