

# 记忆性 T 细胞形成机制研究获进展

**本报讯** 近日,中国医学科学院基础医学研究所教授黄波团队在 *PNAS* 杂志在线发表了一项有关记忆性 T 细胞形成机制方面的研究成果。研究揭示了芳香烃受体(AhR)在调控记忆性 T 细胞形成中的关键作用,以及早期效应性 CD8<sup>+</sup>T 细胞是如何受 AhR 调控而分化记忆性 T 细胞的具体分子机制。

CD8<sup>+</sup>T 细胞记忆的形成与维持是疫苗保护、肿瘤免疫治疗和机体抗病毒感染的核心。CD8<sup>+</sup> 初始 T 细胞在受到抗原刺激后分化为效应性 T 细胞,当抗原被清除,95%以上效应性 T 细胞走向死亡,小于 5%的效应性 T 细胞转化为长寿命的记忆性 T 细胞。

长期以来,有关记忆性 T 细胞的分化起源问题一直是领域内的困惑,有关



图片来源:摄图网

T 细胞记忆形成机制依然不明。

为此,研究人员通过 AhR 敲除小鼠的感染模型发现,AhR 的缺失并不影响 CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞的增殖和功能,但对 CD8<sup>+</sup> 记忆 T 细胞分化形成造成损伤。研究发现,在 T 细胞激活早期,T 细胞受体(TCR)信号被激活

后,迅速诱导活性氧(ROS)的生成,ROS 通过 Nrf2 依赖性途径迅速上调早期 CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞中 AhR 的表达。然而随着 T 细胞的持续活化增殖,AhR 的表达和激活快速下调。

早期效应性 T 细胞根据其表面 CD127 和 KLRG1 的表达可分为记忆前体细胞

MPECs 和终末效应前体细胞 SLECs。研究团队进一步发现,随着 T 细胞持续活化分裂,SLECs 中 HIF-1 $\alpha$  表达逐渐升高,与 AhR 竞争配体 HIF-1 $\beta$ ,进而降低 AhR 的表达及活性,最终在病原菌被清除后快速死亡。

相反,MPECs 中 AhR 持续高表

达。研究揭示了 MPECs 自分泌 IL-2 通过 STAT5-TPH1-5HTP 信号通路进一步维持 AhR 的表达与活性。AhR 的持续表达竞争性结合 HIF-1 $\beta$  拮抗 HIF-1 $\alpha$ ,推动 T 细胞由糖酵解向脂肪酸氧化代谢模式转变,促进记忆性 T 细胞的形成和长期存活。

黄波表示,该研究破解了小于 5%的效应性 T 细胞是如何通过具体分子途径分化为记忆性 T 细胞这一领域内的难题,揭示了 AhR 这一特殊转录因子在记忆性 T 细胞分化发育的关键作用,这对于当前以 T 细胞为核心的肿瘤免疫治疗具有重要理论和实际意义。

(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1073/pnas.2317658121>

## 骨质疏松加速认知功能衰退

**本报讯** 南京大学医学院副教授郭保生、教授蒋青团队与教授石云团队合作,发现了骨脑轴代谢紊乱加速病理状态下认知功能损伤的新调控机制。这是国际上首次发现骨质疏松可加速认知功能衰退,为临床治疗阿尔茨海默病等提供了新思路。相关研究成果日前在线发表于《自然-代谢》。

该研究发现,骨细胞源性骨硬化蛋白可以通过血脑屏障抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进衰老和阿尔茨海默病进展过程中认知能力的下降。该成果不仅揭示了骨脑轴代谢紊乱在阿尔茨海默病等疾病过程中认知功能损伤的机制,也丰富了器官之间相互调控的理论基础,为临床治疗阿尔茨海默病等神经退行性疾病提供了新思路。

“我们在临床上经常发现,老年人尤其是女性因为骨质疏松导致骨折,同时伴随认知功能下降等问题。”蒋青介绍,当人体骨质疏松后,骨骼会释放骨硬化蛋白。患者血液检测结果显示,骨硬化蛋白成分增多,脑脊液检测中骨硬化蛋白浓度也显著上升。

针对上述现象,团队开展研究。“我们的研究成果表明,对于健康的老年人而言,骨硬化蛋白进入大脑后会损伤认知功能,而对老年痴呆患者来



图片来源:摄图网

说,这会加重其病情。”蒋青表示。

实际上,骨骼除了具有运动、支持的作用外,作为一种非典型内分泌器官,它在维持机体稳态平衡中也起重要作用。该团队研究发现,在认知功能保持正常的住院患者中,随着年龄增长,脑脊液中骨硬化蛋白浓度显著上升。此外,研究团队发现,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号在阿尔茨海默病的发病机制中起重要作用,并验证了相关结论。

德国德累斯顿工业大学教授 Lorenz Hofbauer 在同期发表的研究简报中评价,“这是一篇出色的论文,提供了令人信服的实验证据,阐明了骨细胞源性骨硬化蛋白在神经退行性疾病中的作用及其机制,证明用于治疗严重骨质疏松症的骨硬化蛋白中和抗体具有治疗阿尔茨海默病的潜能。”

(温才妃)

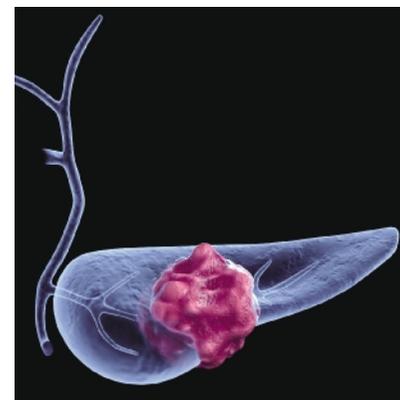
相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s42255-024-00989-x>

## 研究发现胰腺囊性肿瘤新型诊断标志物

**本报讯** 近日, *Signal Transduction and Targeted Therapy* 杂志以原创性论著形式发表了北京协和医院胰腺外科团队的最新研究成果。该团队成功建立了一项基于质谱检测的囊液糖蛋白组学检测分析技术,发现了一组可协助胰腺囊性肿瘤良恶性鉴别诊断的囊液糖蛋白标志物,为胰腺囊性肿瘤的综合诊治体系提供了新型诊断标志物。

胰腺囊性肿瘤检出率日益升高,其类型主要包括黏液性囊性肿瘤、导管内乳头状黏液性肿瘤、浆液性囊腺瘤、实性假乳头状肿瘤和囊性神经内分泌肿瘤等。其中,有少部分胰腺囊性肿瘤会恶变,因此早期发现恶性胰腺囊性肿瘤对于改善患者预后至关重要。囊液分析是辅助胰腺囊性肿瘤诊断的关键手段之一,但目前十分缺乏具有高诊断效能的囊液标志物。

异常糖基化是恶性肿瘤的重要生物学特征之一。课题组利用质谱检测平台与糖蛋白提取富集及鉴定分析方法,成功建立了针对囊液糖蛋白组学检测的分析技术。基于该技术,课题组对不同病理类型的囊液标本进行高通量蛋白组学联合糖蛋白组学检测,初



图片来源:摄图网

步鉴定出一组在恶性胰腺囊性肿瘤病例中特异性表达的糖蛋白标志物,包括糖基化的 PHKB、CEACAM5 与 ATP6V0A4。

根据以上糖蛋白的关键离子特征及谱图信息,课题组建立了基于平行反应监测 (PRM) 技术的靶向糖蛋白测定方法,并通过胰腺囊性肿瘤患者扩大验证队列证实,以上囊液糖蛋白标志物可以准确检出胰腺囊性肿瘤患者中的恶性病例。课题组希望未来通过进一步转化,该诊断标志物能应用于临床,协助完善胰腺囊性肿瘤的综合诊治体系。

(张思玮)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01645-8>