

生物医学文献进展

wisGens

2022/11/3

目录

第一章 简介	1
第一部分 免疫治疗	2
第二章 T 细胞耗竭中的代谢和表观遗传调控变化	3
2.1 前言	3
2.2 耗竭的 T 细胞是异质性的	4
2.3 环境因素调节 T 细胞分化和耗竭	4
2.3.1 免疫调节细胞的作用	4
2.4	4
2.4.1 营养剥夺对免疫功能的调节	4
2.4.2 有害代谢物影响 T 细胞增殖	5
2.5 T 细胞耗竭中的表观重编程	6
2.6 线粒体活性、内质网压力与 T 细胞耗竭	6
2.7 未来展望和目前未解决的问题	6
2.8 文献标注	6
2.9 参考文献	7
第二部分 肿瘤研究	8
第三章 常见的抗癌疗法诱导健康组织干细胞的体细胞突变	9
第四章 总结	10
第五章 参考文献	11
附录	11
附录 A 视频资源	12

目 录	iii
附录 B 在线资源	13
附录 C 赞助我	14

插图目录

2.1 环境因素影响 T 细胞分化和耗竭	5
2.2 T 细胞耗竭中的代谢改变影响表观重编程	6
2.3 线粒体和内质网相关信号传导在 T 细胞耗竭中的作用	7

列表目录

第一章 简介

文献阅读、翻译、总结，以便系统从科研文献中提取新思路、新知识、提升科学能力。

第一部分

免疫治疗

第二章 T 细胞耗竭中的代谢和表观遗传调控变化

目前的免疫疗法通过增强宿主免疫在癌细胞消除和病毒清除方面的能力，产生了显著的临床效果。然而，在长时间接触抗原后，CD8+ T 细胞会分化成一种特殊的分化状态，称为 T 细胞耗竭，这是慢性病毒感染和肿瘤发展过程中抗病毒和抗肿瘤免疫的主要障碍之一。越来越多的证据表明，耗竭的 T 细胞会出现代谢不足，信号级联和表观遗传发生改变，这会抑制效应免疫并导致对免疫检查点阻断疗法的反应不佳。代谢压力如何影响 T 细胞耗竭仍不清楚；因此，在这篇综述中，我们总结了当前关于 T 细胞耗竭如何发生的知识，并讨论了代谢不足和长期应激反应如何影响信号级联和表观遗传重编程，从而通过专门的分化编程将 T 细胞锁定在耗竭状态 (Franco 等 2020)。

2.1 前言

T 细胞活化后，幼稚 CD8+ T 细胞通过转录调控分化为效应 T 细胞或记忆 T 细胞，这一过程需要代谢重编程以满足不同的能量需求。例如，处于代谢静止状态的幼稚 T 细胞使用氧化磷酸化 (OXPHOS) 来产生能量。激活后，幼稚 T 细胞经历由 PI3K-Akt-mTOR 途径控制的代谢开关，向效应 T 细胞分化，这一过程需要 T 细胞依靠有氧糖酵解进行快速扩增和发挥效应功能。

相反，记忆 T 细胞在抗原清除后持续存在，并具有独特的代谢程序，其特征是 OXPHOS 和自噬升高。

线粒体的动力学与 T 细胞代谢有着内在的联系，以满足细胞分化期间或压力条件下的能量需求和免疫反应。在效应 T 细胞中，T 细胞受体 (TCR) 信号传导促进线粒体裂变并导致相对较低的呼吸活动。相比之下，记忆 T 细胞含有相对较大的线粒体质量，并且线粒体具有融合的超微结构和相对较高的备用呼吸能力 (SRC)。

这些特征被认为在没有抗原的情况下支持这些细胞的存活。然而，当抗原持续存在时，例如在肿瘤或慢性病毒感染中，T 细胞显示出一种独特的表型，称为耗竭 (T Cell Exhaustion)。

T 细胞耗竭表现为抑制性受体表达升高，TCR 刺激后效应功能下降和增殖能力降低；独特的表观遗传特征，导致对免疫疗法的反应性差；代谢功能不全，线粒体呼吸和糖酵解受到抑制；内质网应激反应信号的上调等。

2.2 耗竭的 T 细胞是异质性的

在 T 细胞耗竭的发展过程中, CD8 + T 细胞逐渐失去效应细胞因子的产生和增殖潜力, 并逐渐增加其抑制受体的表达, 如 PD-1, Tim-3 和 Lag-3。耗竭的 T 细胞已被证明是从记忆 T 细胞的前体发育而来的, 并且是一群异质细胞群体。以 TCF-1 表达为特征的 CD8+ T 细胞的独特亚群, 显示出干细胞样特性, 表达高水平的 CXCR5 和 SLAMF6 以及 TCF-1; 它们是 PD-1 阻断治疗后扩增并逐渐分化为终末耗竭 T 细胞的主要亚群。然而目前决定 T 细胞耗竭的分化程序和维持干细胞样表型的潜在机制和激活过程在很大程度上仍然未知。

2.3 环境因素调节 T 细胞分化和耗竭

2.3.1 免疫调节细胞的作用

除了慢性 TCR 刺激外, 肿瘤微环境 (TME) 中的免疫抑制特征 (包括细胞因子环境、营养剥夺和暴露于免疫抑制分子) 会影响 T 细胞分化并导致 T 细胞耗竭。调节性 T 细胞通常异常地积聚在 TME 中并表达免疫抑制分子, 包括抑制抗肿瘤 T 细胞反应的细胞因子 IL-10, IL-35 和 TGF。肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 中 T 细胞与 CD8+ T 细胞的比例升高通常与许多癌症类型抗 PD-1 治疗后的预后不良和令人失望的治疗结果有关。最近的在 B16 黑色素瘤肿瘤模型中研究表明, 肿瘤内 T 细胞通过 IL-10 和 IL-35 的合作促进 CD8+ TIL 中的 T 细胞耗竭。

2.4

2.4.1 营养剥夺对免疫功能的调节

TME 中的葡萄糖剥夺主要是由于癌细胞中葡萄糖消耗增加引起的, 而这种剥夺已被发现可以抑制小鼠黑色素瘤和肉瘤模型中 TIL 的杀瘤活性。此外, 由于精氨酸酶和吡咯-2, 3-双加氧酶 (IDO) 在树突状细胞 (DC)、髓源性抑制细胞 (MDSC) 和肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 中的强劲表达, 氨基酸 (如精氨酸和色氨酸) 的剥夺可能会进一步损害代谢适应性并改变 TIL 中的激活和分化程序。从机制上讲, IDO 活性可能由激酶 GCN2 的激活和 mTOR 活性的损害引起, 该活性会从 TME 中消耗色氨酸并因此损害 T 细胞功能。此外, 由色氨酸降解产生的犬尿氨酸 (kynurenine) 通过激活芳烃受体对 T 细胞免疫具有免疫抑制作用。此外, 精氨酸消耗导致 T 细胞增殖, 细胞因子产生和 TCR 表达的下降。T 细胞活化也被证明需要大量蛋氨酸 (methionine), 蛋氨酸在细胞甲基化过程中作为甲基的供体, 从而实现 T 细胞分化所需的表观遗传重编程。此外, 最近的一项研究表明, 从头丝氨酸生物合成对 T 细胞扩增以应对细菌感染的重要性。尽管葡萄糖、色氨酸、精氨酸、蛋氨酸和丝氨酸在 T 细胞活化和效应功能中已被证明很重要, 但它们在 T 细胞耗竭中的作用仍未确定。

有趣的是, PD-1 信号已被证明可以阻断有氧糖酵解, 并在慢性 LCMV 感染期间诱导病毒抗原特异性 CD8+ T 细胞的代谢损伤表型。此外, 来自乙型肝炎病毒 (HBV), 丙型肝炎病毒或 HIV 感染患者的

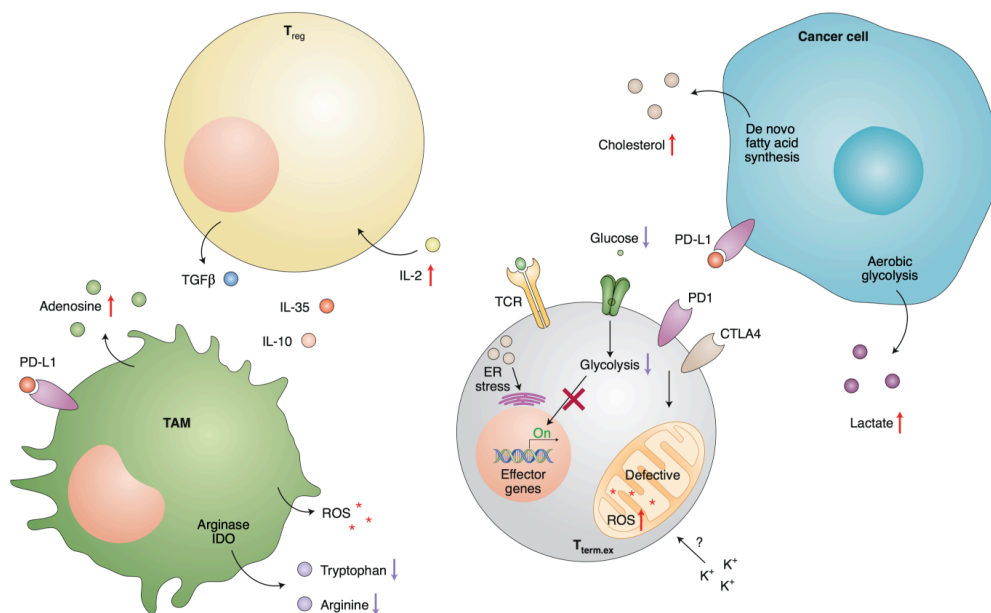


图 2.1: 环境因素影响 T 细胞分化和耗竭

病毒抗原特异性 CD8⁺ T 细胞耗竭显示出代谢适应性下降。

缺氧是另一个关键因素，慢性感染的情况下，在肿瘤中 T 细胞功能会因缺氧而受到抑制。缺氧可以增加共抑制受体的表达并抑制 T 细胞效应器功能。实验表明，通过调节肿瘤细胞中的氧化代谢来减少肿瘤模型（如黑色素瘤和结肠癌）中的缺氧，可以改善 T 细胞功能。相比之下，肿瘤耗氧量增加与 T 细胞耗竭和免疫反应减弱有关。因此，未来的研究需要阐明缺氧反应在 CD8⁺ T 细胞的耗竭和分化程序中的作用。

2.4.2 有害代谢物影响 T 细胞增殖

癌细胞中的高需氧糖酵解伴随着乳酸分泌的增强，从而导致富含乳酸的 TME。而细胞外的高乳酸水平已被证明可以通过未知机制阻碍 T 细胞增殖和功能。鉴于乳酸可通过乳酸脱氢酶 B 生成丙酮酸和 NADH，由乳酸转化为丙酮酸引起的丙酮酸生成不平衡和 NADH/NAD 比率升高可能通过阻碍有氧糖酵解破坏 T 细胞的增殖和效应功能。

此外，TME 是一种富含脂质的微环境，这是由于癌细胞中的从头脂肪酸合成活性以及脂肪细胞和脂肪细胞样成纤维细胞在肿瘤中的积累。据报道，这些肿瘤相关脂质可调节各种细胞类型（包括 TAM、MDSC 和 DC）的免疫抑制特征。此外，最近的一项研究报告称，来自非小细胞肺癌患者的 PD-1^{hi} CD8⁺ TILs 比 PD-1^{lo} CD8⁺ TILs 有更高的脂质含量，因此表明脂质代谢可能有助于 T 细胞衰竭。为了支持这种可能性，T 细胞耗竭已被证明是由 B16 黑色素瘤模型中 ER 应激反应的激活 CD8⁺ TIL 中胆固醇摄取的异常增加驱动的。

2.5 T 细胞耗竭中的表观重编程

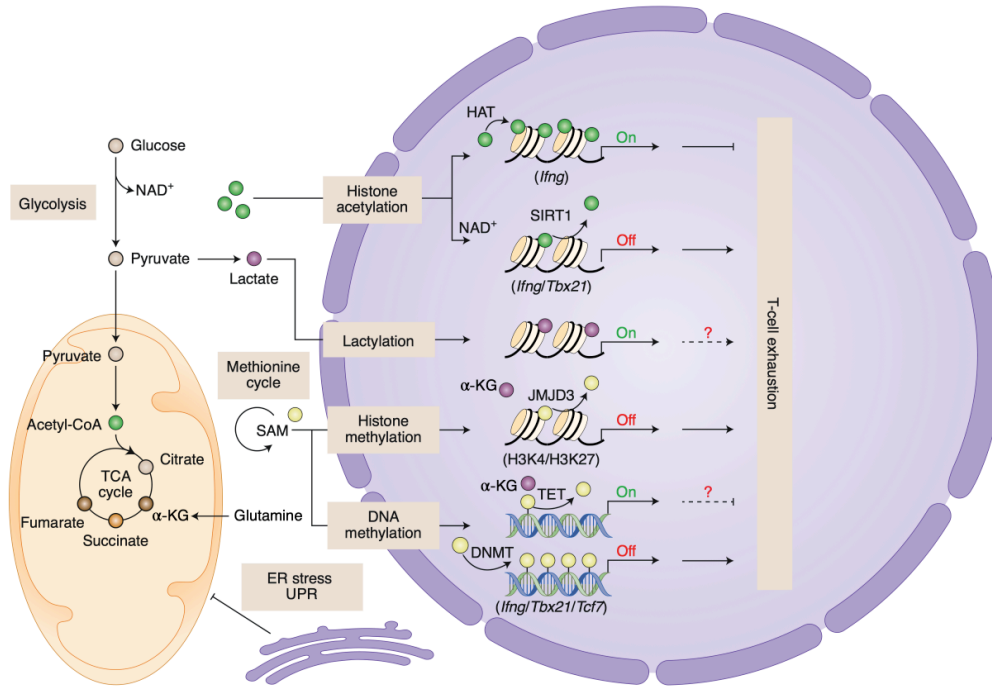


图 2.2: T 细胞耗竭中的代谢改变影响表观重编程

2.6 线粒体活性、内质网压力与 T 细胞耗竭

2.7 未来展望和目前未解决的问题

- 在协调 T 细胞分化程序时，线粒体如何与 ER 和细胞核进行信号交流？
- 线粒体活性和 ER 应激反应是否会影响表观基因组，从而加强 T 细胞耗竭？
- 我们能否通过代谢干预重编程 T 细胞耗竭中的表观基因组？
- 转录因子是否可以控制祖细胞耗竭和终末耗竭状态，从而用于干预 T 细胞代谢程序？

2.8 文献标注

1. Chang, C. H.([Chang 等 2013](#)) 和 Ho, P. C.([Ho 等 2015](#)) 表明葡萄糖剥夺抑制 T 细胞抗肿瘤免疫，可以通过代谢重编程增强。
2. Alfei, F.([Alfei 和 Zehn 2017](#)) 表明 TOX 是慢性病毒感染期间维持 T 细胞耗竭的关键转录因子。

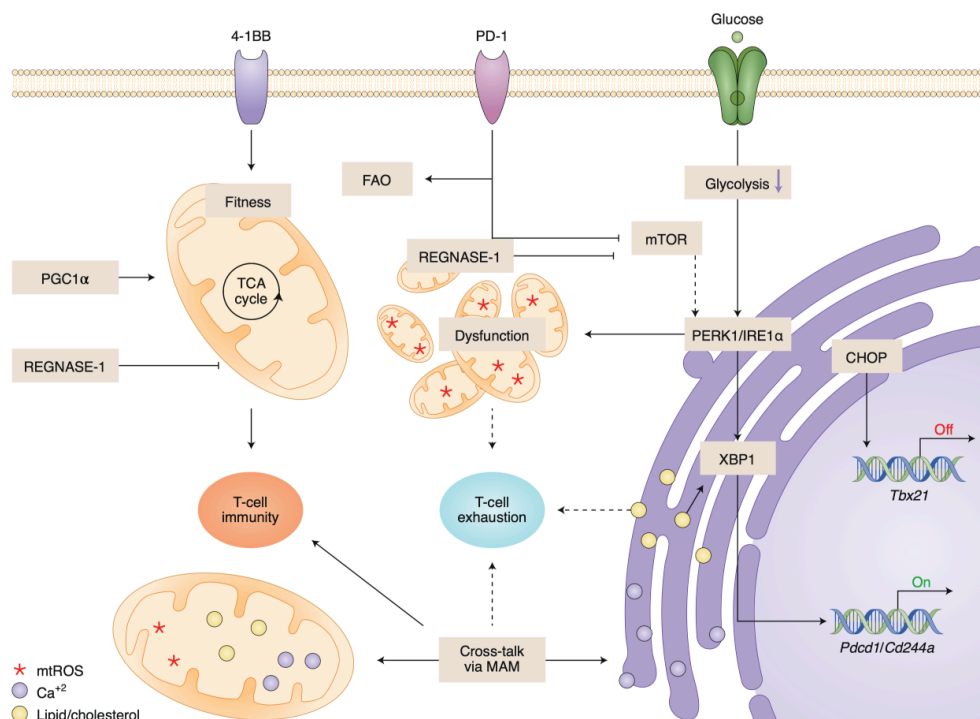


图 2.3: 线粒体和内质网相关信号传导在 T 细胞耗竭中的作用

3. Ghoneim, H. E.([Ghoneim 等 2017](#)) 揭示了终末耗竭的 T 细胞显示出独特的表观遗传特征，这抑制了 T 细胞效应功能和 PD-1 阻断治疗的有效性。
4. Scharping, N. E.([Scharping 等 2016](#)) 提供了功能失调的线粒体与抗肿瘤免疫力下降之间联系的证据。
5. Ma, X.([Ma 等 2019](#)) 表明肿瘤微环境中的胆固醇通过内质网应激的 XBP1 通路驱动 T 细胞耗竭。
6. Miller, B. C.([Miller 等 2019](#)) 发现耗竭的 CD8⁺ TIL 的 TCF1⁺ 亚群，并在抗 PD-1 治疗中有重要作用。
7. Bantug, G. R.([Bantug 等 2018](#)) 强调了线粒体-内质网相互作用在记忆 CD8⁺ T 细胞免疫代谢调节中的重要性。

2.9 参考文献

第二部分

肿瘤研究

第三章 常见的抗癌疗法诱导健康组织干细胞的 体细胞突变

第四章 总结

第五章 参考文献

附录 A 视频资源

肿瘤学家正在转向一种新型的疗法来对抗癌症：重新训练或重新设计免疫系统以抑制肿瘤生长。在本次研讨会中，哈佛医学院的科学家和临床医生讲述了关于使用人体自身防御来对抗癌症的最新方法。
<https://youtu.be/BU-V-2qSOjM>

附录 B 在线资源

附录 C 赞助我



- Alfei, Francesca, 和 Dietmar Zehn. 2017. «T Cell Exhaustion: An Epigenetically Imprinted Phenotypic and Functional Makeover». *Trends in Molecular Medicine* 23 (9): 769–71. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.07.006>.
- Bantug, Glenn R., Marco Fischer, Jasmin Grähler, Maria L. Balmer, Gunhild Unterstab, Leyla Develioglu, Rebekah Steiner, 等. 2018. «Mitochondria-Endoplasmic Reticulum Contact Sites Function as Immunometabolic Hubs that Orchestrate the Rapid Recall Response of Memory CD8+ T Cells». *Immunity* 48 (3): 542–555.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.02.012>.
- Chang, Chih-Hao, Jonathan D. Curtis, Leonard B. Maggi, Brandon Faubert, Alejandro V. Villarino, David O’Sullivan, Stanley Ching-Cheng Huang, 等. 2013. «Posttranscriptional Control of T Cell Effector Function by Aerobic Glycolysis». *Cell* 153 (6): 1239–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.016>.
- Franco, Fabien, Alison Jaccard, Pedro Romero, Yi-Ru Yu, 和 Ping-Chih Ho. 2020. «Metabolic and Epigenetic Regulation of T-Cell Exhaustion». *Nature Metabolism* 2 (10): 1001–12. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00280-9>.
- Ghoneim, Hazem E., Yiping Fan, Ardiana Moustaki, Hossam A. Abdelsamed, Pradyot Dash, Pranay Dogra, Robert Carter, 等. 2017. «De Novo Epigenetic Programs Inhibit PD-1 Blockade-Mediated T Cell Rejuvenation». *Cell* 170 (1): 142–157.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.007>.
- Ho, Ping-Chih, Jessica Dauz Bihuniak, Andrew N. Macintyre, Matthew Staron, Xiaojing Liu, Robert

- Amezquita, Yao-Chen Tsui, 等. 2015. «Phosphoenolpyruvate Is a Metabolic Checkpoint of Anti-Tumor T Cell Responses» . *Cell* 162 (6): 1217–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.012>.
- Ma, Xingzhe, Enguang Bi, Yong Lu, Pan Su, Chunjian Huang, Lintao Liu, Qiang Wang, 等. 2019. «Cholesterol Induces CD8+ T Cell Exhaustion in the Tumor Microenvironment» . *Cell Metabolism* 30 (1): 143–156.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.04.002>.
- Miller, Brian C., Debattama R. Sen, Rose Al Abosy, Kevin Bi, Yamini V. Virkud, Martin W. LaFleur, Kathleen B. Yates, 等. 2019. «Subsets of exhausted CD8+ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade» . *Nature Immunology* 20 (3): 326–36. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0312-6>.
- Scharping, Nicole E., Ashley V. Menk, Rebecca S. Moreci, Ryan D. Whetstone, Rebekah E. Dadey, Simon C. Watkins, Robert L. Ferris, 和 Greg M. Delgoffe. 2016. «The Tumor Microenvironment Represses T Cell Mitochondrial Biogenesis to Drive Intratumoral T Cell Metabolic Insufficiency and Dysfunction» . *Immunity* 45 (2): 374–88. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.07.009>.