

# 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
2.4	4
2.4.1 肿瘤微环境免疫调节细胞促进 T 细胞耗竭	5
2.4.2 营养缺氧影响 T 细胞功能	5
2.4.3 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	5
2.6 线粒体活性、内质网压力与 T 细胞耗竭	5
2.7 未来展望和目前未解决的问题	5
2.8 参考文献	6
第二部分 肿瘤研究	7
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	8
第四章 总结	9
第五章 参考文献	10
附录	10
附录 A 赞助我	11

# 插图目录

2.1 环境因素影响 T 细胞分化和耗竭 . . . . .	4
2.2 T 细胞耗竭中的代谢改变影响表观重编程 . . . . .	5
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 . . . . .	6

# 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。

### 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

2.4

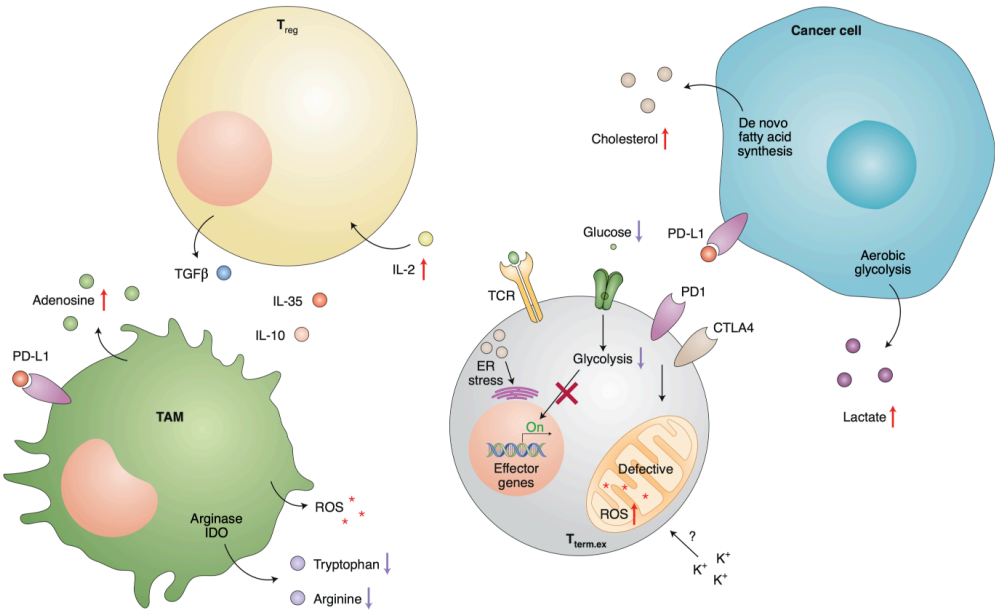


图 2.1: 环境因素影响 T 细胞分化和耗竭



## 2.4.1 肿瘤微环境免疫调节细胞促进 T 细胞耗竭

## 2.4.2 营养缺氧影响 T 细胞功能

## 2.4.3 有害代谢物影响 T 细胞增殖

## 2.5 T 细胞耗竭中的表观重编程

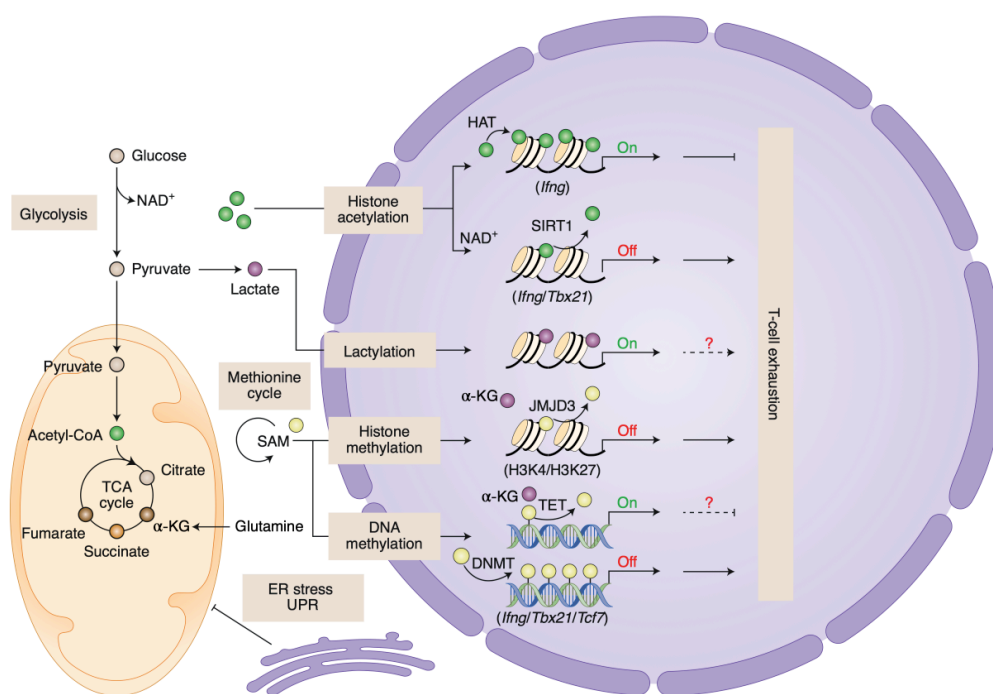


图 2.2: T 细胞耗竭中的代谢改变影响表观重编程

## 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？

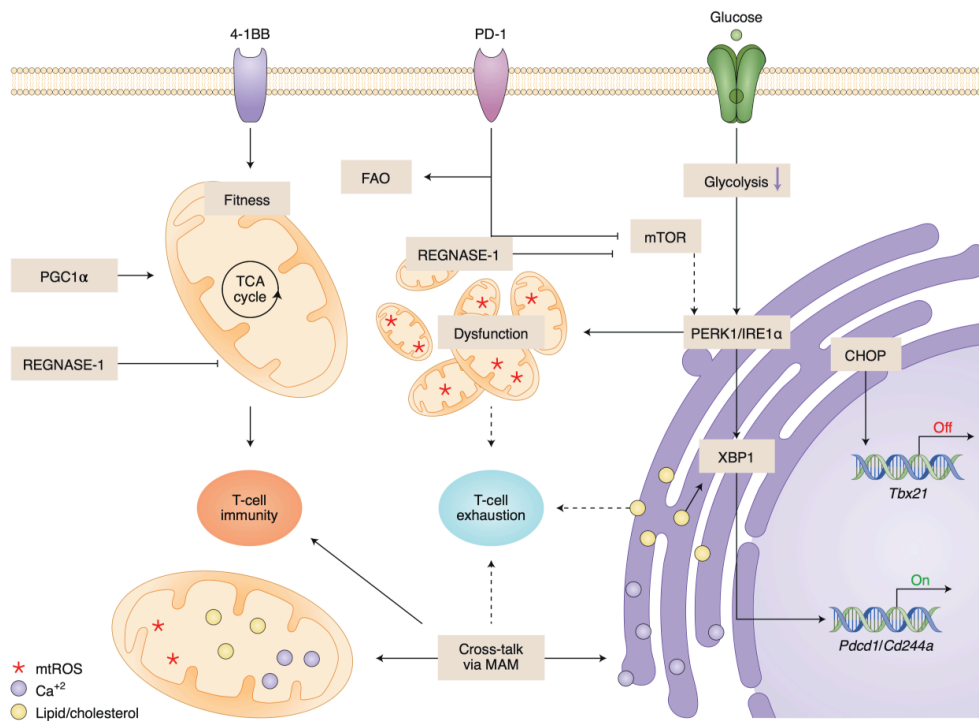


图 2.3: 线粒体和内质网相关信号传导在 T 细胞耗竭中的作用

## 2.8 参考文献

1. Franco, F. *et al.* (2020) 'Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion', *Nature Metabolism*, 2(10), pp. 1001–1012. Available at: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00280-9>.

## 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 赞助我

