

# 老药为肿瘤免疫治疗“提质增效”

● 本报记者 张思玮 实习生 阚宇轩

近日,《自然-免疫学》杂志在线发表华中科技大学基础医学院、中国医学科学院基础医学研究所教授黄波团队一项最新研究论文。该研究找到了肿瘤免疫治疗利器——碳酸锂,其能引导肿瘤部位的乳酸进入 T 细胞后,被快速转运至线粒体进行燃烧,进而给进入肿瘤组织的 T 细胞供能,全能复活 CD8<sup>+</sup>T 细胞对肿瘤细胞的杀伤,为肿瘤免疫治疗找到了一种全新方法,不仅能快速实现临床转化,还能增强我国肿瘤免疫治疗的全球竞争力。

## T 细胞难以有效杀伤肿瘤细胞

在人类肿瘤治疗史上,肿瘤免疫治疗具有里程碑式的意义,其成功在于激发了一类特殊的免疫细胞,即 T 细胞的内在活力。

“T 细胞天生能够监视、杀伤肿瘤细胞,但肿瘤细胞却进化出免疫逃逸机制,逃避 T 细胞的杀伤。”黄波告诉记者,正常组织细胞胞内和胞外的液体 pH 值通常维持 7.0 左右,但肿瘤细胞却不同,其胞内偏碱(pH>7.2)而胞外偏酸(pH<6.8),这正是由于肿瘤细胞异常代谢所致。

通常肿瘤必须依赖糖酵解以达到其快速增殖的目的。糖酵解是将一个葡萄糖分子转变为两个乳酸分子的过程,肿瘤细胞随后将乳酸从细胞内转

运至细胞外。乳酸作为酸性分子,其外排必将导致肿瘤细胞的胞内呈碱性胞外却偏酸。

黄波表示,肿瘤组织乳酸的含量是正常组织的 40~50 倍,因此,进入肿瘤组织的 T 细胞在接触到肿瘤细胞(杀伤需要 T 细胞和肿瘤细胞接触)之前,就已被乳酸所浸泡。

而令人难以置信的是,乳酸是极好的供能分子,其氧化优于葡萄糖氧化,更快速产生能量分子三磷酸腺苷,但普通的细胞却很难利用它,包括 T 细胞在内。

“进入肿瘤部位的 T 细胞会大量摄取乳酸,然而其所摄入的乳酸不但不能被利用,反而启动表观遗传信号,诱导 T 细胞进入抑制和功能失活的状态,导致 T 细胞最终难以有效杀伤肿瘤细胞。”黄波说。

因此,探寻将乳酸“变害为宝”的手段和方法,使其被氧化,重燃细胞内“能量工厂”-线粒体供能“火焰”,直接赋能 T 细胞,使其浴“火”重生,高效杀灭肿瘤细胞,这对当前处于瓶颈状态的肿瘤免疫治疗具有颠覆性的意义。

## 碳酸锂为 T 细胞持续赋能

临床观察显示,临床抗精神类疾病的一线用药碳酸锂(Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)能降低患者脑脊液中的乳酸水平,这提示其

可能具有促进乳酸在线粒体内燃烧的作用。基于这一线索,研究人员开始尝试研究体外用碳酸锂处理被乳酸作用过的 CD8<sup>+</sup>T 细胞。

研究团队发现,尽管乳酸进入 CD8<sup>+</sup>T 细胞后,快速酸化细胞浆,抑制 T 细胞的激活和增殖,并促进其凋亡,然而碳酸锂却显著降低胞内乳酸含量,不仅恢复而且增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化和增殖。利用差异同位素标记乳酸的示踪技术,证实碳酸锂诱导乳酸分子进入 T 细胞线粒体内进行燃烧供能。

那么,碳酸锂是如何将乳酸从胞浆转运至线粒体进行氧化燃烧的?通过 T 细胞膜表面的单羧酸转运体 MCT1 进入胞浆后如何转运至线粒体?

研究团队发现,碳酸锂促进乳酸转运子 MCT1 定位至线粒体内膜。MCT1 蛋白 N 末端的内质网 ER 靶向序列之后存在一段线粒体靶向序列,这样的双靶向序列受到 PKC $\theta$  磷酸化调控。通常情况下,胞浆内 PKC $\theta$  失活,ER 靶向序列被启动,MCT1 被运输至 ER 腔,再经高尔基体被运输至细胞膜表面,转运乳酸。

然而,碳酸锂作用于溶酶体膜上的 V-ATP 质子泵,阻碍胞浆中的氢离子进入溶酶体腔内,阻断溶酶体酸化过程,导致第二信使分子 DAG 的生成

和 PKC $\theta$  的激活,进而使胞内的 MCT1 定位至线粒体内膜,源源不断将胞浆中的乳酸转运至线粒体内燃烧,为 CD8<sup>+</sup>T 细胞供能。

## 试验与临床均得以验证

黄波表示,上述研究阐明了碳酸锂的作用方式具有普遍性,在小鼠不同肿瘤类型(黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌)中,均证明碳酸锂作用于肿瘤组织中的 CD8<sup>+</sup>T 细胞,通过转运 MCT1 至线粒体膜上,使得瘤体组织间液中的乳酸能够流向 T 细胞的线粒体内进行燃烧,激发 T 细胞抗肿瘤效应,从而显著抑制肿瘤生长,延长小鼠生存期。

值得一提的是,这种抗瘤效应在人体瘤组织样本中也被证实。研究人员通过对临床病人恶性胸腔积液以及结肠和乳腺癌组织标本分析,发现胸腔积液和肿瘤组织间液中乳酸水平和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的功能呈负相关,而碳酸锂的处理则逆转肿瘤组织中浸润性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抑制状态,恢复其杀肿瘤的本能。

“这项研究揭示了碳酸锂启动 CD8<sup>+</sup>T 细胞线粒体代谢乳酸的分子机制,具有重要的免疫学理论意义。”黄波说。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41590-023-01738-0>

# 研究发现学历越高痴呆症患病风险越小

本报讯 近日,华中科技大学教授刘刚团队在《柳叶刀-老龄健康》发表了一项关于社会经济地位、健康生活方式与早发性和迟发性痴呆的前瞻性关联研究的最新成果。研究显示,受教育程度较低与早发性痴呆发生风险的增加显著相关,且这种关联在 2 型糖尿病患者中更为显著;不健康的生活方式对早发性痴呆也有一定影响,社会经济地位与生活方式之间没有明显联系。

意大利微量元素学会主席 Vinceti 认为,该研究为进一步认识痴呆发病危险因素,尤其是早发性痴呆发病原

因作出了重要贡献。

2019 年全球疾病负担调查显示,我国 60 岁及以上痴呆患者超过 1500 万,占全球痴呆总人数的 1/4 以上。随着我国人口老龄化不断发展,到 2050 年老年人口将超 4 亿,老年痴呆患者预计达 3000 万。因此,识别痴呆症的潜在可改变影响因素具有重要意义。

新研究分别纳入 257345 名和 294133 名参与者进行早发性痴呆和迟发性痴呆的研究。经过 11.9 年至 12.5 年的随访,新发 502 例早发性痴呆和 5768 例迟发性痴呆。与迟发性痴呆相比,受教育程度、任职状况、收入对早

发性痴呆的影响更为显著。

研究人员发现,与社会经济地位较高且有 3 到 4 种健康生活方式的人群相比,社会经济地位较低和只有 0 到 1 种健康生活方式的人群患早发性痴呆的风险高 440%,其中受教育程度为主要影响因素。这提示,预防早发性痴呆既需要个体遵循健康生活方式,也需要国家和社会层面采取相关措施,改善影响健康的社会决定因素,促进健康公平。

“中国的人口老龄化不断加剧,认知障碍的患病趋势逐渐增长,我们身边也不乏因为患痴呆症而生活质量明



图片来源:摄图网

显下降的案例,希望我们的研究能引起关注,为国家政策制定提供一些参考。”论文通讯作者刘刚表示。

(李思辉 田珺)

相关论文信息:[https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(23\)00211-8](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(23)00211-8)