
研究发现T细胞受体信号通路强度与肿瘤中T细胞耗竭性分化关系

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34115.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T细胞受体信号通路强度与肿瘤中T细胞耗竭性分化关系

。近日，中国科学院上海营养与健康研究所吕伟研究组联合国内外科科研人员，利用免疫缺陷患者来源的T细胞受体（TCR）信号蛋白C

ARD11突变体，构建 *Card11*

不同基因突变型小鼠，揭示了TCR信号通路强度与肿瘤中T细胞耗竭性分化的关系。该研究阐明了肿瘤内持续TCR刺激诱导的T细胞耗竭并非抗肿瘤功能丧失，而是对异质性肿瘤识别的缺陷。

这提示，调控CARD11介导的TCR信号强度，能够改变肿瘤微环境中抗肿瘤CD8⁺

T细胞的克隆多样性，增强抗肿瘤免疫应答，为癌症免疫治疗提供新思路。

CD8⁺ T细胞在肿瘤微环境中受到持续的肿瘤抗原刺激，从而分化成耗竭性CD8⁺ T细胞（Tex）。一直以来，耗竭性分化被认为是肿瘤逃逸免疫监视的重要因素。但是，近年来研究发现，Tex具有一定的抗肿瘤能力，但其功能受到肿瘤抗原性低及多种免疫抑制性受体的制约。因此，探讨Tex分化的分子机制对开发更有效的肿瘤免疫治疗策略具有重要意义。

该研究基于携带多种CARD11突变的转基因小鼠建立肿瘤模型发现，CD8⁺ T细胞中TCR下游CARD11信号强度高阻滞CD8⁺ T细胞在肿瘤微环境中的耗竭性分化；相反，相对温和的TCR信号强度促进Tex在肿瘤中的分化和积累。同时，研究分选小鼠及人非小细胞肺癌肿瘤组织中浸润的CD8⁺ T细胞进行体外杀伤实验，证实了Tex拥有强大的肿瘤细胞杀伤功能。研究对Tex进行单细胞TCR测序发现，Tex群体呈现出高度寡克隆化特征，且其TCR免疫组库的多样性受限，这意味着Tex只能识别有限的肿瘤抗原。由于肿瘤持续突变和进化导致的抗原逃逸，Tex无法有效清除肿瘤。进一步，研究发现，CARD11这一骨架蛋白通过感受上游TCR信号强度来调控TCR复合体在胞内运输与降解，从而决定CD8⁺ T细胞的分化命运。

上述研究揭示了TCR信号强度与Tex分化的负相关性，证明了肿瘤抗原识别多样性受限是Tex无法清除肿瘤的关键原因。

6月18日，相关研究成果在线发表在《自然-免疫学》（*Nature Immunology*）上。研究工作得到国家自然科学基金等的支持。

[论文链接](#)

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](https://www.iikx.com)转发