

# Cell Metabolism | 邹强/刘俊岭/苏冰合作揭示AGK与CD8+ T细胞糖代谢及抗肿瘤免疫的机制

2019年6月13日，国际学术期刊Cell Metabolism发表了上海交通大学医学院上海市免疫学研究所邹强、刘俊岭、苏冰课题组的科研成果“Acylglycerol kinase maintains metabolic state and immune responses of CD8+T cells”。

2019年6月13日，国际学术期刊Cell Metabolism发表了上海交通大学医学院上海市免疫学研究所邹强、刘俊岭、苏冰课题组的科研成果“**Acylglycerol kinase maintains metabolic state and immune responses of CD8+T cells**”。

研究发现：当T细胞抗原受体(TCR)及共刺激分子CD28受到抗原刺激后，会将PTEN募集到细胞膜上，通过CD8+ T内的AGK与PTEN相互作用，引发PTEN磷酸化使其发生失活，从而激活PI3K/mTOR信号通路，进而增强糖酵解代谢水平来促进CD8+ T细胞的抗肿瘤活性。

本研究阐述了CD8+T细胞抗肿瘤免疫代谢的调控机制，为肿瘤免疫治疗提供了新的思路。

## Acylglycerol Kinase Maintains Metabolic State and Immune Responses of CD8<sup>+</sup> T Cells

Zhilin Hu,<sup>1,4</sup> Guojun Qu,<sup>1,4</sup> Xiaoyan Yu,<sup>1,4</sup> Haojie Jiang,<sup>2</sup> Xiao-Lu Teng,<sup>1</sup> Lei Ding,<sup>1</sup> Qianwen Hu,<sup>1</sup> Xinwei Guo,<sup>1</sup> Yan Zhou,<sup>1</sup> Feng Wang,<sup>1</sup> Hua-Bing Li,<sup>1</sup> Lei Chen,<sup>1</sup> Jin Jiang,<sup>3</sup> Bing Su,<sup>1,\*</sup> Junling Liu,<sup>2,\*</sup> and Qiang Zou<sup>1,5,\*</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Institute of Immunology, Department of Immunology and Microbiology, Key Laboratory of Cell Differentiation and Apoptosis of Chinese Ministry of Education, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 280 South Chongqing Road, Shanghai 200025, China

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Key Laboratory of Cell Differentiation and Apoptosis of Chinese Ministry of Education, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, 280 South Chongqing Road, Shanghai 200025, China

<sup>3</sup>Department of Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, USA

<sup>4</sup>These authors contributed equally

<sup>5</sup>Lead Contact

\*Correspondence: [bing-su@sjtu.edu.cn](mailto:bing-su@sjtu.edu.cn) (B.S.), [liujl@shsmu.edu.cn](mailto:liujl@shsmu.edu.cn) (J.L.), [qzou1984@sjtu.edu.cn](mailto:qzou1984@sjtu.edu.cn) (Q.Z.)

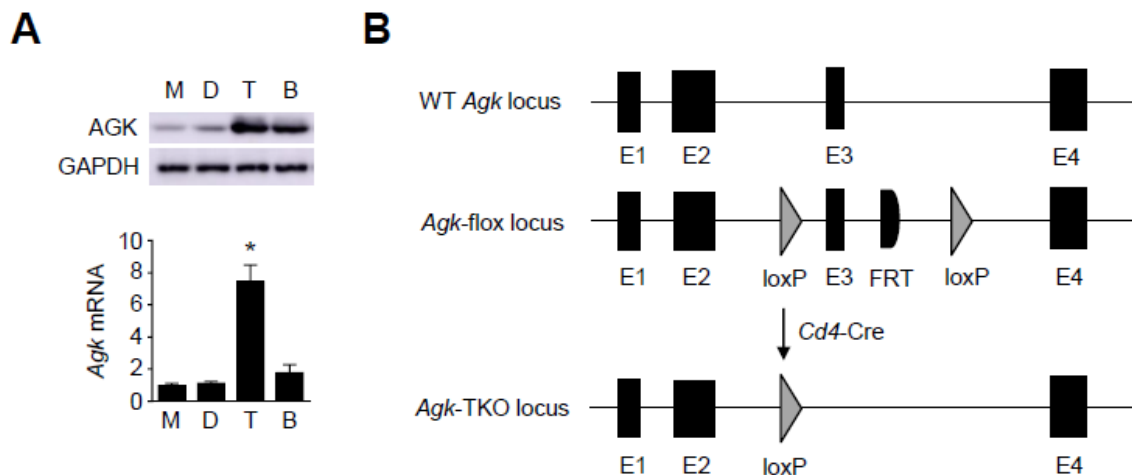
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.016>

CD8+ T细胞是适应性免疫应答的关键组成部分，在抗肿瘤免疫中发挥着重要作用。CD8+ T细胞依赖于糖酵解途径维持其扩增及功能，靶向干预CD8+ T细胞糖酵解途径将有效增强其抗肿瘤功能，但是目前对于CD8+ T细胞糖酵解途径的调控机制仍然不清楚。本研究利用T细胞特异性敲除酰基甘油激酶(Acylglycerol kinase, AGK)小鼠证明，AGK缺失会抑制CD8+ T细胞糖酵解途径，进而削弱其发挥抗肿瘤免疫反应。

该研究中Agk<sup>fl/fl</sup>小鼠模型由南模生物构建。

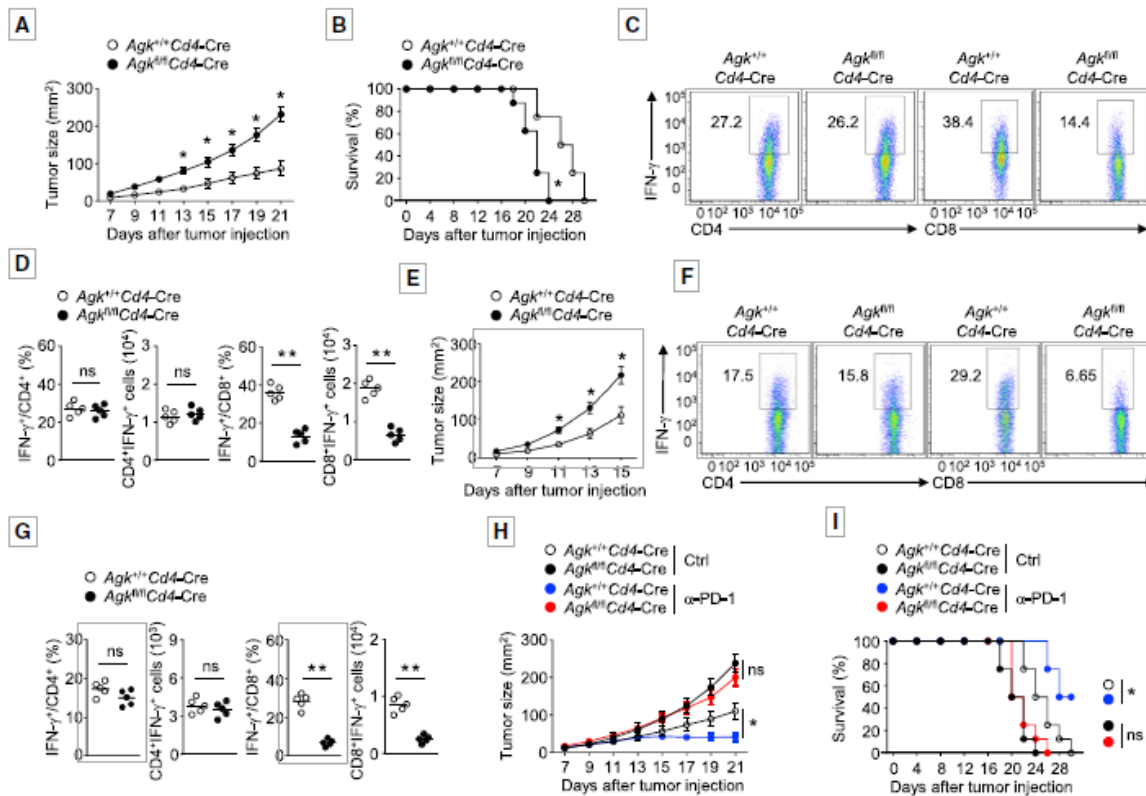
为了评估AGK在免疫细胞中的功能，研究人员先对4种免疫细胞(巨噬细胞，树突状细胞，T细胞及B细胞)中的AGK进行了mRNA和蛋白质水平的分析，发现AGK在T细胞中大量表达。为了深入研究AGK在CD8+ T细胞

中的作用，他们利用Agkfl/fl小鼠与Cd4-Cre小鼠杂交获得T细胞条件性敲除AGK小鼠。



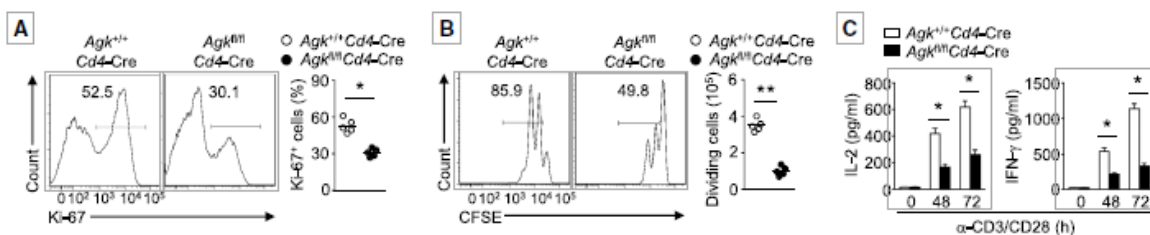
### 1. AGK在T细胞介导的抗肿瘤免疫应答中具有重要作用

为了检测AGK在体内抗肿瘤T细胞免疫应答中的作用。研究人员在Agk<sup>+/+</sup>Cd4-Cre (WT) 小鼠及Agkfl/fl Cd4-Cre小鼠上接种了具有高免疫原性MC38结肠癌细胞，结果发现：与Agk<sup>+/+</sup>Cd4-Cre小鼠相比，Agkfl/fl Cd4-Cre小鼠肿瘤体积显著增加，且出现过早死亡。利用流式对接种14天的肿瘤组织进行分选发现Agkfl/fl Cd4-Cre小鼠中的肿瘤浸润性CD8<sup>+</sup>T细胞的频率和数量出现减少。为了证实AGK在T细胞介导的肿瘤清除中的功能，研究人员对接种了MC38细胞的小鼠进行抗PD-1药物治疗。结果显示：抗PD-1单药治疗在Agk<sup>+/+</sup>Cd4-Cre荷瘤小鼠中可明显抑制肿瘤的进展并提高生存率，但在Agkfl/fl Cd4-Cre荷瘤小鼠中则对于肿瘤生长和小鼠的存活没有明显影响，这说明AGK的缺失抑制了T细胞介导的肿瘤清除效应。



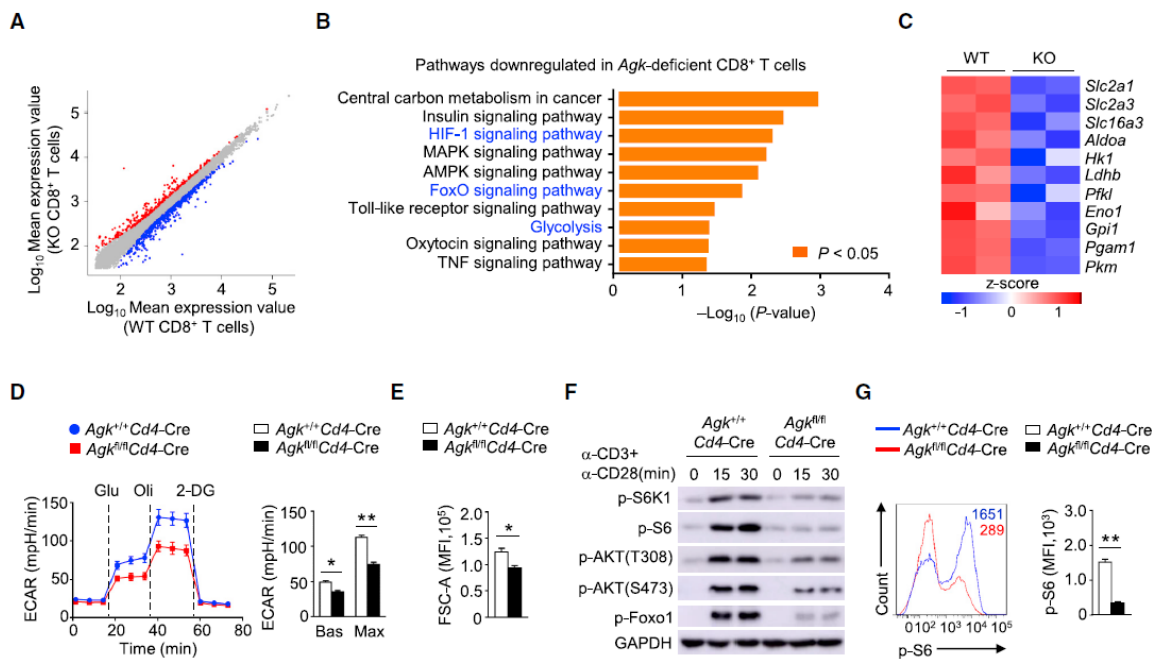
## 2. CD8+ T细胞增殖需要AGK

为了研究AGK缺失的CD8+ T细胞抗肿瘤活性降低的潜在基础，研究人员检测了CD8+ T细胞的体外活性，发现在AGK缺失的CD8+ T细胞中，细胞增殖标志物Ki-67的表达出现减弱。当TCR和CD28受到刺激后，AGK缺失的CD8+ T细胞的增殖和效应细胞因子的表达也均出现减少。



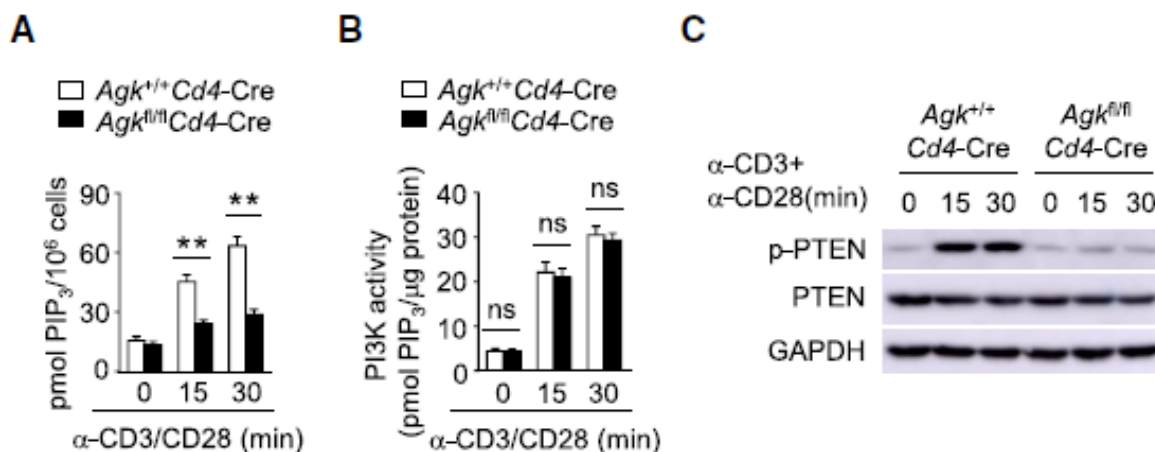
## 3. AGK促进CD8+ T细胞糖酵解和PI3K-mTOR活化

研究人员通过对WT CD8+ T细胞及AGK缺失的CD8+ T细胞进行RNA测序分析发现：与WT CD8+ T细胞相比，AGK缺失的CD8+ T细胞中与糖酵解相关基因表达均出现下调，表明AGK参与了CD8+ T细胞糖酵解过程。由于T细胞代谢受到不同免疫信号的影响，其中mTOR信号通路在T细胞代谢中起重要作用，利用流式及免疫沉淀等方法，研究人员检测到在AGK缺失的CD8+ T细胞中mTORC1、mTORC2及PIP3均受到活化。



#### 4. AGK引起PTEN失活促进CD8+ T细胞糖酵解代谢

脂质磷酸酶PTEN是PI3K的负调节因子，在CD8<sup>+</sup> T细胞中，AGK可通过催化PTEN三个位点（Ser380，Thr382和Thr383）的磷酸化导致其失活，从而促进糖酵解代谢。



综上，酰基甘油激酶AGK特异性高表达于CD8<sup>+</sup> T细胞，T细胞条件性敲除AGK抑制了CD8<sup>+</sup> T细胞体外增殖和体内抗肿瘤功能。AGK对于CD8<sup>+</sup> T细胞代谢重编程必不可少，它通过触发一系列细胞信号传导级联反应，包括PTEN的失活和PI3K-mTOR信号的激活，可增强CD8<sup>+</sup> T细胞糖酵解代谢水平，进而维持CD8<sup>+</sup> T细胞的扩增和抗肿瘤功能。

**该研究不仅揭示了CD8<sup>+</sup> T细胞内部PTEN沉默机制，而且首次阐述了AGK介导肿瘤免疫应答的糖代谢机制，提示靶向增强AGK活性可能有效增强CD8<sup>+</sup> T细胞抗肿瘤功能，为肿瘤免疫治疗提供新思路。**

