

2022年免疫学研究热点回眸

黄波

中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100730

摘要 全球科学家在新冠病毒疫情的巨大挑战中从未停止免疫学研究的步伐, 2022年免疫学仍然取得了长足进展。概述了2022年免疫学研究的热点及进展, 包括T细胞记忆、干性及耗竭分化的深入探究、新的免疫检查点和免疫细胞亚群的发现、通过神经内分泌及代谢途径调控免疫以及免疫治疗新策略的探索。

关键词 免疫记忆; T细胞耗竭; 干性样T细胞; CAR-T; 神经内分泌和代谢调控

回顾历史发展长河, 人类文明的发展都伴随着与疾病的不断抗争。“免疫”是人体极其重要的系统, 几乎人体内所有的疾病都与免疫息息相关。对免疫细胞的研究对于疾病机制、预防、进展、诊断和治疗方法均具有重要意义。近年来, 免疫学的重要性不断凸显, 通过与其他学科不断交叉渗透, 从基础研究到临床转化出现了一系列创新性和革命性的突破, 出现了很多令科学界兴奋的新热点, 如中国的吸入式新冠疫苗入选英国《卫报》发布的2022年度十大科学进展。回顾2022年, 在科学家锲而不舍的努力下, 除了疗法的更新迭代之外, 治疗方案也在积极拓新, 通过将不同疗法的优点相结合, 更高效精准地治疗免疫相关性疾病。本文对免疫学领域在2022年取得的突破进行回顾性分析和总结。

1 T细胞耗竭的新机制和新靶点被发现

T细胞耗竭是导致肿瘤免疫逃逸的重要因素。尽管PD-1单抗疗法在临床上取得了一定成功, 然而仍然面临着总体治疗效率偏低的难题。因此, 探究T细胞耗竭新机制、寻找新的细胞亚群、开发新治疗靶点是近些年的研究热点。在过去的一年里, 利用高通量CRISPR/Cas9文库筛选及单细胞测序等技术, 研究者们发现了多种新的导致T细胞耗竭的机制和关键靶点。中国科学院动物研究所团队^[1]在《Cancer Cell》上发表研究成果, 发现BATF是影响T细胞耗竭的关键分子, 敲除CAR-T细胞的BATF能够有效抑制T细胞耗竭以及促进中央记忆性T细胞的形成, 从而增强CAR-T治疗的有效性

收稿日期: 2022-12-20; 修回日期: 2023-01-04

作者简介: 黄波, 教授, 研究方向为肿瘤免疫, 电子信箱: tjhuangbo@hotmail.com

引用格式: 黄波. 2022年免疫学研究热点回眸[J]. 科技导报, 2023, 41(1): 124-130; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.01.007

及持久性。美国麻省理工学院和哈佛大学共同创立的布罗德研究所^[2]在《Nature Immunology》上发表文章,发现肿瘤细胞上过强的IFN- γ 信号是导致免疫抑制的关键,其一方面上调肿瘤细胞MHC-I分子抑制NK细胞活性,另一方面诱导Qa-1b表达抑制CD8⁺T细胞功能,揭示了肿瘤细胞免疫逃逸的新机制。笔者课题组^[3]前期的研究也证实了IFN- γ 能够通过诱导肿瘤细胞休眠逃避免疫攻击。2022年6月,美国St. Jude Children's Research Hospital研究团队^[4]在《Nature》上发表论文,证实cBAF复合体与CD8⁺T细胞的体内长期存活和记忆形成负相关,抑制cBAF复合体能够诱导T细胞的记忆分化,并显著提高CAR-T的疗效。2022年7月,斯坦福大学医学院团队^[5]在《Cancer Cell》上发表文章,利用CRISPR基因筛选技术发现一系列染色质重塑因子如Arid1a调控CD8⁺T细胞耗竭,敲除Arid1a能够减少染色体上cBAF复合体的表达水平,促进抗肿瘤T细胞在体内的长期存活。大量的研究也逐渐证实记忆性CD8⁺T细胞对于持久性的抗肿瘤免疫应答至关重要。2022年10月,第三军医大学叶丽林团队^[6]在《Cell》上发表文章,发现肿瘤引流淋巴结中存在一群TCF-1⁺TOX⁻肿瘤特异性记忆CD8⁺T细胞。利用淋巴结手术切除以及细胞过继治疗等方法,证实这群CD8⁺T细胞才是机体内真正响应免疫检查点治疗的细胞群体。尽管T细胞耗竭导致其在对抗病毒感染和肿瘤中功能减弱,而处于耗竭状态的自身反应性T细胞有助于自身免疫病的控制。2022年5月,美国匹兹堡大学医学院团队^[7]在《Nature Immunology》上发表文章,发现1型糖尿病小鼠胰岛内自身反应CD8⁺T细胞具有典型的耗竭T细胞的特征,而LAG3是维持自身反应性T细胞耗竭的关键因子。LAG3缺陷增强CD8⁺T细胞的效应功能,加速糖尿病的进展。随着研究的不断深入,相信T细胞耗竭分化的机制将会逐渐被解析清楚,更多新的细胞亚群被发现,更高效的靶点药物被开发应用,使更多的免疫相关疾病患者能够从免疫治疗中获益。

2 基于干性样免疫细胞群体的治疗新策略逐渐呈现

从免疫检查点治疗在临床上获得成功以来,科学家们一直在探究T细胞如何长期维持其细胞毒杀伤作用,以及在异质性的耗竭T细胞群体中到底何种T细胞能对免疫检查点治疗产生良好响应。2019年,不同的科学团队相继发现T细胞中存在着能对PD-1抗体产生更好响应的PD-1⁺TCF1⁺细胞亚群,其生物学特征类似于干细胞,被称之为干性样T细胞^[8-10]。通过IL-2的定向改造可以维持更多的干性样T细胞,其数量以及自我更新能力直接决定了免疫检查点治疗的抗肿瘤效果。早在2012年,通过构建IL-2受体 β 链的超强激动剂H9即可在不依赖IL-2受体 α 链的情况下激活T细胞。2021年,美国Leonard团队^[11]在《Nature》上发表文章,通过基因工程改造获取IL-2信号的部分激动剂H9T(将H9中的126号谷氨酰胺突变为苏氨酸),其可明显促进CD8⁺T细胞的干性,与完全的IL-2信号相比,H9T可以持续维持转录因子TCF1的表达。2022年9月,2篇关于IL-2信号和PD-1抗体阻断治疗方面的研究成果在《Nature》上同期发表。瑞士罗氏创新中心的Umaña团队^[12]通过生物工程构建一类同时激活IL-2(IL-2受体 $\beta\gamma$ 链)并阻断PD-1的融合蛋白,命名为PD1-IL2v,能有效增强单一给药方式的抗肿瘤疗效,然而单独的IL-2受体激活剂FAP-IL2v并不能产生明显的效果。这一工程化融合蛋白能有效地在同一T细胞上达到封闭PD-1和激活T细胞IL-2信号的效果,促进T细胞干性,进而提升抗肿瘤免疫疗效,而PD-1抗体联合FAP-IL2v并不能增强PD-1封闭的疗效,展现了PD1-IL2v在同一T细胞上双重靶向相关信号的精妙之处。2022年10月,美国埃默里大学Ahmed团队^[13]也在经典的慢性病毒感染诱导的T细胞耗竭模型中,发现IL-2联合PD-1抗体能有效抑制T细胞耗竭,维持T细胞干性,这也为基于T细胞的免疫治疗提供了强有力的佐证。笔者团队^[14]2021年发表在《Nature Immunology》上的研

究发现,虽然 IL-2 信号为 T 细胞活化所必须,但大剂量 IL-2 反而会诱发 T 细胞耗竭,这与 T 细胞色氨酸代谢和芳香烃受体 AhR 激活介导的高强度持续的 STAT5 信号相关。综上所述,适度的 IL-2 信号活化以及免疫检查点封闭会维持 T 细胞干性,产生更高效的 T 细胞抗肿瘤免疫,现代基因工程的手段可以将二者进行融合,并且系统的量化 IL-2 和 PD-1 的信号将精准调控 T 细胞功能,维持其干性,期待在临床治疗中这一方向能取得突破。然而,在另一项研究中,美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心 Schietinger 团队^[15]发表在 2022 年 2 月《Nature》上的研究发现,在胰腺的引流淋巴结中也存在一群干性样自身反应性 T 细胞,通过单细胞测序和相关生物信息学分析发现,这一群体也高表达 TCF1,其在对胰岛细胞的攻击中发挥重要作用,是 I 型糖尿病发病的主要促发因素。除去获得性免疫细胞,天然免疫细胞同样能通过代谢调节调控细胞表型进而发挥重要的机体防御功能。在分枝杆菌的感染模型中,剑桥大学 Ramakrishnan 团队^[16]发现巨噬细胞的 mTOR 信号可以更好地维持其线粒体功能,有效降低分支杆菌的毒力,通过遗传学和免疫学相关评估发现, mTOR 信号在降低分支杆菌毒力决定因子 ESAT-6 介导的线粒体损伤和细胞凋亡方面起着重要作用,提示免疫细胞在遭遇细菌感染时通过代谢功能的调节和适应来提升对机体的保护,相关研究论文于 2022 年 9 月发表在《Cell》杂志。上述多项研究表明,不同的免疫细胞通过代谢和功能调节,会分化出功能更加强大的干细胞样的亚细胞群体来发挥免疫作用,但在肿瘤、感染以及自身免疫性疾病中,这些细胞群体可能发挥着截然相反的作用,对机体来说是一把双刃剑。

3 神经内分泌/代谢对免疫细胞调控的新机制被发现

神经、内分泌、免疫系统间的相互调控,已成为深入研究机体生理与病理状态的重要切入点。神经内分泌系统对免疫的调控机制和治疗靶点也不断被发现。2022 年 2 月,《Neuron》报道了神经系统

可感知病原微生物感染,上调神经肽 NPY 基因表达,精细调控机体免疫应答反应的新机制,揭示了神经源性 NPY/F 是介导神经系统和免疫系统交流的一种古老的神经免疫系统串扰语言,可用于缓解感染期间的炎症风暴并调节自身免疫性疾病中的免疫平衡^[17]。这可能为在病原体感染和自身免疫性疾病期间调节炎症开辟了另一条途径。2022 年 3 月,俄勒冈健康与科学大学 Moran 课题组与夏铮课题组^[18]联合在《Nature》发表文章,表明雄激素受体 (androgen receptor, AR) 阻断会直接增强 CD8⁺ T 细胞功能,使肿瘤宿主对有效的检查点阻断敏感。抑制 CD8⁺ T 细胞中的 AR 活性可防止 T 细胞耗竭,提升对 PD-1 靶向疗法的响应。2022 年 6 月,来自美国 Anderson 肿瘤中心的研究团队^[19]在《Nature》发表的文章显示,发现黑色素瘤 BRAF/MEK 靶向治疗效果存在性别差异,且与 AR 有关。2022 年 9 月,上海交通大学邓刘福团队^[20]在《Immunity》发表的文章证明肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞干性的维持是调控肿瘤免疫性别差异的关键因素,而内在的雄激素受体信号显著抑制干细胞样 CD8⁺ T 细胞亚群的特征。与女性 CD8⁺ T 细胞相比,男性 CD8⁺ T 细胞表现出受损的效应功能和干细胞样特性。从机制上讲,雄性激素受体通过调节表观遗传和转录分化程序抑制了男性肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞的活性和干性。在人类中,与女性相比,更少的男性 CD8⁺ T 细胞保持干细胞样记忆状态。2022 年 6 月,天津医科大学总医院神经内科刘强课题组^[21]在《Cell》发表的文章显示,发现多发性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) 患者骨髓造血系统上游的造血干细胞发生活化,进而向髓系偏倚,造成下游单核细胞和中性粒细胞明显增加。使用谱系示踪技术发现骨髓新生的髓系细胞在骨髓和脑内扩增神经抗原特异性 T 细胞,加速脑和脊髓内脱髓鞘损伤。基于此,研究团队提出了“通过再平衡骨髓造血系统,回归免疫系统稳态,减轻神经系统炎症损伤”的新理论。2022 年 8 月,《Science》上发表的文章报道了由脑垂体产生的 α -黑素细胞刺激素 (α -MSH) 可以促进肿瘤诱导的髓系造血,髓系细胞扩增、免疫抑制和肿瘤生长,揭示了一种抑制肿瘤免疫的神经内分泌途

径,筛选到新的应激受体 MC5R,拮抗 MC5R 可以增强肿瘤免疫功能,具有潜在的抗肿瘤作用,同时在抗 PD-1 耐药的肿瘤中也有作用^[22]。

代谢物是免疫细胞表型和功能的重要调节因子。2022年2月,《Cancer Cell》发表的文章报道了 Treg 细胞通过 MCT1 在高糖酵解的肿瘤微环境中摄取乳酸,从而增强 PD-1 表达^[23],该研究为开发以乳酸为靶点的癌症免疫疗法提供了新思路。2022年9月,《Science》发表的文章报道了 IDH 突变的肿瘤细胞通过释放代谢物 D-2HG,削弱了肿瘤微环境中免疫细胞杀伤肿瘤细胞的能力^[24]。该研究揭示了恶性肿瘤免疫逃逸的新机制,提出清除 D-2HG 可以恢复 CD8⁺ T 细胞的杀伤能力,为 IDH 突变肿瘤提供了潜在治疗方案。2022年4月,《Cell Metabolism》发表的文章表明,抑制 GLUT3 依赖性乙酰辅酶 A 的产生是一种减缓 Th17 细胞介导炎症性疾病的有效代谢检查点^[25]。对免疫细胞中葡萄糖依赖性的代谢过程进行特异性阻断或能抑制机体过度的免疫反应,有望作为未来免疫细胞治疗性干预的新靶点。2022年11月,《Science Immunology》杂志发表的文章表明,产生 IL-17 的 CD4⁺ T 细胞 (TH17s) 的氧化磷酸化对其代谢适应性至关重要^[26]。该代谢模式保护了 TH17s 免于细胞凋亡,增加存活的持久性,从而增强机体抗肿瘤能力。耶鲁大学 Crawford 和 Flavell 团队^[27]在《Nature》杂志发表的文章显示,含漆酶结构域 1 (LACCA1) 能将 L-瓜氨酸转化为 L-鸟氨酸 (L-Orn) 和异氰酸,并作为促炎性一氧化氮合酶 (NOS2) 和多胺免疫代谢之间的桥梁。该研究解释了为什么 LACCA1 缺陷可能导致人类炎症性疾病,并表明 L-Orn 可以作为一种营养品来改善 LACC1 相关的免疫功能障碍,如关节炎或炎症性肠病。糖、脂代谢在产生能量的同时,不仅会形成有害的自由基,而且蛋白质的分解代谢会释放慢性细胞毒分子氨 (NH₃)。2022年12月,笔者团队^[28]在《Nature Immunology》发表文章,揭示尿素循环代谢对于维持记忆性 T 细胞的发育和长期存活具有重要意义,从全新的代谢途径解释了 T 细胞记忆形成这一基本的免疫学问题,本项研究的发现提供了一种全新的 T 细胞抗肿瘤思路和转化手段。

随着研究的不断深入,神经内分泌/代谢对免疫细胞功能的调控为免疫相关疾病的治疗提供了新策略,这也是免疫学领域重要的研究方向之一。

4 T 细胞改造新技术获突破

以 CAR-T 为代表过继性细胞治疗在癌症的治疗中显现出巨大的潜力。尽管如此,T细胞的工程化改造仍然面临着许多亟待解决的难题,包括复杂的制造工艺、生产成本高、准备时间长、细胞因子风暴以及脱靶效应等^[29-30]。如何更便捷制备出具有高效的靶向性、杀伤能力和长寿命的 T 细胞是 T 细胞过继治疗的一个重大课题。

CAR-T 的制备是采用慢病毒将外源性基因整合到 T 细胞基因组中,然而慢病毒载体插入的随机性可能导致 T 细胞中基因突变或原癌基因的激活,增加肿瘤发生的风险。2022年8月,华东师范大学与浙江大学研究团队^[31]在《Nature》上发表文章,采用非病毒系统 CRISPR/Cas9 介导的同源定向修复 (homology directed repair, HDR) 来将 CAR 序列定点整合入 T 细胞基因组。利用电转染的方法将表达靶向 CD19 的 CAR 序列精确整合到 T 细胞基因组的 PD-1 基因位点 (命名为 PD1-19bbz),在构建出 CAR-T 的同时将 T 细胞 PD-1 基因破坏掉,进一步增强 CAR-T 的功能。通过小鼠体内实验证实 PD1-19bbz 比慢病毒改造的 CAR-T 具有更好的治疗效果。在随后开展的 I 期临床实验中,PD1-19bbz 疗法也显示出良好的有效性和安全性。2022年11月,美国 PACT 医药公司 (Personalized Adoptive Cell Therapy) 和加州大学洛杉矶分校研究团队^[32]在《Nature》发表文章显示,利用电转染方法将 CRISPR/Cas9 系统转入 T 细胞内。该研究聚焦于个性化靶向治疗,通过大数据鉴定出患者的肿瘤新抗原,并以之为靶点构建出具有肿瘤新抗原特异性 CAR-T,同时该研究将 CAR 序列的整合位点放在 T 细胞 TCRA 和 TCRB 基因位点,破坏 T 细胞原有的 TCR。研究者在 16 名难治性实体癌患者 (包括尿路上皮癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、结直肠癌、卵巢癌、激素受体阳性和三阴性乳

腺癌和前列腺癌)的临床试验中观察到良好的安全性和有效性。上述两项研究均聚焦于T细胞的非病毒感染改造,利用CRISPR/Cas9系统将CAR精准整合于T细胞基因组中,同时还能够对T细胞自身基因如抑制性受体或原有TCR进行精准化破坏,为T细胞的过继治疗提供新方向。

随着合成生物学的进步,越来越多的模块化分子能够被设计整合进入T细胞,提升T细胞过继疗法的安全性和有效性。2022年12月,美国加州大学旧金山分校研究团队^[33]发表在《Science》上的研究利用13个信号基序的组合构建出包含约2300个合成共刺激结构域的CAR库,不同的组合驱动T细胞走向不同的命运。研究者鉴定发现将TRAFs和PLC γ 1这2个非自然组合的基序共同导入T细胞能够有效增强T细胞的抗肿瘤功能。此外,美国波士顿大学研究团队^[34]在《Cancer Cell》上发表文章,开发了一种高性能的药物门控CAR系统。研究者将HCV生命周期中的关键蛋白酶NS3导入CAR-T细胞中,命名为VIPER CARs(多功能蛋白酶可调节CARs)。通过FDA批准的丙肝治疗药物随时调控CAR-T的活性,能够有效避免CAR-T的脱靶效应以及细胞因子风暴的发生。合成生物学的发展使T细胞的改造变得更加便捷和多样,为肿瘤免疫治疗的发展提供无限可能性。

除了应用于肿瘤的治疗,CAR-T细胞疗法在治疗难治性系统性红斑狼疮(SLE)方面也取得进展。2021年,德国埃尔朗根-纽伦堡大学发表在《NEJM》的研究报道,他们发现了CD19-CAR-T细胞治疗使一名20岁严重系统性红斑狼疮患者病情很快得到缓解,且没有明显副作用^[35]。2022年9月,该团队在《Nature Medicine》发表文章,报道了5例难治性系统性红斑狼疮患者经CAR-T细胞治疗后,病情得到显著改善,并且在随后长达17个月未出现复发^[36]。

5 结论

免疫学研究始终围绕重大疾病的诊断、预防和治疗而发展,占据生命医学领域的重中之重。世界

各国各地区持续开展免疫学前沿科学研究计划,以推动学科快速发展。2020年,哈佛大学公共卫生学院和人类疫苗项目宣布人类免疫组学计划,旨在加速推动各种疾病的疫苗开发和治疗。2022年美国癌症登月计划重启,以推动未来25年内努力将癌症死亡率降低50%,免疫疗法在其中占据举足轻重的地位。在中国,免疫学的基础研究和应用研究都有前所未有的发展机遇。在国家基础研究发展规划中,免疫学领域的研究被作为基础科学前沿领域的重点方向,以免疫学为基础的生物科技公司也如雨后春笋,积极参与推动免疫学在疾病治疗中的应用发展。未来免疫学科还将启动更深一步的基础科学研究,包括免疫识别的结构基础与活化、免疫细胞发育与新型免疫细胞亚群功能、免疫记忆、免疫耗竭、免疫细胞的表现遗传调控、免疫代谢和新型细胞死亡等前沿研究;加强临床免疫相关疾病的研究,包括自身免疫性疾病、肿瘤免疫学疾病、生殖免疫学和神经内分泌免疫性疾病等;推动学科交叉融合研究及前沿免疫学技术开发。期待未来中国科学家在免疫学领域为世界科学进展奉献更多精彩亮点。

参考文献(References)

- [1] Zhang X Y, Zhang C Z, Qiao M M, et al. Depletion of BATF in CAR-T cells enhances antitumor activity by inducing resistance against exhaustion and formation of central memory cells[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11): 1407-1422.
- [2] Dubrot J, Du P P, Lane-Reticker S K, et al. In vivo CRISPR screens reveal the landscape of immune evasion pathways across cancer[J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(10): 1495-1506.
- [3] Liu Y Y, Liang X Y, Yin X N, et al. Blockade of IDO-kynurenine-AhR metabolic circuitry abrogates IFN- γ -induced immunologic dormancy of tumor-repopulating cells[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15207.
- [4] Guo A, Huang H L, Zhu Z X, et al. cBAF complex components and MYC cooperate early in CD8⁺ T cell fate[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 135-141.
- [5] Belk J A, Yao W, Ly N, et al. Genome-wide CRISPR screens of T cell exhaustion identify chromatin remodel-

- ing factors that limit T cell persistence[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(7): 768–786.
- [6] Huang Q Z, Wu X, Wang Z M, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8⁺ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph nodes[J]. *Cell*, 2022, 185(22): 4049–4066.
- [7] Grebinoski S, Zhang Q, Cillo A R, et al. Autoreactive CD8⁺ T cells are restrained by an exhaustion-like program that is maintained by LAG3[J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(6): 868–877.
- [8] Siddiqui I, Schaeuble K, Chennupati V, et al. Intratumoral Tcf1+PD-1⁺CD8⁺ T cells with stem-like properties promote tumor control in response to vaccination and checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 195–211.
- [9] Jansen C S, Prokhnevska N, Master V A, et al. An intratumoral niche maintains and differentiates stem-like CD8⁺ T cells[J]. *Nature*, 2019, 576(7787): 465–470.
- [10] Miller B C, Sen D R, Al A R, et al. Subsets of exhausted CD8⁺ T cells differentially mediate tumor control and respond to checkpoint blockade[J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(3): 326–336.
- [11] Mo F, Yu Z Y, Li P, et al. An engineered IL-2 partial agonist promotes CD8⁺ T cell stemness[J]. *Nature*, 2021, 597(7877): 544–548.
- [12] Codarri D L, Nicolini V, Hashimoto M, et al. PD-1-cis IL-2R agonism yields better effectors from stem-like CD8⁺ T cells[J]. *Nature*, 2022, 610(7930): 161–172.
- [13] Hashimoto M, Araki K, Cardenas M A, et al. PD-1 combination therapy with IL-2 modifies CD8⁺ T cell exhaustion program[J]. *Nature*, 2022, 610(7930): 173–181.
- [14] Liu Y Y, Zhou N N, Zhou L, et al. IL-2 regulates tumor-reactive CD8⁺ T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor[J]. *Nature Immunology*, 2021, 22(3): 358–369.
- [15] Gearty S V, Dundar F, Zumbo P, et al. An autoimmune stem-like CD8⁺ T cell population drives type 1 diabetes [J]. *Nature*, 2022, 602(7895): 156–161.
- [16] Pagan A J, Lee L J, Edwards-Hicks J, et al. mTOR-regulated mitochondrial metabolism limits mycobacterium-induced cytotoxicity[J]. *Cell*, 2022, 185(20): 3720–3738.
- [17] Yu J S, Xiao K, Chen X H, et al. Neuron-derived neuropeptide Y fine-tunes the splenic immune responses[J]. *Neuron*, 2022, 110(8): 1327–1339.
- [18] Guan X N, Polesso F, Wang C J, et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy [J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 791–796.
- [19] Vellano C, White M, Andrews M, et al. Androgen receptor blockade promotes response to BRAF/MEK-targeted therapy[J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 797–803.
- [20] Yang C, Jin J S, Yang Y Q, et al. Androgen receptor-mediated CD8⁺ T cell stemness programs drive sex differences in antitumor immunity[J]. *Immunity*, 2022, 55(7): 1268–1283.
- [21] Shi K B, Li H D, Chang T, et al. Bone marrow hematopoiesis drives multiple sclerosis progression[J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2234–2247.
- [22] Xu Y L, Yan J X, Tao Y, et al. Pituitary hormone alpha-MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression[J]. *Science*, 2022, 377(6610): 1085–1091.
- [23] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(2): 201–218.
- [24] Notarangelo G, Spinelli J B, Perez E M, et al. Oncometabolite d-2HG alters T cell metabolism to impair CD8⁺ T cell function[J]. *Science*, 2022, 377(6614): 1519–1529.
- [25] Hochrein S M, Wu H, Eckstein M, et al. The glucose transporter GLUT3 controls T helper 17 cell responses through glycolytic-epigenetic reprogramming[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 516–532.
- [26] Hong H S, Mbah N E, Shan M, et al. OXPHOS promotes apoptotic resistance and cellular persistence in T (H)17 cells in the periphery and tumor microenvironment [J]. *Science Immunology*, 2022, 7(77): m8182.
- [27] Wei Z, Oh J, Flavell R A, et al. LACC1 bridges NOS2 and polyamine metabolism in inflammatory macrophages [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 348–353.
- [28] Tang K, Zhang H F, Deng J H, et al. Ammonia detoxification promotes CD8⁺ T cell memory development by urea and citrulline cycles[J/OL]. [2022-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41590-022-01365-1>.
- [29] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: Current limitations and potential strategies[J]. *Blood Cancer Journal*, 2021, 11(4): 69.
- [30] Irvine D J, Maus M V, Mooney D J, et al. The future of engineered immune cell therapies[J]. *Science*, 2022, 378(6622): 853–858.
- [31] Zhang J Q, Hu Y X, Yang J X, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL[J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 369–374.
- [32] Foy S P, Jacoby K, Bota D A, et al. Non-viral precision

- T cell receptor replacement for personalized cell therapy [J/OL]. [2022-12-10]. <https://www.nature.com/articles/s41586-022-05531-1>.
- [33] Daniels K G, Wang S Y, Simic M S, et al. Decoding CAR T cell phenotype using combinatorial signaling motif libraries and machine learning[J]. *Science*, 2022, 378(6625): 1194-1200.
- [34] Li H S, Wong N M, Tague E, et al. High-performance multiplex drug-gated CAR circuits[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(11): 1294-1305.
- [35] Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, et al. CD19-Targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. *New England Journal of Medicine*, 2021, 385(6): 567-569.
- [36] Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nature Medicine*, 2022, 28(10): 2124-2132.

Hotspots of immunology in 2022: A review

HUANG Bo

Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract Global scientists have not stopped the pace of immunological research to meet the great challenge of the COVID-19 pandemic. In the past 2022, immunology made significant progress. This review highlights a few breakthroughs, including the in-depth exploration of T cell memory, stemness and exhaustion, the discovery of new immune checkpoints and immune cell subsets, exploration of immune regulation through neuroendocrine and metabolic pathways, and exploration of new strategies for immunotherapy.

Keywords immune memory; T cell exhaustion; stem-like T cell; CAR-T; neuroendocrine and metabolic regulation ●



(责任编辑 王丽娜)