

张连军李贵登顾志敏团队揭示琥珀酸维持T细胞适应性及增强抗肿瘤免疫的新机制，破解免疫治疗体内持久性差的难题

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/34956.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！

张连军李贵登顾志敏团队揭示琥珀酸维持T细胞适应性及增强抗肿瘤免疫的新机制，破解免疫治疗体内持久性差的难题

。2025年8月14日，中国医学科学院系统医学研究院/苏州系统医学研究所（以下简称系统所）张连军团队、李贵登团队、顾志敏团队与瑞士洛桑大学Ping-Chih

Ho团队合作在Immunity期刊在线发表题为Succinate preserves CD8+ T cell fitness to augment anti-tumor immunity的研究论文。该研究发现三羧酸循环代谢中间物琥珀酸，可通过激活线粒体自噬与表观遗传重塑，显著增强CD8+

T细胞存活、干性维持及持久抗肿瘤能力，为提升免疫治疗疗效提供了全新的代谢干预靶点。

Immunity

CellPress

Article

Succinate preserves CD8⁺ T cell fitness to augment antitumor immunity

Kaili Ma,^{1,2,12} Hongcheng Cheng,^{1,2,12} Lin Wang,^{1,2,12} Han Xiao,^{3,4,12} Fenghua Liu,^{1,2,12} Yu Yang,^{1,2,5} Zhen Xiao,^{1,2} Kun Tang,^{1,2,6} Shicheng Li,⁷ Gang Wang,⁸ Minmin Ge,^{1,2} Jiajia Wang,^{1,2} Xiaowei Liu,^{1,2} Hai-Xi Sun,⁴ Ziyi Luo,^{1,2} Zhimin Gu,^{9,*} Ping-Chih Ho,^{10,11,*} Guideng Li,^{1,2,*} and Lianjun Zhang^{1,2,13,*}

肿瘤浸润CD8⁺ T细胞经受持续性抗原刺激导致功能耗竭，表现为自我更新能力丧失、线粒体代谢受损及表观遗传固化。其中，具有干细胞特性的TCF-1⁺ T细胞亚群（T_{pex}）是免疫治疗的核心应答群体，其数量与患者生存期显著正相关。然而，如何维持T细胞干性仍是领域内重大挑战。近年研究发现，三羧酸循环（TCA）衍生代谢物浓度的波动深刻影响T细胞的分化轨迹。琥珀酸是三羧酸循环（TCA）中的重要中间代谢物，在携带琥珀酸脱氢酶（SDH）突变的肿瘤中大量累积，但目前琥珀酸在CD8⁺ T细胞介导的抗肿瘤免疫应答中的作用仍存在较大争议，其是否直接调控T细胞分化尚不清楚。

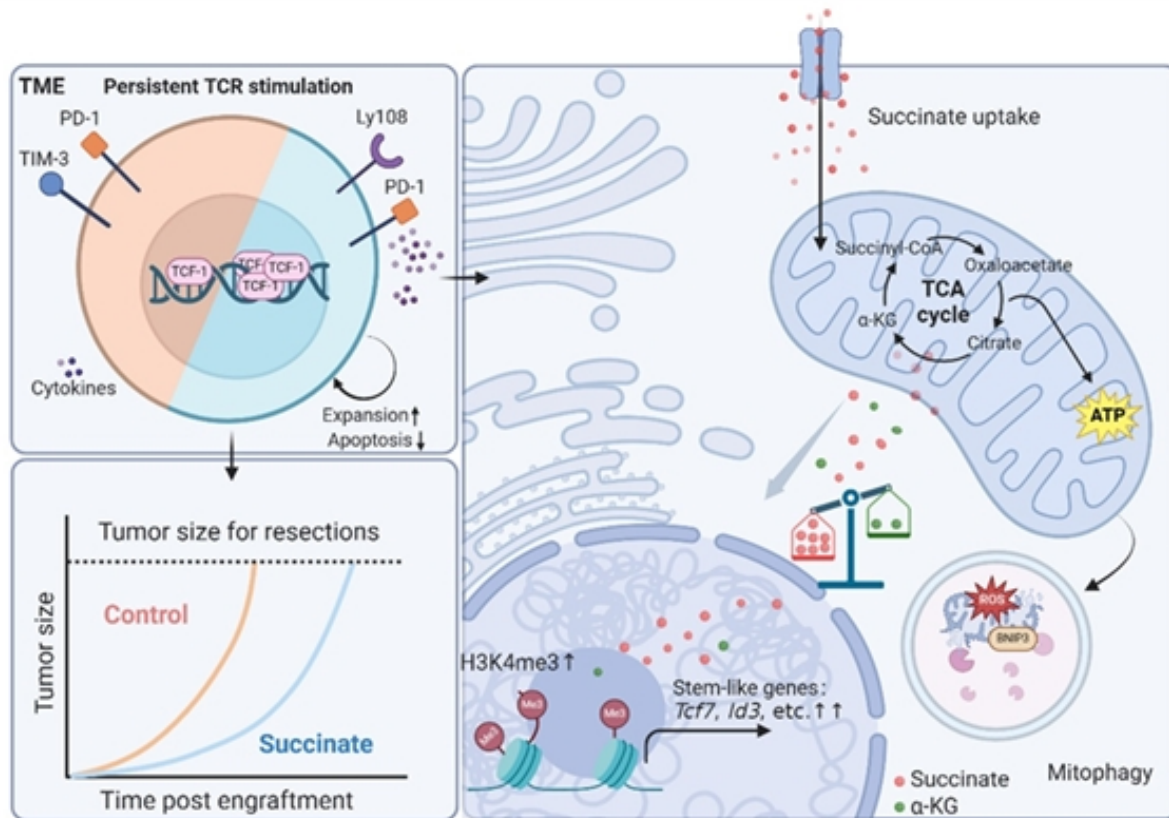
研究团队在免疫健全的C57BL/6小鼠中皮下接种SDHB（琥珀酸脱氢酶B亚基）缺陷肿瘤细胞，构建内源性琥珀酸富集模型，并首先评估其对CD8⁺ T细胞介导抗肿瘤免疫应答的影响。结果显示

：SDHB缺陷显著抑制了肿瘤生长，并伴随肿瘤抗原特异性CD8+T细胞数量的明显上升，同时T细胞内琥珀酸水平也显著升高。联合aPD-L1治疗进一步增强了这一抗肿瘤免疫反应，有效抑制肿瘤进展；而清除CD8+T细胞群体则完全消除了上述治疗优势，表明CD8+T细胞是介导该效应的关键效应群体，琥珀酸则是驱动该过程的重要代谢因子。

随后，研究团队揭示了琥珀酸重塑T细胞功能的双重机制：线粒体自噬激活和表观遗传重编程。通过体外活化扩增，研究团队发现补充琥珀酸盐显著促进干性样CD8+T细胞形成，并抑制细胞凋亡。鉴于琥珀酸在线粒体氧化磷酸化代谢（OXPHOS）中的核心作用，及线粒体在经典凋亡中的重要功能，研究团队对线粒体代谢与质量控制体系进行了分析，证实琥珀酸暴露不仅可增强T细胞的OXPHOS活性和线粒体备用呼吸潜力，还能在持续抗原刺激压力下，通过上调BNIP3诱导线粒体自噬，从而抑制mtROS累积并减少细胞凋亡的发生。此外，琥珀酸处理不仅显著提高T细胞活化后的扩增能力，还诱导记忆/干性相关分子的转录激活，尤其是TCF-1等关键转录因子表达显著升高，提示琥珀酸处理促进干性样T细胞的分化或维持。有趣的是，BNIP3的敲除或添加线粒体抑制剂并不显著改变TCF-1的表达，提示琥珀酸诱导T细胞干性分化存在其它调控机制。研究团队进一步利用CUTTag-seq分析发现，琥珀酸处理使干性相关基因（Tcf7等）位点的激活型组蛋白标记H3K4me3上调，抑制型组蛋白标记H3K27me3下调，导致干性相关基因转录开放，表明琥珀酸通过表观遗传重编程增强T细胞干性。

更重要的是，团队采用急性细菌感染模型和过继细胞治疗模型证实，琥珀酸预处理的干性样CD8+T细胞在体内具备更强的干性维持能力：在急性感染中，其分化轨迹明显偏向形成更多记忆前体效应细胞（MPECs）和中心记忆T细胞（TCM），并持续高表达TCF-1。在肿瘤模型中，该表型赋予T细胞更强的肿瘤控制力，显著延长小鼠生存期并抑制过继T细胞终末耗竭。同样，过继转移琥珀酸处理后的小鼠及人源CAR-T细胞均表现出更好的体内持久性和更强的肿瘤控制能力。

最后，研究团队分别评估了琥珀酸处理的CD8+T细胞转录特征以及琥珀酸富集肿瘤细胞转录特征，在预测CAR-T治疗临床结局和免疫治疗响应方面的潜在价值。一方面，研究团队使用琥珀酸诱导的转录特征对比输注前CAR-T细胞，预测弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的临床结局，结果表明，琥珀酸诱导的转录特征结合干性样特征能更好的预测良好临床结局。另一方面，作者基于公开转录组数据构建了富含琥珀酸肿瘤的特征基因集，发现其在接受免疫检查点抑制治疗（ICB）的部分黑色素瘤和胃癌患者中，与更佳临床预后显著相关，提示琥珀酸富集特征有望作为免疫治疗疗效的新型预测标志物。



综上所述，琥珀酸通过双重机制重塑T细胞命运：一方面激活BNIP3介导的线粒体自噬清除损伤线粒体，提高线粒体代谢适应；另一方面降低 α -KG/琥珀酸比值，通过H3K4me3 /H3K27me3 表观遗传重编程锁定干性基因（如Tcf7、Id3、Ccr7），促使CD8⁺T细胞向TCF-1⁺干细胞样状态分化。该过程显著提升了T细胞存活率及干性维持能力，在体内外模型中增强了过继细胞治疗及免疫检查点阻断疗效。另外，基于琥珀酸调控特征构建的预测模型，可有效筛选CAR-T完全缓解患者及ICB治疗优势人群，为肿瘤免疫治疗提供新型代谢干预策略与伴随诊断工具。系统所张连军研究员、李贵登研究员、顾志敏研究员及瑞士洛桑大学Ping-Chih Ho教授为该论文的共同通讯作者。系统所马凯丽副研究员、程洪成副研究员、北京协和医学院博士研究生王琳、中国科学院大学硕士研究生肖韩、北京协和医学院硕士研究生刘沅华为该论文的共同第一作者。该研究得到国家自然科学基金原创探索计划项目、中国医学科学院创新工程、国家生物药技术创新中心CGT平台等项目的支持。

查看全文：[https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613\(25\)00326-7](https://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613(25)00326-7)

来源：Immunity

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