研究发现制约调节性T细胞存活及免疫功能的关键机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/42358.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！

研究发现制约调节性T细胞存活及免疫功能的关键机制。

神经退行性疾病和自身免疫性疾病的发生发展都与免疫耐受失衡相关，这类疾病往往伴随组织炎症。调节性T细胞（Treg细胞）具有治疗此类疾病的潜力，但该细胞需进入高度炎症性病灶组织，才能发挥其免疫抑制和组织修复作用。同时，病灶微环境中局部高浓度的炎症因子、代谢紊乱及活化免疫细胞的持续刺激，也可能对Treg细胞的存活和功能构成挑战。

近
日，
中国科学
院上海有机化学研
究所科研团队在Treg细胞治疗策略研
究方面取得进展。团队
通过建立模拟多发性硬化症（MS）中枢神经系统炎症微环境的体外模型，结合pooled
shRNA筛选、动物疾病模型及MS
患者临床样本分析，揭示RIPK1激酶活性依赖的程序性坏死是限制炎症组织中Treg细胞持久存活和免疫抑制功能的关键“ 死亡检查点 ”。

团队构建了由Th1/Th17细胞与BV2小胶质细胞共同构成的体外炎症模型，发现在这一炎症环境中，Treg细胞免疫抑制能力的持续下降主要源于Treg细胞大量死亡，而非FOXP3表达丢失。这揭示出，Treg细胞能否在炎症组织中持续存活，可能是决定其长期发挥免疫调节作用的关键因素之一。

团队通过构建靶向2232个基因的pooled shRNA功能筛选体系证实，RIPK1-RIPK3-MLKL程序性坏死通路激活可直接驱动炎症环境中Treg细胞死亡，抑制该通路可提升Treg细胞存活率。这表明，RIPK1激酶活性依赖的程序性坏死并非仅仅是组织炎症的下游效应，也可能构成限制Treg细胞在炎症病灶中持续发挥治疗作用的关键“ 死亡检查点 ”。

机制研究表明，Treg细胞特有的FOXP3驱动低葡萄糖代谢程序，使其在营养竞争和低糖环境中具有代谢适应优势，但会降低己糖胺生物合成通路的活性，导致其代谢产物UDP-GlcNAc水平下降，并降低RIPK1的O-GlcNAc修饰水平。修饰减少使RIPK1更易在炎症刺激下被激活，进而启动RIPK1-RIPK3-MLKL介导的程序性坏死通路，导致Treg细胞选择性死亡，并削弱其在炎症组织中的

持续存活和免疫抑制能力。这一机制揭示Treg细胞特有的代谢程序在帮助其适应营养竞争环境的同时，可能形成其在炎症微环境中的内在生存弱点。

研究进一步发现，提高Treg细胞的O-GlcNAc修饰水平，或特异性阻断程序性坏死，均可提高Treg细胞在炎症病灶中的存活和免疫抑制能力，并改善MS和系统性红斑狼疮动物模型中的自身免疫病理。这一结果证明，抑制程序性坏死不仅能够保护Treg细胞免受炎症微环境损伤，还有望通过提高Treg细胞在病灶组织中的持久性，增强其长期治疗效果。

该研究揭示了“ Treg特异性代谢程序—RIPK1 O-GlcNAc修饰—程序性细胞死亡 ”调控轴，为理解炎症病灶中Treg细胞持续存活和功能维持受损的分子机制提供了新视角。研究结果提示通过解除Treg细胞的“ 死亡检查点 ”，提高其在病灶组织中的存活时间和免疫抑制能力，或成为增强Treg细胞治疗效果、开发新一代Treg细胞治疗策略的重要方向。

相关研究成果发表在《临床检查杂志》（*The Journal of Clinical Investigation*）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会和中国科学院等的支持。

论文链接

研究团队单位：上海有机化学研究所

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