研究发现衰老导致T细胞抗肿瘤免疫失能机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/30518.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现衰老导致T细胞抗肿瘤免疫失能机制。

伴随着衰老过程，人类患癌症风险上升。普遍认为，个体衰老进程导致DNA损伤和原癌基因激活，进而诱导细胞发生癌前病变。有研究提出，免疫衰老是衰老个体共有的生理现象。免疫衰老是伴随年龄增长出现的免疫系统的退行性改变，是导致个体“免疫力”下降进而诱发包括肿瘤等疾病的关键原因。其中，T细胞是机体重要的免疫细胞之一，尤其是$CD8^+$ T细胞作为抗肿瘤免疫的一线细胞，在识别抗原后能够直接杀伤肿瘤细胞，在肿瘤免疫治疗中发挥调控作用。而衰老如何影响$CD8^+$ T细胞的功能及其介导的抗肿瘤效应机制尚不明确。

11月26日，中国科学院上海营养与健康研究所肖意传研究组等在《自然-衰老》（*Nature Aging*）上在线发表了题为*Age-related decline in $CD8^+$ tissue resident memory T cells compromises antitumor immunity*的研究论文。

为探讨衰老个体来源$CD8^+$ T细胞的内在调控机制，该研究分选年轻个体和衰老个体来源的$CD8^+$T细胞过继转移到$Rag1^{-/-}$小鼠体内并诱导皮下肿瘤。进而，研究对肿瘤浸润的$CD8^+$

$^+$ T细胞其向TRM细胞分化的能力受到抑制。这一推测通过体外分化实验得到验证。

进一步，为剖析衰老导致TRM分化受到抑制的分子机制，该研究通过多因素基因筛选发现，在老年个体来源$CD8^+$ T细胞中，E3泛素连接酶BFAR的高表达会抑制TRM细胞的产生；在机制方面，E3泛素连接酶BFAR可通过直接介导去泛素化酶USP39的泛素化并使其活化，促进USP39对JAK2的去泛素化，抑制细胞因子诱导的JAK-STAT信号通路的激活，导致TRM的分化的降低及其介导的机体抗肿瘤免疫反应的缺陷。特异性在$CD8^+$ T细胞中敲除BFAR基因促进其在肿瘤微环境中向TRM的分化，进而增强其抗肿瘤的免疫功能。

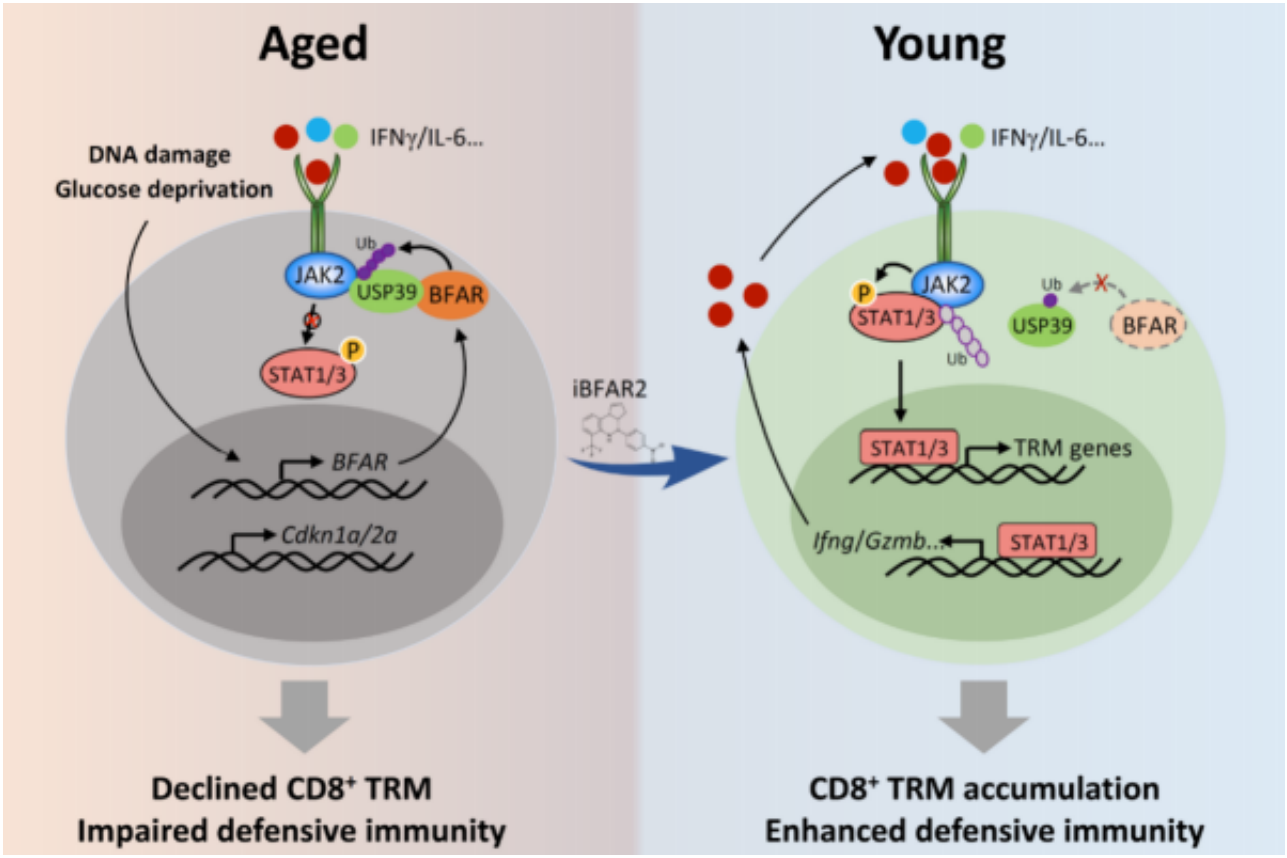
鉴于BFAR的上述功能，该研究利用高通量药物筛选平台结合体外细胞功能实验分析，筛选获得特异性靶向BFAR的小分子抑制剂iBFAR2。体外和体内实验证明，该小分子抑制剂可模拟BFAR敲除的表型，可促进$CD8^+$ T细胞在肿瘤微环境中向TRM的分化，增强$CD8^+$ T细胞的抗肿瘤免疫功能，恢复老年个体来源的$CD8^+$ T细胞的抗肿瘤免疫功能。

研究发现，小分子抑制剂iBFAR2可增加PD-1抗体介导的免疫治疗敏感性，降低高剂量PD-1抗体引起的系统性炎症的副作用。iBFAR2可抑制PD-1抗体不响应肿瘤的生长。由此可见，靶向BFAR可以促进老年个体的抗肿瘤免疫应答，可以增敏PD-1抗体的肿瘤免疫治疗效果，为临床PD-1抗体不响应患者的肿瘤免疫治疗提供新策略。

这一研究揭示了衰老影响机体$CD8^+$ T细胞抗肿瘤免疫反应的作用和分子机理，对衰老个体和PD-1抗体治疗不响应患者的肿瘤免疫防御能力缺陷的机制研究作了补充。BFAR作为衰老调控的关键靶点，提示其对临床老年患者肿瘤免疫治疗具有重要意义。

研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会和中国科学院的支持。该工作由营养与健康所、中国科学院上海药物研究所、上海市胸科医院、河北工程大学合作完成。

论文链接



衰老抑制$CD8^+$ T细胞介导的抗肿瘤免疫模式图

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发