

年度盘点—免疫学

2024年免疫学领域基础与临床“双丰收”

● 黄波 张华锋

2024年,免疫学研究在基础和临床领域取得了显著进展,尤其在免疫治疗、免疫代谢、神经免疫以及免疫衰老等方向取得了重要突破。本文总结了2024年免疫学领域的最新研究成果。



黄波



张华锋

1 免疫治疗

免疫治疗已成为现代医学领域的重要突破之一。随着对免疫系统细胞、分子机制以及肿瘤微环境的深入研究,免疫治疗不仅在肿瘤治疗领域发挥重大作用,也在其他疾病的治疗中展现了巨大潜力。

免疫治疗在临床应用方面持续取得突破,多个免疫疗法相继获得批准并展现了显著疗效。2024年2月,美国FDA加速批准了Iovance Biotherapeutics的TIL疗法Amtagvi(Lifileucel),用于治疗PD-1/PD-L1单抗治疗进展的晚期黑色素瘤。临床研究显示,该疗法的客观缓解率(ORR)达31.4%,疾病控制率高达77.8%。尤其在部分患者中,肿瘤完全消失,达到了完全缓解。

此外,Lifileucel在治疗转移性非小细胞肺癌方面也取得了重要进展。Lifileucel临床研究的2期试验结果显示,28例可评估疗效的转移性非小细胞

肺癌患者在接受Lifileucel治疗后展现了良好的临床反应。所有患者在入组前接受过中位数为2次的全身治疗(治疗次数为1至6次,包括抗PD-1/PD-L1抗体治疗)。研究结果显示,Lifileucel治疗的ORR为21.4%(6/28例),其中包括5例部分缓解(PR)和1例完全代谢缓解。79.2%的患者在治疗后肿瘤负荷减轻,显示出该疗法在转移性肺癌治疗中的潜力。

同年8月,Adaptimmune公司开发的TCR-T细胞疗法afamitresgene autoleucel获得FDA加速批准,成为全球首个获批上市的TCR-T细胞疗法,用于滑膜肉瘤治疗,标志着TCR-T疗法在实体瘤领域取得了重要突破。

CAR-T细胞疗法在实体瘤治疗中的进展同样令人瞩目。针对GD2的CAR-T细胞疗法在实体瘤患者中展现出显著疗效,75%的患者肿瘤得到有

效控制,并且神经功能有所改善。在自身免疫性疾病的治疗中,德国埃尔朗根-纽伦堡大学的Georg Schett教授团队报道了15名患有严重自身免疫性疾病的患者(包括系统性红斑狼疮、系统性硬化症和特发性炎性肌病患者)在接受CAR-T治疗后显著缓解,且在随访15个月内,患者已停止使用所有免疫抑制剂和抗炎药物。

在基础研究领域,免疫逃逸机制的深入探索为免疫治疗提供了新的靶点。复旦大学生物医学研究院许杰教授团队发现了首个CD3的配体CD3L1(或ITPRIPL1),并揭示了CD3L1在肿瘤免疫逃逸和睾丸免疫豁免中的关键作用。基于这一发现,该团队开发了靶向CD3L1的特异性抗体,这种新型免疫检查点抑制剂能够激活T细胞并有效抑制肿瘤生长,具有良好的临床应用前景。

肿瘤微环境的生物力学特性对免疫细胞功能的调控也成为研究的重点。厦门大学周大旺教授团队发现,转录因子Osr2作为一个生物力学检查点,在肿瘤微环境中加剧了CD8⁺T细胞的耗竭。肿瘤细胞通过调节肿瘤微环境的力学特性,影响T细胞的机械感知和信号传导,最终促进T细胞耗竭,并抑制其抗肿瘤效应。

以色列魏茨曼科学研究所的Rony Dahan团队通过单细胞转录组分析,揭示了1型树突状细胞与T细胞之间的相互作用在免疫治疗中的关键作用。基于这一发现,研究团队开发了一种双特异性抗体(BiCE),该抗体能够促进PD-1+T细胞与cDC1s之间的物理相互作用,从而显著增强肿瘤特异性免疫反应。

这些研究不仅推动了免疫治疗的基础科学发展,也为新的治疗方法提供了巨大的临床转化潜力。

2 免疫代谢

免疫代谢研究在2024年取得重大突破,为免疫细胞功能调控和新型免疫治疗策略的开发提供了重要理论支持。特别是营养利用和代谢调节在T细胞功能与命运抉择中的作用逐步被揭示,成为免疫学研究的前沿领域。

脂肪酸的代谢与T细胞发育及抗肿瘤功能密切相关。美国威尔·康奈尔医学院Juan R. Cubillos-Ruiz研究团队的研究揭示,TAGLN2的下调导致FABP5膜定位缺陷,进而成为T细胞功能失调的原因之一,内质网应激通过促进XBP1s对TAGLN2-FABP5通路的抑制,降低T细胞的脂质摄取率,从而引发T细胞线粒体代谢异常并导致其功能受损。这一发现为改善实体瘤的免疫治疗提供了新的研究思路。

在肿瘤微环境中,乳酸累积被广泛认为是免疫细胞功能抑制的一个关键因素。苏州大学周芳芳教授团队发现,丙氨酰-tRNA合成酶(AARS1)充当乳酸的“传感器”,通过催化赖氨酸的乳酰化反应生成乳酸-AMP复合物。这一复合物能够促进p53蛋白的乳酰化,从而抑制细胞周期的调控并刺激肿瘤的生长,为抗肿瘤治疗策略的开发提供了新思路。我们团队的研究发现,碳酸锂通过将乳酸转运至线粒体,激活肿瘤反应性CD8⁺T细胞,为其提供新的能量来源,逆转乳酸堆积对T细胞功能的抑制,增强免疫反应。

此外,我们团队还发现了效应性T细胞的新型死亡方式。在快速增殖的T细胞中,线粒体通过分解谷氨酰胺来促

进T细胞的增殖,并释放氨。随着氨的逐渐积累,它进入溶酶体,导致溶酶体pH值升高,破坏溶酶体的功能。这种功能损伤使得细胞中的氨无法被有效清除,滞留在线粒体内,最终引发线粒体的严重损伤,导致效应T细胞死亡。这些研究成果不仅为理解T细胞代谢调控提供了新的视角,也为改善免疫治疗策略提供了潜在的新方向。

前列腺素E2(PGE2)是肿瘤微环境中的免疫抑制因子。研究表明,PGE2通过抑制TIL中的IL-2信号通路,破坏IL-2-mTOR反应,诱导氧化应激及铁死亡。PGE2还限制肿瘤内TCF1+CD8⁺T细胞的增殖与效应分化,促进癌症免疫逃逸。通过抑制PGE2在CD8⁺T细胞上的PGE2受体EP2/EP4信号,能

够显著改善T细胞扩增与效应分化,从而减轻肿瘤负担。

中国医学科学院系统医学研究所李贵登教授团队揭示了甘露糖代谢在T细胞干性分化中的关键作用。研究发现,甘露糖通过上调O-GlcNAc转移酶(OGT)表达,促进β-catenin的O-GlcNAc修饰,稳定β-catenin,并增强TCF1的表达,从而显著促进小鼠及人类T细胞干性亚群的形成。此外,该团队还建立了一种新的体外长期扩增T细胞的方法,用于甘露糖补充,不仅促进T细胞的大规模扩增,还有效维持其干性特征和抗肿瘤功能。补充甘露糖可显著增强TCR/CAR-T细胞在荷瘤小鼠中的抗肿瘤功能,为提高T细胞免疫治疗的持久性提供了新的研究方向。(下转第9版)