

## 内质网应激对T细胞抗肿瘤功能调控的研究进展

王铮豪<sup>1,2</sup>, 高亚凤<sup>2</sup>, 张连军<sup>2</sup>, 刘畅<sup>1\*</sup>

(1中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198; 2中国医学科学院北京协和医学院苏州系统医学研究所, 苏州 215123)

**摘要** 内质网应激参与肿瘤的发生与发展, 近年来, 内质网应激对T细胞发育和功能调控的研究也逐渐深入。肿瘤微环境中浸润的T细胞内质网应激的发生加剧T细胞的耗竭, 损害T细胞抗肿瘤免疫功能。内质网应激抑制剂的使用可以减轻T细胞的耗竭程度, 改善肿瘤微环境中T细胞的抗肿瘤功能。此外, 一些时钟基因如 *Per1* 和 *Per2* 的下调也促进了T细胞耗竭的进展, 而内质网应激通路的效应分子能够调控生物钟网络中 *Per* 基因家族的转录, 增强T细胞的免疫功能。本文就内质网应激调控T细胞的抗肿瘤功能进行论述, 为肿瘤免疫治疗提供新策略。

**关键词** 内质网应激; T细胞; 抗肿瘤功能; 进展

中图分类号 R392; R73 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)05-0518-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220502

引用本文 王铮豪, 高亚凤, 张连军, 等. 内质网应激对T细胞抗肿瘤功能调控的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(5): 518 - 524.

Cite this article as: WANG Zhenghao, GAO Yafeng, ZHANG Lianjun, *et al.* Research progress of T cell anti-tumor function regulated by endoplasmic reticulum stress[J]. *J China Pharm Univ*, 2022, 53(5): 518 - 524.

## Research progress of T cell anti-tumor function regulated by endoplasmic reticulum stress

WANG Zhenghao<sup>1,2</sup>, GAO Yafeng<sup>2</sup>, ZHANG Lianjun<sup>2</sup>, LIU Chang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198; <sup>2</sup>Suzhou Institute of Systems Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Suzhou 215123, China

**Abstract** Endoplasmic reticulum (ER) stress is involved in the development and progression of tumors. In recent years, great attention has been paid to the study of the interplay of ER stress and T cell differentiation and functionality. Intense ER stress in the tumor-infiltrating T cells exacerbates T cell exhaustion and impairs T cell anti-tumor immunity. Therefore, a variety of ER stress inhibitors have been developed and utilized to alleviate T cell exhaustion, which improves T cell function in tumor microenvironment. Furthermore, the downregulation of several circadian clock genes like *Per1* and *Per2* also aggravates T cell exhaustion, and the key downstream effector molecules in ER stress regulate the transcription of *Per* family, thus enhancing the T cell function. In the present manuscript, we particularly summarize how ER stress impacts the anti-tumor immunity of T cells, and further discuss potential strategies for improving tumor immunotherapy via targeting ER stress.

**Key words** endoplasmic reticulum stress; T cell; anti-tumor immunity; progress

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81971466) and the Applied Basic Research Programs of Science and Technology Commission Foundation of Jiangsu Province (No. BK20220049)

内质网是胞内蛋白质折叠、成熟和运输的主要场所。哺乳动物约三分之一的新生多肽链需要经过内质网的加工和转运, 故生理状态下, 内质网腔中分布着成千上万种不同状态的多肽链和新生

收稿日期 2022-08-08 \*通信作者 Tel: 13515100092 E-mail: changliu@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81971466); 江苏省杰出青年基金资助项目(No. BK20220049)

蛋白。为了确保蛋白质在内质网网腔中有条不紊地进行正常修饰、折叠和转运,内质网进化出了强大的蛋白质质量控制系统。该系统可感知细胞的蛋白折叠负荷以及网腔中未折叠及错折叠的蛋白质,来调控内质网的蛋白质折叠能力和内质网相关蛋白质降解(endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD)。在不利的细胞内外环境等多重因素的影响下,蛋白质的正确折叠被阻滞或破坏,未折叠蛋白和错误折叠蛋白在胞内累积,诱发细胞强烈的内质网应激<sup>[1]</sup>。在内质网膜上,有3类跨膜蛋白<sup>[2]</sup>:蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶1 $\alpha$ (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ )和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6),它们作为内质网应激的感受器<sup>[3]</sup>,可以触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)来增强内质网的蛋白折叠能力,抑制新生蛋白的合成并促进错折叠蛋白的降解,维持内质网稳态。

T细胞在胸腺发育成熟,先后经历CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性阶段和CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阳性阶段,最后分化为成熟的CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞输出到外周淋巴器官<sup>[4]</sup>。CD4<sup>+</sup>T细胞被抗原刺激激活,在特定条件下可以分化为Th1、Th2和Th17等细胞,进而发挥不同免疫调节作用<sup>[5]</sup>。CD8<sup>+</sup>T细胞具有杀伤功能,在抗肿瘤免疫功能中发挥重要作用,它在激活并分化为效应CD8<sup>+</sup>T细胞后分泌穿孔素和颗粒酶杀伤肿瘤靶细胞,以及其他的细胞因子如IFN $\gamma$ 、TNF $\alpha$ 等发挥抗肿瘤功能<sup>[6]</sup>。

众多研究表明,肿瘤细胞发生内质网应激以提高内质网的蛋白质加工能力进而满足自身增殖和代谢需求,促进肿瘤进展<sup>[7]</sup>。T细胞在细胞内外复杂因素的作用下,也会发生一定程度的内质网应激。低强度的内质网应激可以加强细胞对应激的抵抗力和适应性,促进细胞存活;高强度的内质网应激则会诱导细胞死亡<sup>[8]</sup>。T细胞在不同的发育和分化阶段,以及不同的微环境中,3种感受器的激活状态和下游信号通路的激活也不一样,因此T细胞受影响的程度也不尽相同。在T细胞中,内质网应激的发生与T细胞功能的调控密切相关。本文结合国内外最新研究进展,对内质网应激调控T细胞的抗肿瘤功能进行论述。

## 1 内质网应激信号通路转导

免疫球蛋白结合蛋白(binding-immunoglobulin protein, BiP)是内质网膜上的一类驻留蛋白,是Hsp70伴侣蛋白家族中的一种。在正常生理情况下,BiP与内质网膜上的3类传感器结合以抑制它们的激活。但是在内质网应激发生时,BiP与错折叠蛋白具有更高的亲和力,因而从传感器上解离下来。与BiP解离的3类传感器被激活,进一步介导下游信号通路的活化<sup>[8]</sup>。

### 1.1 PERK信号通路转导

PERK是真核翻译起始因子2亚基 $\alpha$ (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit- $\alpha$ , eIF2 $\alpha$ )的激酶,PERK感应到内质网应激信号后,迅速磷酸化eIF2 $\alpha$ <sup>[2]</sup>,以减少新生蛋白的合成来降低内质网蛋白折叠的负荷<sup>[9]</sup>。磷酸化的eIF2 $\alpha$ 抑制5'帽依赖的翻译来减少蛋白的合成<sup>[10]</sup>,但是某些基因的mRNA在其5'非编码区中包含小的开放阅读框,可以绕过依赖于eIF2 $\alpha$ 的翻译区,激活转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)就是其中之一<sup>[11]</sup>。ATF4是一种应激转录因子,参与细胞氨基酸代谢、蛋白质合成、凋亡和自噬的调控<sup>[12]</sup>。一方面,ATF4直接与促凋亡转录因子C/EBP同源蛋白(pro-apoptotic transcriptional factor C/EBP homologous protein, CHOP)的启动子结合并激活其转录,诱导细胞发生凋亡<sup>[13]</sup>;另一方面,ATF4通过上调蛋白磷酸酶1(protein phosphatase 1, PP1)调控DNA损伤诱导基因34(DNA damage-inducible gene 34, GADD34),参与负反馈调节环路,使eIF2 $\alpha$ 去磷酸化,以恢复蛋白合成<sup>[14]</sup>。

### 1.2 IRE1 $\alpha$ 信号通路转导

3种内质网应激感受器中,IRE1 $\alpha$ 在进化上高度保守,在植物和酵母细胞中也都有发现<sup>[15]</sup>。IRE1 $\alpha$ 被激活后发生寡聚化和磷酸化<sup>[16]</sup>,从而发挥激酶活性,切割胞浆中X-box结合蛋白1(X-box-binding protein 1, XBP1)mRNA内含子上的26个核苷酸片段<sup>[17]</sup>,这一过程导致XBP1转录水平活化(spliced XBP1, XBP1s),XBP1s可以上调内质网中与蛋白易位、折叠和分泌相关的基因,以及降解错误折叠蛋白基因的表达<sup>[2]</sup>。其中,内质网降解增强 $\alpha$ -甘露糖苷酶样蛋白(ER degradation-enhancing  $\alpha$ -mannosidase-like protein, EDEM)是定位在内质网

膜上的一类跨膜蛋白,其蛋白水平依赖于IRE1 $\alpha$ /XBP1s通路的调控。EDEM通过将错折叠蛋白靶向到ERAD进行降解,从而降低内质网蛋白折叠负荷<sup>[18]</sup>。同时,ERAD相关组成蛋白的上调也受到XBP1s的调控,在内质网应激条件下降解错折叠蛋白以维持内质网的蛋白质质量控制<sup>[1]</sup>。DNAJB9 [DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member B9]、DNAJB11 (DnaJ Hsp40 Member B11)以及DNAJC3 (DnaJ Hsp40 Member C3)都是定位在内质网膜上的蛋白,并且受到XBP1s的激活和调控,显示出HSP40样ATP酶活性来增强HSP70伴侣蛋白家族的功能,促进蛋白质的正确折叠<sup>[19]</sup>。此外,IRE1 $\alpha$ 还通过受调控的IRE1依赖性衰减(regulated IRE1-dependent decay, RIDD)来切割mRNA和前体microRNA,诱导其降解<sup>[20]</sup>,降低翻译负荷。

### 1.3 ATF6信号通路转导

在内质网应激条件下,ATF6会转位到高尔基体,在高尔基体被位点1蛋白酶(site-1 protease, S1P)和位点2蛋白酶(site-2 protease, S2P)切割,释放出N端具有转录活性的片段ATF6P50发挥作用<sup>[21-22]</sup>。ATF6P50受到XBP1s的协同调控<sup>[23]</sup>,ATF6P50进入细胞核后,可以调控编码内质网中能够促进蛋白转位、折叠、成熟和分泌相关伴侣蛋白和酶的基因转录<sup>[24]</sup>,其中大多数是内质网驻留伴侣蛋白(例如BiP)、帮助蛋白质二硫键形成的PDI(protein disulfide isomerase)和ERAD相关蛋白组件,以恢复内质网蛋白质折叠功能<sup>[25]</sup>。

## 2 内质网应激对T细胞抗肿瘤功能的调控

### 2.1 PERK对T细胞抗肿瘤功能的调控

许多研究表明,PERK通路的激活会抑制T细胞的抗肿瘤功能。研究表明,卵巢癌临床患者肿瘤组织浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞PERK通路活化,随后ATF4表达的升高上调细胞中CHOP的表达<sup>[26]</sup>。CHOP可以直接结合到TBX21启动子上,从转录水平抑制TBX21的表达。TBX21作为T细胞功能的主要调节因子之一,可以调控IFN $\gamma$ 的表达和分泌。抑制内质网应激的发生或者阻断CHOP的表达可以显著改善CD8<sup>+</sup>T细胞的抗肿瘤功能,同时可增强T细胞活化、增殖和存活的相关信号。

Hurst等<sup>[27]</sup>研究发现,肿瘤浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞表现出强烈的PERK通路激活,通过活化的PERK/

CHOP/ERO1 $\alpha$ 信号轴导致线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)和PD-1表达升高,最终导致瘤内浸润的CD8<sup>+</sup>T细胞耗竭。这提示PERK通路的激活会促进CD8<sup>+</sup>T细胞的耗竭,降低其抗肿瘤免疫功能。由于mtROS的累积会引发CD8<sup>+</sup>T细胞的耗竭,基于他们PERK通路的抑制会降低CD8<sup>+</sup>T细胞mtROS的水平,Hurst等<sup>[27]</sup>给荷瘤小鼠灌胃PERK抑制剂1周后,发现瘤内浸润CD8<sup>+</sup>T细胞的mtROS水平显著降低,同时瘤内浸润CD8<sup>+</sup>T细胞数量显著上升。由于他们发现PERK通路活化上调CD8<sup>+</sup>T的PD-1,故他们将PERK抑制剂和PD-1抑制剂联合给荷瘤小鼠灌胃,发现联合用药的小鼠的肿瘤生长比单独PERK抑制剂或单独PD-1抑制剂给药的小鼠更加缓慢,且联合给药组的小鼠生存率可达100%,显著高于单独PD-1抑制剂给药组的28%。

调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是CD4<sup>+</sup>T细胞的一个亚群,在保持免疫系统对外源抗原和自身抗原的反应平衡起着重要调节作用<sup>[28]</sup>。有研究发现<sup>[29]</sup>,在毒胡萝卜素诱导的内质网应激条件下,Tregs中PERK通路被激活,上调下游p-eIF2 $\alpha$ 和ATF4信号分子,使得Tregs受TCR刺激后活性增强,导致IL-10和TGF- $\beta$ 合成和分泌增加,最终具有更强的免疫抑制功能。

因此,PERK信号通路在T细胞中的激活对T细胞的抗肿瘤功能的发挥是不利的。通过药物抑制PERK在T细胞中的激活可以有效改善T细胞的抗肿瘤功能,这也成为免疫治疗的一个潜在靶点,具有深入研究的价值。

### 2.2 IRE1 $\alpha$ 对T细胞抗肿瘤功能的调控

近期研究显示,IRE1 $\alpha$ /XBP1通路能够调控T细胞的抗肿瘤免疫。Song等<sup>[30]</sup>报道,在卵巢癌患者的腹水中,T细胞中XBP1s水平显著上调。进一步研究表明,卵巢癌患者腹水可抑制CD4<sup>+</sup>T细胞表面的葡糖转运体,阻碍葡萄糖的摄取,细胞内过低的葡萄糖水平会抑制己糖胺途径,导致蛋白质的N-糖基化修饰显著减少,因而诱发IRE1 $\alpha$ /XBP1通路的活化。XBP1s通过增强ERAD介导的谷氨酰胺转运体降解,减少CD4<sup>+</sup>T细胞表面的谷氨酰胺转运体,抑制T细胞线粒体呼吸所需的谷氨酰胺的流入,进而抑制T细胞内IFN $\gamma$ 的合成,最终降低T细胞的抗肿瘤功能。抑制IRE1 $\alpha$ /XBP1信号轴的



激活,或者提高谷氨酰胺转运体的表达可以显著提高 T 细胞的线粒体呼吸和抗肿瘤能力。

此外, Ma 等<sup>[31]</sup>发现浸润到小鼠黑色素瘤组织的 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面耗竭标志物 PD-1、TIM-3 与 T 细胞内累积的胆固醇量呈现正相关性。芯片分析表明胆固醇的积累诱发 CD8<sup>+</sup> T 细胞内质网应激,上调 XBP1s 的表达。他们发现高表达的 XBP1s 能够提高 PD-1 和 2B4 的水平,诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭。使用药物抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的 XBP1s,或者利用他汀类药物降低细胞中的胆固醇积累则能显著提高 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤功能。

因此,控制内质网应激或者靶向抑制 IRE1 $\alpha$ /XBP1 信号通路可能有助于恢复肿瘤浸润 T 细胞的代谢适应性和抗肿瘤能力。

### 2.3 ATF6 对 T 细胞抗肿瘤功能的调控

与 PERK 和 IRE1 $\alpha$  不同的是,ATF6 对 T 细胞的调控功能鲜有报道。Wu 等<sup>[24]</sup>发现 ATF6 敲除并不影响内质网伴侣蛋白基础表达,也不干扰胚胎期和出生后小鼠的发育。与此形成鲜明对比的是,IRE1 $\alpha$  敲除或者 XBP1s 敲除都是胚胎致死性的<sup>[32]</sup>。但是随着研究的深入,ATF6 的功能被逐渐报道。在肠道上皮细胞中,ATF6 总蛋白量和被剪切的活性 N 端片段的增加被证明可以促进肠道微生物的生态失调和微生物依赖性结直肠癌的发生<sup>[33]</sup>。在急性肝损伤早期,ATF6 信号促进巨噬细胞来源的 IL-1 $\alpha$  生成参与肝纤维化形成<sup>[34]</sup>。在髓系细胞中,ATF6 的敲除可以特异性抑制多形核 MDSCs (PMN-MDSCs) 而不是单核细胞样 MDSCs (M-MDSCs) 的免疫抑制活性,降低了 PMN-MDSCs 在肿瘤微环境中的免疫抑制作用,进而抑制肿瘤的生长<sup>[35]</sup>。但是,ATF6 是否调控 T 细胞的发育和功能尚未被报道,这将会是内质网应激调控 T 细胞功能的一个新领域,值得研究者的深入挖掘。

### 3 药物靶向内质网应激提高 T 细胞功能

内质网应激参与糖尿病和多种器官纤维化的病理进程,癌细胞内质网应激的发生也会加速肿瘤进展,因此针对内质网应激已经有多种抑制剂被开发和报道<sup>[36]</sup>。由于 T 细胞发生内质网应激会损害其抗肿瘤功能,因此抑制内质网应激来恢复 T 细胞功能的研究也已经有所进展。PERK 抑制剂 GSK2606414 的使用可以促进 T 细胞在小鼠体内的

存活,缓解 T 细胞耗竭,提高 PD-1 抗体的抗肿瘤疗效<sup>[27]</sup>。IRE1 $\alpha$  在自身磷酸化后发挥核糖核酸内切酶的活性,剪切 XBP1 的 mRNA。因此,针对 IRE1 $\alpha$  的磷酸酶和内切酶的活性,研究者们开发出了针对不同靶点的抑制剂。4 $\mu$ 8C 和 STF-083010 均能抑制 IRE1 $\alpha$  内切酶的活性,导致下游 XBP1s 功能失活。IRE1 $\alpha$  的抑制剂被报道可以抑制由内质网应激诱发的肝脂肪变性<sup>[37]</sup>,在肿瘤微环境中抑制巨噬细胞向 M2 型分化,减缓肿瘤进展<sup>[38]</sup>。在 T 细胞中, Song 等<sup>[30]</sup>利用 4 $\mu$ 8C 抑制 IRE1 $\alpha$ ,显著改善了暴露于卵巢癌腹水的人 CD4<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤功能。而 STF-083010 被报道可以降低荷瘤小鼠肿瘤浸润 CD8<sup>+</sup> T 细胞 XBP1s、PD-1 和 2B4 的表达,有效减轻肿瘤负荷,提高 CD8<sup>+</sup> T 细胞抗肿瘤功能。

自第一个靶向内质网应激的药物硼替佐米用于临床以来<sup>[39]</sup>,越来越多的化合物被研究发现能够针对特定的信号通路发挥作用。然而,尽管这些药物(例如 GSK2656157)在临床前实验中能够观察到较好的肿瘤抑制作用,但是由于它们的靶向性较差,无差别抑制内质网应激反应信号通路会损害一些蛋白合成需求较大的分泌细胞的功能如胰岛  $\beta$  细胞<sup>[40]</sup>。研究发现,这种损伤的发生是由 1 型干扰素介导的,抑制 1 型干扰素受体的激活可以有效缓解 PERK 抑制剂带来的胰腺功能损伤<sup>[41]</sup>。在临床上,1 型干扰素受体抑制剂被用于治疗系统性红斑狼疮患者,但是还没有将两种药物联合使用的报道出现。如果在 PERK 抑制剂使用的同时给予 1 型干扰素受体抑制剂,有效缓解 PERK 抑制剂对胰腺细胞的不良反应的话,这将是加快靶向内质网应激药物的临床推进的一大助力。

### 4 生物钟和内质网应激

哺乳动物为了适应昼夜变化,进化出完整的生物钟系统来调节机体的生理活动,故时钟基因在各种组织细胞中均有表达<sup>[42]</sup>。尽管如此,生物钟在 T 细胞中的研究相对较少。近年来有报道,CD8<sup>+</sup> T 细胞可以通过生物钟来调控接种疫苗后的免疫反应<sup>[43]</sup>。在 EAE 模型中,PERK/p-eIF2 $\alpha$ /ATF4 通路活化能够促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 TH17 细胞分化<sup>[44]</sup>。有趣的是,TH17 细胞的分化调控也受到生物钟网络的调节<sup>[45]</sup>,故生物钟网络与内质网应激

对T细胞分化与功能的调控可能有平行的部分。

在T细胞以外,生物节律通过内质网应激PERK通路的激活介导肝脏衰老<sup>[46]</sup>,NIH-3T3细胞通过ATF4依赖的方式抑制昼夜节律和生物钟控制基因的转录<sup>[47]</sup>。另一方面,生物钟紊乱被报道与多种癌症的发生密切相关<sup>[48]</sup>。肿瘤发生时,T细胞中*Per*(period)基因家族表达的降低与肿瘤的进展呈现正相关性<sup>[48]</sup>。肿瘤微环境浸润T细胞的IRE1 $\alpha$ 被高度激活后,*Per1*基因编码的mRNA受到IRE1 $\alpha$ 核酸内切酶的切割而失去活性<sup>[49]</sup>; *Per2*时钟基因的启动子区域也被发现存在XBP1s的结合位点<sup>[50]</sup>,提示着*Per2*的转录也可能受到XBP1s的调控。在耗竭T细胞中,*Per2*等时钟基因的表达降低伴随着免疫抑制分子如PD-1,CTLA-4的升高<sup>[51]</sup>。除了IRE1 $\alpha$ 通路以外,PERK通路下游的ATF4也可以与*Per2*启动子区域的ATF4基序结合,调控*Per2*基因的转录<sup>[52]</sup>。因此,内质网应激被调控的同时,可能对生物钟相关的基因表达也会产生影响。靶向内质网应激的IRE1 $\alpha$ 和PERK信号通路,来调控*Per1*和*Per2*的表达,具有恢复肿瘤浸润T细胞生物节律的潜力,或许可以借此改善T细胞抗肿瘤免疫功能。目前,人们对内质网应激与生物钟之间的交互作用对T细胞抗肿瘤功能的调控知之甚少,相关的机制还需进一步研究。

## 5 讨论和展望

内质网应激已在许多癌症中被证实参与肿瘤的发生和发展。肿瘤微环境低氧、低糖、低pH和氧化应激等不利因素,以及肿瘤细胞自身过度的蛋白质合成需求诱发肿瘤细胞内质网应激,激发肿瘤细胞适应性的未折叠蛋白反应和强大的增殖潜力,加快肿瘤的生长<sup>[53]</sup>。然而,肿瘤微环境这些不利的因素诱发T细胞内强烈而持久的内质网应激,加剧T细胞的耗竭,减少细胞因子的分泌,进而损害T细胞的抗肿瘤免疫功能。在内质网应激和生物节律的协同调控下,T细胞能够更好地发挥其抗肿瘤免疫功能。利用药物靶向抑制T细胞中内质网应激相关通路,一方面可以直接改善T细胞内部的应激环境,另一方面也能通过调控T细胞的时钟基因,缓解T细胞耗竭,增强抗肿瘤功能。因此,内质网应激的靶向药物有着广阔的临床应用前景。但在非肿瘤模型中,内质网应激的发生对T细

胞有着不一样的调控作用。在急性感染模型中,IRE1 $\alpha$ /XBP1s信号轴的激活有助于终末效应CD8<sup>+</sup>T细胞的分化<sup>[54]</sup>。这意味着在不同背景下,内质网应激对T细胞的功能调控需要重新评估。由于内质网应激反应的保守性,各种细胞都会受到内质网应激的调控。研究肿瘤微环境中浸润的各类细胞对内质网应激调控信号的响应,而不仅仅是T细胞,对未来免疫疗法的改善具有深远的意义。

## References

- [1] Chen X, Cubillos-Ruiz JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, **21**(2):71-88.
- [2] Hetz C, Zhang KZ, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(8):421-438.
- [3] Tavernier Q, Bennana E, Poindessous V, et al. Regulation of IRE1 RNase activity by the ribonuclease inhibitor 1 (RNH1)[J]. *Cell Cycle*, 2018, **17**(15):1901-1916.
- [4] Chapman NM, Boothby MR, Chi HB. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, **20**(1):55-70.
- [5] Ruterbusch M, Pruner K, Shehata L, et al. In vivo CD4<sup>+</sup> T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, **38**(1):705-725.
- [6] Raskov H, Orhan A, Christensen JP, et al. Cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2021, **124**(2):359-367.
- [7] Lin YN, Jiang M, Chen WJ, et al. Cancer and ER stress: mutual crosstalk between autophagy, oxidative stress and inflammatory response[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, **118**:109249.
- [8] Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation[J]. *Science*, 2011, **334**(6059):1081-1086.
- [9] Di Conza G, Ho PC. ER stress responses: an emerging modulator for innate immunity[J]. *Cells*, 2020, **9**(3):695.
- [10] Vatter KM, Wek RC. Reinitiation involving upstream ORFs regulates ATF4 mRNA translation in mammalian cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**(31):11269-11274.
- [11] Costa-Mattioli M, Walter P. The integrated stress response: from mechanism to disease[J]. *Science*, 2020, **368**(6489):eaat5314.
- [12] García-González P, Cabral-Miranda F, Hetz C, et al. Interplay between the unfolded protein response and immune function in the development of neurodegenerative diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, **9**(11):2541.
- [13] Kaspar S, Oertlin C, Szczepanowska K, et al. Adaptation to mitochondrial stress requires CHOP-directed tuning of ISR[J]. *Sci*

- Adv*, 2021, **7**(22): eabf0971.
- [14] Wortel IMN, van der Meer LT, Kilberg MS, *et al.* Surviving stress: modulation of ATF4-mediated stress responses in normal and malignant cells[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, **28**(11): 794-806.
- [15] Acosta-Alvear D, Karagöz GE, Fröhlich F, *et al.* The unfolded protein response and endoplasmic reticulum protein targeting machineries converge on the stress sensor IRE1 [J]. *eLife*, 2018, **7**: e43036.
- [16] Bely V, Tran NH, Walter P. Quantitative microscopy reveals dynamics and fate of clustered IRE1 $\alpha$  [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(3): 1533-1542.
- [17] Chen SS, Chen J, Hua X, *et al.* The emerging role of XBP<sub>1</sub> in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, **127**: 110069.
- [18] Yoshida H, Matsui T, Hosokawa N, *et al.* A time-dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response [J]. *Dev Cell*, 2003, **4**(2): 265-271.
- [19] Lee AH, Iwakoshi NN, Glimcher LH. XBP-1 regulates a subset of endoplasmic reticulum resident chaperone genes in the unfolded protein response [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(21): 7448-7459.
- [20] Wang JM, Qiu YN, Yang ZQ, *et al.* Inositol-requiring enzyme 1 facilitates diabetic wound healing through modulating microRNAs [J]. *Diabetes*, 2017, **66**(1): 177-192.
- [21] Haze K, Yoshida H, Yanagi H, *et al.* Mammalian transcription factor ATF<sub>6</sub> is synthesized as a transmembrane protein and activated by proteolysis in response to endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Biol Cell*, 1999, **10**(11): 3787-3799.
- [22] Hetz C, Papa FR. The unfolded protein response and cell fate control [J]. *Mol Cell*, 2018, **69**(2): 169-181.
- [23] Bettigole SE, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, **33**: 107-138.
- [24] Wu J, Rutkowski DT, Dubois M, *et al.* ATF6 $\alpha$  optimizes long-term endoplasmic Reticulum function to protect cells from chronic stress [J]. *Dev Cell*, 2007, **13**(3): 351-364.
- [25] Glembotski CC, Arrieta A, Blackwood EA, *et al.* ATF<sub>6</sub> as a nodal regulator of proteostasis in the heart [J]. *Front Physiol*, 2020, **11**: 267.
- [26] Cao Y, Trillo-Tinoco J, Sierra RA, *et al.* ER stress-induced mediator C/EBP homologous protein thwarts effector T cell activity in tumors through T-bet repression [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1280.
- [27] Hurst KE, Lawrence KA, Essman MT, *et al.* Endoplasmic Reticulum stress contributes to mitochondrial exhaustion of CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, **7**(3): 476-486.
- [28] Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(19): 7015.
- [29] Feng ZZ, Luo N, Liu Y, *et al.* ER stress and its PERK branch enhance TCR-induced activation in regulatory T cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **563**: 8-14.
- [30] Song M, Sandoval TA, Chae CS, *et al.* IRE1 $\alpha$  - XBP<sub>1</sub> controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity [J]. *Nature*, 2018, **562**(7727): 423-428.
- [31] Ma XZ, Bi EG, Lu Y, *et al.* Cholesterol induces CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, **30**(1): 143-156.e5.
- [32] Urano F, Wang X, Bertolotti A, *et al.* Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1 [J]. *Science*, 2000, **287**(5453): 664-666.
- [33] Coleman OI, Lobner EM, Bierwirth S, *et al.* Activated ATF<sub>6</sub> induces intestinal dysbiosis and innate immune response to promote colorectal tumorigenesis [J]. *Gastroenterology*, 2018, **155**(5): 1539-1552.e12.
- [34] Wang Q, Zhu XY, Li ZJ, *et al.* ATF<sub>6</sub> promotes liver fibrogenesis by regulating macrophage-derived interleukin-1 $\alpha$  expression [J]. *Cell Immunol*, 2021, **367**: 104401.
- [35] Tcyganov EN, Hanabuchi S, Hashimoto A, *et al.* Distinct mechanisms govern populations of myeloid-derived suppressor cells in chronic viral infection and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2021, **131**(16): e145971.
- [36] Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, **21**(2): 115-140.
- [37] Lebeaupin C, Vallée D, Rousseau D, *et al.* Bax inhibitor-1 protects from nonalcoholic steatohepatitis by limiting inositol-requiring enzyme 1  $\alpha$  signaling in mice [J]. *Hepatology*, 2018, **68**(2): 515-532.
- [38] di Conza G, Tsai CH, Gallart-Ayala H, *et al.* Tumor-induced reshuffling of lipid composition on the endoplasmic reticulum membrane sustains macrophage survival and pro-tumorigenic activity [J]. *Nat Immunol*, 2021, **22**(11): 1403-1415.
- [39] Bross PF, Kane R, Farrell AT, *et al.* Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(12 Pt 1): 3954-3964.
- [40] Atkins C, Liu Q, Minthorn E, *et al.* Characterization of a novel PERK kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity [J]. *Cancer Res*, 2013, **73**(6): 1993-2002.
- [41] Yu QJ, Zhao B, Gui J, *et al.* Type I interferons mediate pancreatic toxicities of PERK inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, **112**(50): 15420-15425.
- [42] Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, **18**(3): 164-179.
- [43] Nobis CC, Dubeau Laramée G, Kervezee L, *et al.* The circadian clock of CD8 T cells modulates their early response to vaccination and the rhythmicity of related signaling pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(40): 20077-20086.
- [44] Yang X, Xia R, Yue CH, *et al.* ATF<sub>4</sub> regulates CD4<sup>+</sup> T cell immune responses through metabolic reprogramming [J]. *Cell Rep*, 2018, **23**(6): 1754-1766.

- [45] Yu XF, Rollins D, Ruhn KA, *et al.* TH17 cell differentiation is regulated by the circadian clock [J]. *Science*, 2013, **342** (6159): 727–730.
- [46] Yuan GS, Hua BX, Cai TT, *et al.* Clock mediates liver senescence by controlling ER stress [J]. *Aging*, 2017, **9** (12): 2647–2665.
- [47] Gao L, Chen HT, Li CM, *et al.* ER stress activation impairs the expression of circadian clock and clock-controlled genes in NIH3T3 cells via an ATF4-dependent mechanism [J]. *Cell Signal*, 2019, **57**: 89–101.
- [48] Zhang Z, Zeng PH, Gao WH, *et al.* Circadian clock: a regulator of the immunity in cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, **19** (1): 37.
- [49] Pluquet O, Dejeans N, Bouche-careilh M, *et al.* Posttranscriptional regulation of PER1 underlies the oncogenic function of IRE $\alpha$  [J]. *Cancer Res*, 2013, **73** (15): 4732–4743.
- [50] Pluquet O, Dejeans N, Chevet E. Watching the clock: endoplasmic reticulum-mediated control of circadian rhythms in cancer [J]. *Ann Med*, 2014, **46** (4): 233–243.
- [51] Wu YC, Tao BR, Zhang TY, *et al.* Pan-cancer analysis reveals disrupted circadian clock associates with T cell exhaustion [J]. *Front Immunol*, 2019, **10**: 2451.
- [52] Pathak SS, Liu D, Li TB, *et al.* The eIF2 $\alpha$  kinase GCN $_2$  modulates period and rhythmicity of the circadian clock by translational control of *Atf4* [J]. *Neuron*, 2019, **104** (4): 724–735.e6.
- [53] Wang GH, Yang ZQ, Zhang KZ. Endoplasmic reticulum stress response in cancer: molecular mechanism and therapeutic potential [J]. *Am J Transl Res*, 2010, **2** (1): 65–74.
- [54] Kamimura D, Bevan MJ. Endoplasmic reticulum stress regulator XBP-1 contributes to effector CD8 $^+$  T cell differentiation during acute infection [J]. *J Immunol*, 2008, **181** (8): 5433–5441.

## ·本刊讯·

### 中国药科大学召开期刊发展青年专家座谈会

2022年10月20日下午,中国药科大学期刊发展青年专家座谈会在江宁校区召开,期刊编辑部成员与来自药学院、中药学院、生命科学与技术学院、工学院、药物科学研究院等院部的青年学者参加本次会议。期刊编辑部主任张静主持会议。

会上,张静主任代表期刊编辑部对我校青年学者的到来表示热烈欢迎和衷心感谢。她表示,近十年来,期刊编辑部通过不懈努力,所属各刊的办刊质量和学术水平均有长足进步。本次座谈旨在促进期刊编辑部办刊工作再上新台阶,从而加快建设一流期刊的步伐,更好地服务我校科研与教学工作,希望与会专家畅所欲言,提出宝贵建议。

会上,《Chinese Journal of Natural Medicines》(中国天然药物)《中国药科大学学报》《药学进展》《药学教育》《中国药学年鉴》《药物生物技术》编辑部代表分别介绍了各刊概况与刊物特色。与会青年学者对期刊编辑部近年来取得的突出成绩予以肯定,并从选题组稿、审稿工作、栏目策划、品牌宣传、数字化服务、编委会建设、研究生培养等多个维度出发,为期刊编辑部各刊的高质量发展献计献策。青年学者们的热心建言,为期刊编辑部的未来发展提供了有益的参考和启示。

本次座谈会通过科技工作者的思维碰撞,为我校科研、教学与期刊搭建了合作交流的桥梁、创造了互利共赢的契机。

(期刊编辑部)