



调节性 T 细胞与 FOXP3：外周免疫耐受的里程碑与前沿突破*

江黄浩¹⁾ 范璟源⁴⁾ 彭程^{2)**} 李斌^{1,2,3)**}

¹⁾ 上海交通大学医学院免疫研究所免疫相关疾病中心免疫与微生物学系, 上海 200025;

²⁾ 上海交通大学医学院海南国际医学中心临床免疫与治疗实验室, 琼海 571400;

³⁾ 上海交通大学海南研究院, 三亚 572025; ⁴⁾ 上海交通大学医学院附属瑞金医院胸外科, 上海 200025)

摘要 2025 年诺贝尔生理学或医学奖授予 Mary E. Brunkow、Fred Ramsdell 与 Shimon Sakaguchi 以表彰他们在外周免疫耐受机制方面的突破性贡献。调节性 T 细胞 (Treg) 作为维持外周免疫耐受的核心组分, 具有显著的可塑性与异质性, 其功能失调直接关联多种自身免疫性疾病、肿瘤发生发展以及移植排斥反应。叉头框蛋白 3 (FOXP3) 是控制 Treg 细胞发育与功能的关键转录因子。近年来, 围绕 Treg 及 FOXP3 的基础研究取得重要进展, 尤其在 Treg 的可塑性、组织特异性以及代谢与表观遗传调控等方面不断深入。基于这些基础研究, 本文总结了以 FOXP3 为靶点的治疗策略, 包括在自身免疫病和移植中增强 Treg 功能的过继细胞疗法与药理学手段, 在肿瘤中拮抗 Treg 抑制的免疫检查点阻断疗法, 以及最具前景的可编程工程化 Treg 的研发。然而, 当前 Treg 研究领域仍面临诸多的挑战, 如其深层调控机制尚未完全阐明, Treg 异质性解析不足, 体外扩增稳定性差, 临床转化精准度有待提升等, Treg 靶向药物及 Treg 细胞疗法相关应用仍需深入探索, 期待早日获得突破性临床疗效。

关键词 调节性 T 细胞, FOXP3, 可塑性, 免疫震荡

中图分类号 R392.12

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0502

CSTR: 32369.14.pibb.20250502

2025 年诺贝尔生理学或医学奖授予 Mary E. Brunkow、Fred Ramsdell 与 Shimon Sakaguchi, 以表彰他们在外周免疫耐受机制领域的开创性贡献——三位科学家共同揭示了调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg cells) 及其关键转录调控因子叉头框蛋白 3 (forkhead box protein 3, FOX protein 3, FOXP3) 在维持免疫稳态中的核心作用。

免疫耐受是机体区分“自我”与“非我”及避免自身免疫损伤的关键机制, 分为中枢免疫耐受与外周免疫耐受两大层面。中枢免疫耐受可以防范大部分“攻击自我”的免疫反应, 但依旧有少部分情况无法避免。正是诺奖得主们的研究填补了这一空白: 他们发现外周组织中存在一套“主动抑制系统”, 而非简单的“免疫沉默”, 这套系统的核心就是 Treg 细胞与 FOXP3。这一发现不仅解答了“外周免疫如何实现”的基础科学问题, 并为免疫学开

辟了新的研究方向。

本文将简单回顾三位科学家的奠基性成果和 Treg 的基本功能, 同时整合当前 Treg 细胞可塑性、组织特异性及代谢调控与稳定性方面的前沿基础研究, 并探讨这些发现如何推动自身免疫病、肿瘤和器官移植等领域的临床转化, 最终展望该领域未来的核心挑战与突破方向。

1 回顾外周耐受的奠基性成果

1.1 Treg 细胞的“表型发现”

早在 20 世纪 70 年代, 就有学者基于实验观察

* 国家自然科学基金 (82441047, 82241222, 32130041) 和国家科技重大专项 (2023ZD0501605) 资助项目。

** 通讯联系人。

彭程 Tel: 0898-62688035, E-mail: chpeng2005@163.com

李斌 Tel: 021-63846590-776783, E-mail: binli@shsmu.edu.cn

收稿日期: 2025-11-11, 接受日期: 2025-12-06

提出“抑制性T细胞”的存在^[1-2]。这些研究者认为,某些T细胞能够主动抑制其他免疫细胞的活性,从而维持免疫稳态。然而,由于缺乏明确的分子标记和功能验证方法,这一概念在当时并未得到广泛认可。1976年,来自英国爱丁堡皇家医院内分泌学与治疗学系的Penhale等^[3]发现,胸腺切除且经过放疗照射的小鼠会得甲状腺炎,注射健康小鼠的淋巴、脾脏或胸腺细胞可以缓解病情。20世纪80年代初,研究人员在CD4⁺T细胞中发现了可抑制免疫病理损伤的细胞群体^[4-5]。1982, Sakaguchi等^[6]也重复了Penhale的发现,并发现调节性T细胞高表达CD5,但当时由于缺乏成熟的单克隆抗体技术,因此定位并不精准,并且CD5并不能成为良好的标志物。由于缺乏特异性的分子标记,这一领域在随后的十年中陷入了困境。

1995年, Sakaguchi等^[7]发表的研究堪称Treg细胞免疫学的“里程碑”。他们通过小鼠实验发现,清除外周CD4⁺CD25⁺T细胞亚群后,小鼠会迅速出现全身性自身免疫病;而回输该细胞亚群,可逆转炎症症状并恢复免疫耐受。这一发现首次证实外周组织中存在一类“专职免疫抑制细胞”,其功能缺失是自身免疫的直接诱因。后续研究中他们还发现,这类细胞高表达细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4),且其抑制功能是通过细胞间接触实现^[8-9]。

1.2 FOXP3: Treg细胞身份与功能的开关

2001年, Brunkow等^[10]在研究小鼠“Scurfy病”(致死性X连锁淋巴增殖紊乱,症状类似于人类免疫失调-多内分泌腺病-肠病-X连锁综合征 (immune dysregulation-poly-endocrinopathy-enteropathy-X-linked syndrome, IPEX syndrome))时发现患病小鼠X染色体上一个未知基因存在突变,该基因编码的蛋白质属于叉头盒转录因子家族,命名为“Scurfin”(即FOXP3)。后又很快证实人类IPEX综合征的致病机制正是FOXP3基因突变导致患者外周血中CD4⁺CD25⁺T细胞比例显著降低,残存细胞也丧失抑制功能,最终引发多器官自身免疫性损伤^[11]。当Sakaguchi等^[6]分析CD4⁺CD25⁺T细胞中FOXP3的表达时,立即发现FOXP3只在这一T细胞亚群中特异性表达。这一关联被许多进行Treg细胞芯片研究的团队错过,因为当时的芯片上没有包含*Foxp3*基因。2003年Hori等^[12]证明,FOXP3不仅是Treg细胞的标志分

子,更是控制Treg细胞发育和功能的“主控开关”。他们通过逆转录病毒转导实验证明,在常规T细胞中过表达FOXP3可以赋予其抑制功能。这一发现将1995年发现的CD4⁺CD25⁺T细胞与*Foxp3*基因完美地联系起来。

2 Treg细胞的分类

Treg细胞可以在胸腺和外周发育,亦可以在体外某些条件下由初始T细胞 (naïve T cell) 诱导^[13]。因此Treg主要分为3类:胸腺来源的Treg (thymic regulatory T cell, tTreg)、外周来源的Treg (peripheral regulatory T cell, pTreg) 和体外诱导的Treg (induced regulatory T cell, iTreg)。tTreg是功能概念最初被确立时所基于的主要亚型,其发育始于胸腺微环境中的“阴性选择”阶段,是机体清除自身反应性T细胞、建立中枢免疫耐受的关键环节^[8]。pTreg是外周组织为适应局部免疫微环境而诱导生成的Treg亚型,其核心功能是维持“外周免疫耐受”,包括对共生菌群抗原^[14]、食物抗原^[15-16]及组织特异性抗原的免疫无反应性。iTreg是通过体外模拟Treg分化信号,主要是由初始CD4⁺T细胞诱导生成的亚型。培养条件多需在培养基中加入转化生长因子-β (transforming growth factor-beta, TGF-β)^[17]和白介素 (interleukin, IL)-2等细胞因子^[18]。Chen等^[19]发现,通过与T细胞受体 (T cell receptor, TCR) 和TGF-β的共刺激,可以实现将外周CD4⁺CD25⁺T细胞转化为CD25⁺CD45RB^{-lo}CTLA-4⁺T细胞。Sakaguchi团队^[20-21]最新研究提供新的体外诱导方法:第一步用细胞周期蛋白依赖性激酶8/19 (cyclin-dependent kinase 8/19, CDK8/19) 抑制剂强制激活致病效应/记忆T细胞的*Foxp3*基因,使其初步获得Treg表型;第二步通过剥夺CD28共刺激信号(切断致病T细胞的活化),触发表观遗传重塑最终生成稳定且有功能性的诱导Treg,解决了传统体外诱导iTreg“易叛变”的核心问题。此外,Treg还可根据激活状态简单分为静止型Treg (resting regulatory T cell, rTreg) 和激活型Treg (activated regulatory T cell, aTreg) 两种类型。记忆性调节性T细胞 (memory regulatory T cells, mTregs) 是Treg中一个具有“记忆”能力的功能亚群。它们能在首次接触抗原后被激活并长期存活,当相同抗原再次出现时,能更快速、强效地启动免疫抑制功能,从而维持对自身抗原或环境抗原的长期耐

受^[22]。1型调节性T细胞(Tr1细胞)是一种CD4⁺FOXP3⁺Treg细胞亚群,以高分泌IL-10为主要特征,同时产生中等水平的TGF- β 和 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)。这些细胞表面标志物主要包括CD49b和淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3),它们在人类和小鼠中已被确认为Tr1细胞特异性生物标记物^[23]。

3 Treg细胞的功能

Treg最根本的功能是维持免疫耐受,它们通过多种机制实现这一核心功能(图1)。a. 分泌抗炎细胞因子。活化的Treg细胞可分泌IL-10^[24]、IL-35^[25]和TGF- β ^[26]等细胞因子,这类细胞因子既能促进FOXP3⁺Treg细胞的扩增,又能抑制效应T细胞(T_{eff})的增殖与活化。b. 代谢干扰。IL-2是T_{eff}生长的核心因子。与活化T细胞相比,Treg细胞表达更高水平的高亲和力IL-2受体 α 链(即CD25),因此可以竞争限制T_{eff}获取IL-2,从而抑制其活化与增殖^[27]。Treg细胞亦可在胞内生成高浓度的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),并通过缝隙连接将该代谢物转移至靶T_{eff}内。进入T_{eff}的cAMP会诱导“诱

导型cAMP早期抑制因子”进而抑制IL-2的转录^[28]。c. 通过高表达共抑制分子,如CTLA4、程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein-1, PD-1)、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)和LAG3等。CTLA4分子会与CD28竞争结合APC表面的CD80和CD86^[9],并且Tekguc等^[29]发现,Treg通过CTLA4以“跨细胞内吞”形式将抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)膜上的CD80/CD86清除,直接削弱共刺激信号的传递。PD-1与程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)结合后抑制TCR信号通路^[30],这一机制也参与了Treg介导的免疫抑制,尤其在肿瘤微环境中。TIGIT与树突状细胞(dendritic cell, DC)上的CD155结合,干扰其共刺激功能;同时竞争性抑制激活型受体CD226的结合^[31]。LAG-3与APC上的主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II, MHC-II)结合,传递抑制信号,并诱导DC的免疫耐受状态^[32]。d. 溶解效应性免疫细胞。Treg细胞可通过分泌穿孔素(Perforin)和颗粒酶(granzyme, Gzm),诱导T细胞、B细胞及DC发生凋亡,从而直接终止免疫应答^[33]。

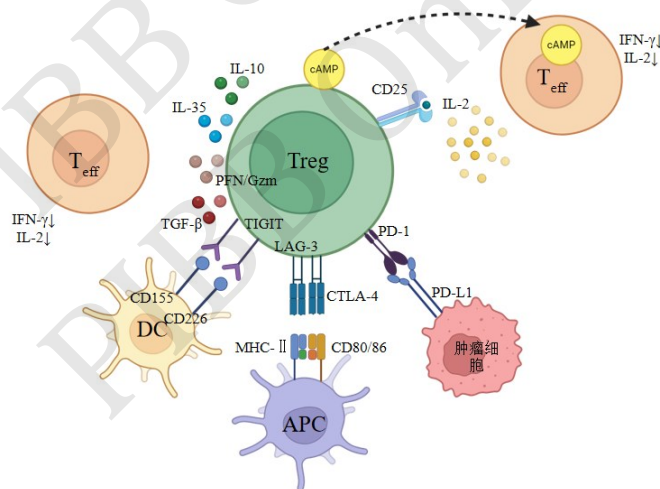


Fig. 1 Schematic diagram of the multiple mechanisms by which Treg cells exert inhibitory effects

图1 Treg发挥抑制效应的多种机制示意图

IL: 白介素(interleukin); cAMP: 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate); CTLA4: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4); PD-1: 程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1); TIGIT: 具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains); LAG3: 淋巴细胞活化基因3(lymphocyte-activation gene 3); MHC-II: 主要组织相容性复合体II类分子(major histocompatibility complex class II); PFN: 穿孔素(Perforin); Gzm: 颗粒酶(Granzyme); APC: 抗原呈递细胞(antigen-presenting cell)。

4 Treg在基础研究领域的进展

4.1 Treg可塑性与Th样亚群的分化

Treg可塑性是指FOXP3⁺ Treg细胞在特定微环境刺激下, 尽管保持FOXP3的表达, 但下调典型免疫抑制功能、获得T_{eff}表型的动态变化过程(图2)。已识别的Th样Treg亚群包括: Th1样Tregs(表达T细胞中表达的T盒蛋白(T-box expressed in T cells, T-bet)^[34]、CXC趋化因子受体3(C-X-C chemokine receptor type 3, CXCR3)、IFN- γ)、Th2样Tregs(表达IL-4、GATA结合蛋白3(GATA binding protein 3, GATA3)^[35]和干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4))、Th17样Tregs(表达IL-17和维甲酸相关孤儿受体 γ t(RAR-related orphan receptor gamma t, ROR γ t)^[36])及Tfr样Tregs(表达B细胞淋巴瘤因子6(B-cell lymphoma 6, Bcl-6))^[37]。弓形虫感染小鼠模型中, T-bet缺失导致Treg无法控制Th1介导的免疫病理损伤^[38]。皮肤中GATA3缺失Treg导致局部Th2优势, 增加过敏和感染风险^[39]。实验性自身免疫性脑脊髓炎模型中, 缺失ROR γ t的Treg无法抑制Th17介导的神经炎症^[40]。显然这些亚群在免疫调节、免疫耐受和肿瘤促进中发挥重要作用。

4.1.1 表型转换

微环境中产生的特异性信号调控Treg的表型转变。在多发性硬化症中, Treg表现出Th1样表型, 其特征是促炎细胞因子IFN- γ 的分泌增加, T-bet上调和抑制能力降低^[41]。近有研究表明, Th1样Treg的生成需要哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)激活。鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)通过鞘氨醇-1-磷酸受体3/4(sphingosine-1-phosphate receptor 3/4, S1PR3/4)激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT/mTORC1通路, 诱导Treg发生线粒体解偶联, 最终分化为功能异常的Th1样Treg; 抑制S1P信号可抑制Th1样Treg生成、恢复Treg抑制功能。该研究首次揭示, 线粒体解偶联是Treg向Th1样表型转化的关键代谢特征^[42]。本课题组研究发现, 肿瘤浸润Treg(tumor-infiltrating Treg, TI-Treg)中干扰素诱导跨膜蛋白3(interferon induced transmembrane protein 3, IFITM3)高表达, Treg特异性敲除IFITM3小鼠的MC38肿瘤体积和重量显著小于野生型(wild

type, WT), TI-Treg虽数量增加, 但FOXP3及抑制功能降低, IFN- γ 分泌增加, 呈现“Th1样Treg”表型, 外周淋巴器官中Treg的数量和功能在WT与敲除小鼠中无差异, 证明IFITM3对Treg的调控依赖肿瘤微环境。本研究首次建立“IFN- γ →信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)激活→IFITM3转录→IFITM3抑制STAT1”的负反馈环, 明确该环是TI-Treg功能与稳定性的“分子开关”。抑制IFITM3或STAT1均可增强抗肿瘤免疫, 但双敲除模型无效果, 提示打破平衡而非完全删除才是增强抗肿瘤免疫的关键^[43]。GATA3在Treg, 尤其是肠道Treg细胞中同样高水平表达^[44]。在Treg细胞中, GATA3通过与*Foxp3*基因座上的Treg特异性去甲基化区域(Treg-specific demethylated region, TSDR)结合, 起到稳定FOXP3表达的作用^[45]。本课题组前期研究亦表明, 在Treg活化时, GATA3会诱导miR-125a-5p的表达上调, 这种微小RNA通过抑制其靶基因*Il-6*和*Stat3*, 进而调节Treg细胞的功能稳定性^[46]。一项研究发现, Treg细胞特异性缺失转录调节因子免疫球蛋白 κ J区重组信号结合蛋白(recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region, RBPJ)后, 虽然Treg细胞数量增加, 但它们却表现出Th2样Treg细胞的基因表达谱和开放染色质状态^[47]。RBPJ在Treg中的核心功能即是特异性抑制Th2型免疫反应, 通过调控GATA-3的表达剂量与IL-4敏感性, 防止Treg向Th2样细胞过度分化。而Chen等^[48]的最新研究通过全基因组CRISPR筛选得到RBPJ是iTreg特异性FOXP3负调控因子。RBPJ直接结合*Foxp3*启动子和保守的非编码调控区1(conserved non-coding regulatory region 1, CNS1)增强子, 也可以招募去乙酰化酶降低组蛋白乙酰化修饰水平抑制*Foxp3*启动子活性。Lu等^[49]发现, 全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, atRA)预处理的Treg在炎症刺激下, 几乎完全抵抗向Th1/Th17细胞的转化, 持续高表达FOXP3及CTLA-4、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体家族相关基因(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related gene, GITR)等Treg特征分子, 且抑制CD4⁺CD25⁺T_{eff}增殖的能力不受影响。在小鼠异种移植模型中, atRA修饰的nTreg显著延长受体小鼠生存期。

Th17细胞的命运由转录因子ROR γ t通过IL6-

STAT3 信号级联控制, 这些细胞进一步介导 IL-17 的高表达^[36]。ROR γ ⁺Treg 是在外周诱导的^[50], 例如由肠道微生物群通过短链脂肪酸^[51]和视黄酸^[52]所诱导。有研究首次揭示 Hedgehog (HH) 信号是 Treg 向 Th17-Treg 转化的关键调控因子。当 HH 信号被抑制时, Treg 会重编程为 Th17-Treg^[53]。2025 年 7 月发表的一项研究揭示一部分对胎儿抗原具有记忆功能的 CD4⁺Treg 细胞, 在后续妊娠中能改善妊娠结局, 而它们部分来源于由 Th17 细胞转分化而来的 Treg 细胞。这项研究为 Th17 样 Treg 的产生提供了另一种解释, 为后续研究提供新的方向^[54]。

4.1.2 天然 Treg 特异性 CpG 低甲基化模式 (nTreg-Me) 和 Treg 特异性超级增强子 (Treg-SEs)

除了 Treg 的表型转变, 近年来人们普遍认为天然 Treg 特异性 CpG 低甲基化模式 (natural Treg-specific CpG hypomethylation pattern, nTreg-Me) 和 Treg 特异性超级增强子 (Treg-specific super-enhancer, Treg-SEs) 也参与了 Treg 可塑性的调控。研究表明, nTreg-Me 负责激活 *Ctla4*、*Il2ra*、*Helios* 和 *Ilkzf4* 等核心基因, 是 FOXP3⁺T 细胞获得全基因组 Treg 细胞型基因表达模式和完全 Treg 细胞抑制活性所必需的^[55]。该研究在当时颠覆性地提出, Treg 细胞的发育是通过两个独立过程的结合实现的, 即 FOXP3 的表达和 nTreg-Me 的建立。Kitagawa 等^[56]研究表明, Treg-SEs 与定义 Treg 细胞身份的基因相关, 例如 *Foxp3*、*Ctla4* 和 *Il2ra*, 因此 Treg-SEs 是在 FOXP3 表达前开始建立。特异 AT 富集序列结合蛋白-1 (special AT-rich sequence-binding protein-1, SATB1) 在 Treg 前体细胞中结合特定 DNA 序列, 通过形成环状染色质结构域招募组蛋白修饰酶, 激活 Treg-SEs, 确保 Treg 谱系特异性基因的稳定表达。T 细胞特异性敲除 *Satb1* 的小鼠表现为 Treg 数量显著减少, 且残余 Treg 的抑制功能受损, *Foxp3* 及下游基因表达受阻。缺乏 FOXP3 表达会导致 SATB1 上调^[57]。此外, GATA1 与 FOXP3 共表达时, 可协同激活 90% 以上的 Treg 谱系特异性基因; 同时增强 FOXP3 在其靶基因启动子/增强子区域的结合效率, 通过染色质重塑巩固维持 Treg 身份^[58]。诱导性敲除 IRF4 后, pTreg 比例逐渐下降, 尽管未减少 TGF- β 的分泌, 但 IL-2 和 IFN- γ 分泌增加, 伴随 Th1 细胞标志物 CXCR3、T-bet 表达升高。IRF4 失活导致 Treg-SEs 的染色质可及性显著降低, 这些区域多含 IRF4 结合位点^[59]。

4.1.3 参与调控 Treg 可塑性的其他因素

近日, Treg 研究领域的奠基人之一鲁坚斯基 (Alexander Y. Rudensky) 团队^[60]的研究指出, 在成熟 Treg 中 FOXP3 消融后其正常功能持续许久, 为 Treg 可塑性研究提供了新的方向。Li 等^[61]发现, 非经典多梳抑制复合体多梳抑制复合物 1.1 (polycomb repressive complex 1.1, PRC1.1) 关键组分赖氨酸去甲基化酶 2B (lysine demethylase 2B, KDM2B) 在 aTreg 和 TI-Treg 中高表达, 可催化组蛋白单泛素化, 该修饰并非传统的转录抑制标记, 而是通过结合活跃启动子, 促进 aTreg 相关基因的转录激活, 使 Treg 适应炎症和肿瘤微环境。组蛋白泛素化修饰不直接维持 FOXP3 的基础表达, 而是响应环境驱动参与 Treg 功能活化。这些研究都提示在 FOXP3 之外, 还存在其他调节 Treg 可塑性的途径。

4.2 组织微环境塑造 Treg 异质性: 从表型到功能

尽管大多数 Treg 都表达 FOXP3, 但定居于不同组织微环境的 Treg 并非“均一群体”, 而是呈现出极强的组织异质性特征。近五年, 随着单细胞测序、空间转录组及多组学联合技术的应用, 越来越多的组织特异性 Treg 亚群被揭露。这种“组织特异性”不仅体现为表型标志物的差异, 更核心的是功能定位的分化 (表 1)。

在小鼠结肠炎模型中, 淋巴聚集区的 CD103⁺SIRP α ⁺DC 迁移至肠道固有层, 导致效应性 Treg (effector Treg, eTreg, 高表达组织修复相关基因 (如双调蛋白 (amphiregulin, AREG)) 和细胞毒性分子 (如 GzmB)) 与表达 CD206 的巨噬细胞的相互作用减少, 与 DC 的相互作用增加, Treg 可塑性异常激活, 引发过度炎症^[62]。Tan 等^[63]发现, 肿瘤微环境内 Treg 细胞表现出 Th1 特征基因 (如 *Tbx21* 和 *Ccr5*) 的上调, 高度表达 T-bet, 而 Th2 和 Th17 基因 (如 *Gata3*、*Rorc* 和 *Ccr6*) 则下调。此外, 肿瘤内 Treg 细胞的神经纤毛蛋白 1 (neuropilin-1, NRP1) 表达低于淋巴结中的 Treg 细胞。研究结果表明, T-bet⁺NRP1⁺Treg 细胞是多个癌症模型中肿瘤内 Treg 细胞的主要群体, 具有增强的激活、增殖和抑制功能, 进一步强调了 T-bet⁺pTreg 细胞在肿瘤微环境中的重要作用。本课题组近年来发现, 脂肪组织 Treg 存在两种表型, CD73^{hi}ST2^{lo}Treg 和 CD73^{lo}ST2^{hi}Treg, 且存在状态转换, 前者通过 CD73 酶解产生腺苷发挥强抗炎作用; 后者是衰老/肥胖中脂肪 Treg 亚型, 加剧脂肪

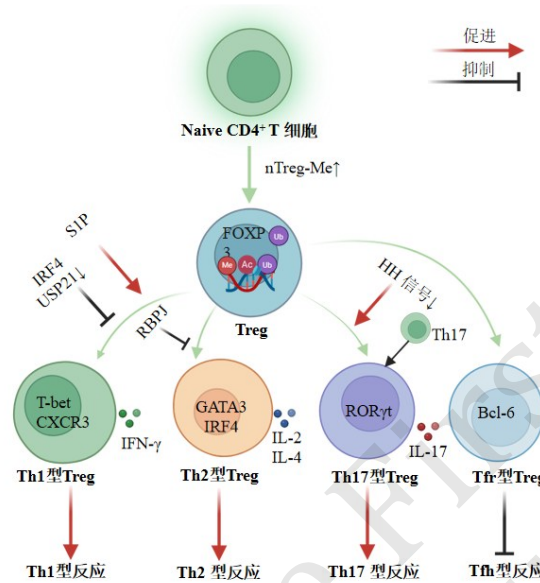


Fig. 2 Factors Involved in Treg Phenotypic Conversion

图2 参与调节Treg表型转换的因素

IRF4: 干扰素调节因子4 (interferon regulatory factor 4); USP21: 泛素特异性肽酶21 (ubiquitin specific peptidase 21); S1P: 鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate); RBPJ: 免疫球蛋白κJ区重组信号结合蛋白 (recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region); HH信号: hedgehog signal; T-bet: T细胞中表达的T盒蛋白 (T-box expressed in T cells); CXCR3: CXC趋化因子受体3 (C-X-C chemokine receptor type 3); GATA3: GATA结合蛋白3 (GATA binding protein 3); RORγt: 维甲酸相关孤儿受体γt (RAR-related orphan receptor gamma t); Bcl-6: B细胞淋巴瘤因子6 (B-cell lymphoma 6); IL: 白介素 (interleukin); Th: 辅助性T细胞 (T helper cell)。

表1 组织特异性Treg亚群

Table 1 Tissue-specific Treg subsets

组织部位	核心亚群	功能特征
肠道	固有层eTreg ^[62]	维持肠道耐受功能和参与DC相互作用
肿瘤微环境	T-bet ⁺ NRP1 ⁺ Treg ^[63]	抑制CD8 ⁺ T细胞活化和促进免疫逃逸
脂肪	CD73 ^{hi/lo} ST2 ^{lo/hi} Treg ^[64]	发挥强抗炎作用; 参与衰老/肥胖进展
肌肉	ST2 ^{hi} CD146 ⁺ IL6Rα ^{hi} Treg ^[65]	抑制过度炎症和防止肌肉损伤
蜕膜	CCR8 ⁺ dTreg ^[66]	维系母胎界面稳态
淋巴结	驻留eTreg ^[67]	记录局部抗原暴露史和维持局部稳态

eTreg: 效应性Treg (effector Treg); T-bet: T细胞中表达的T盒蛋白 (T-box expressed in T cells); NRP1: 神经纤毛蛋白1 (neuropilin-1); ST2: 肿瘤发生抑制蛋白2 (suppression of tumorigenicity 2); CCR8: 趋化因子 (C-C基序) 受体8 (chemokine (C-C motif) receptor 8)。

炎症和代谢紊乱^[64]。肌肉Treg主要分布于骨骼肌的肌束膜与血管周围, 高表达“肌肉微环境适配分子”, 如肿瘤发生抑制蛋白2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2)、CD146和IL6Rα。运动时骨骼肌细胞会释放IL-33和IL-6两种关键细胞因子, 促进局部肌肉Treg增殖和存活, 在高强度运动后抑制过度炎症, 防止肌肉损伤^[65]。近日, Li等^[66]首次揭示趋化因子 (C-C基序) 受体 (chemokine (C-C motif) receptor, CCR) 8⁺蜕膜Treg (decidual Treg, dTreg) 细胞是蜕膜核心耐受

群体, 具有强免疫抑制与组织驻留特性, 直接维系母胎界面稳态。

淋巴结受到抗原刺激后, Treg激活为eTreg, 依赖TCR信号分化为驻留型并获得相应表型: 低S1PR1/Klf2 (抑制迁出), 高CD69/CD103 (促进驻留), 无需持续TCR信号, 仅依赖IL-7/IL-15维持长期驻留。每个淋巴结的驻留eTreg形成独特TCR库, 记录局部抗原暴露史。局部再次受到免疫刺激时, 驻留eTreg快速抑制T细胞活化和B细胞反应, 维持局部免疫稳态^[67]。随着技术的革新

发展, 未来还将发现更多组织特异性 Treg 细胞并揭示其功能差异。

4.3 代谢调控与稳定性

4.3.1 Treg细胞功能稳定的代谢调控机制

区别于 T_{eff} 主要依赖“有氧糖酵解”供能, Treg 的代谢在静息状态主要依赖脂肪酸氧化, 活化时伴随适度糖酵解, 呈节能型代谢以维持低增殖率和持续免疫抑制功能^[68]。

线粒体功能与结构正常是维持 Treg 表型和功能正常的基础。前文所提及的线粒体解偶联致使的表型转换为此提供了强有力的支持^[42]。Jiang 等^[69]发现, 内质网应激蛋白跨膜 P24 转运蛋白 4 (transmembrane P24 trafficking protein 4, TMED4) 通过抑制 mTORC1 活性维持 Treg 线粒体稳态。Zeng 等^[70]研究表明, Treg 细胞中 mTORC1 活性显著高于初始 T 细胞, 且其活性依赖于 TCR 和 IL-2 信号。缺失 mTORC1 关键组分会导致 Treg 抑制功能丧失, 并引发自身免疫病。该研究首次明确 mTORC1 是 Treg 功能的正向调控因子, 低活性 mTORC1 信号通过维持氧化磷酸化代谢增强 Treg 稳定性, 但其过度激活损害 Treg 稳定性。该结论与本课题组所提出的“免疫震荡”假说不谋而合^[71]。近日该团队还系统揭示了线粒体和溶酶体协同调控信号在 Treg 细胞代谢异质性、分化轨迹及免疫稳态维持中的关键作用^[72]。

脂肪酸氧化除了提供能量, 还参与乙酰辅酶 A (acetyl coenzyme A, AcCoA) 的合成过程, 而组蛋白乙酰化的主要碳来源正是脂质衍生的 AcCoA^[73]。肉碱棕榈酰转移酶 1 作为限速酶, 将长链脂酰-CoA 导入线粒体进行 β 氧化生成 AcCoA; 其抑制剂依托莫司 (etomoxir) 可降低 Treg 增殖^[74]。Liu 等^[75]发现, Treg 特异性转酮醇酶 (transketolase, TKT) 缺失会导致 Treg 数量正常但功能缺陷并引发小鼠致命自身免疫病。TKT 为 AcCoA 合成提供前体, 进而合成 AcCoA 直接提升 Treg 细胞核内的 AcCoA 浓度, 参与对组蛋白的乙酰化修饰, 促进 *Foxp3* 及 *Il-10*、*Ctla-4* 和 *Tgfb* 等基因表达, 维持 Treg 功能。

氨基酸代谢同样参与决定 Treg 的表型与功能。抑制谷氨酸转化为 α 酮戊二酸可防止 2-羟基戊二酸的产生, 减少 *Foxp3* 基因位点的甲基化^[76]。小鼠肠道 *Dubosiella newyorkensis* 及人同源菌 *Clostridium innocuum* 通过产生 L-赖氨酸, 激活 DC 的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) -

吲哚胺 2, 3-双加氧酶 1 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO1) - 犬尿氨酸 (kynurenine, Kyn) 代谢轴, 促进 Treg、抑制 Th17 分化^[77]。氨基酸 (尤其是精氨酸和亮氨酸) 通过 RagA/B 和 Rheb1/2 整合, 许可并维持 TCR 依赖的 mTORC1 活性, 确保 Treg 在营养充足时才启动抑制功能, 构成“营养-免疫”检查点^[78]。IL-2 是 Treg 维持生存所必需的。有研究首次揭示, 在缺乏 IL-2 的环境中, Treg 通过胞质 Notch 同源物 1 (Notch homolog 1, NOTCH1) 调控溶质载体家族 43 成员 2 (solute carrier family 43 member 2, SLC43A2) 介导的蛋氨酸摄取, 依赖蛋氨酸代谢维持存活, 这是 Treg 适应细胞因子缺乏微环境的核心代谢机制^[79]。

4.3.2 Treg稳定性

课题组多年来研究一直聚焦在 FOXP3 泛素化研究并走在前沿。近年来发现或参与发现, 泛素特异性肽酶 (ubiquitin specific peptidase, USP) 4、USP17、USP21、USP44、环指蛋白 31 (ring finger protein, RNF31)、鼠双微体 2 同源蛋白 (mouse double minute 2 homolog, MDM2)、TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6)、STIP1 同源和 U 盒包含蛋白 1 (STIP1 homology and U-box containing protein 1, STUB1) 和赖氨酸去甲基化酶 2B (lysine demethylase 2B, KDM2B) 等一系列参与 FOXP3 蛋白泛素化或去泛素化过程的酶, 并进一步阐明了功能 (图 3)。降解型 E3 泛素连接酶 STUB1 与分子伴侣热激蛋白质 (heat shock protein, HSP) 70 形成复合物, 促进 FOXP3 蛋白的 K48 连接型多聚泛素化, 进而被蛋白酶体降解^[80]; 非降解型 E3 连接酶 TRAF6^[81]、RNF31^[82] 和 MDM2^[83] 通过促进 FOXP3 不同位点的泛素化, 增强其稳定性; USP21 表达受到抑制会降低 FOXP3 的稳定性并诱导 Th1 样 FOXP3^{lo} Treg 细胞^[84]; USP44 由 TGF- β /Smad3 诱导表达, 与 FOXP3 直接结合并去除其 K48 泛素链, 协同 USP7 稳定 FOXP3 蛋白, 维持 Treg 的免疫抑制功能^[85]。最新研究发现, 当琥珀酰辅酶 A 充足时, FOXP3 特定赖氨酸位点会被琥珀酰化占据从而有效阻止 STUB1 介导的降解, 稳定 FOXP3 蛋白^[86]。

FOXP3 的稳定性与功能活性高度依赖乙酰化修饰的动态平衡。组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs), 如 E1A 结合蛋白 P300 (E1A binding protein P300, p300) /cAMP 应答元件结合蛋白结合蛋白 (CREB-binding protein,

CBP)^[87]可直接结合FOXP3并催化其叉头结构域的赖氨酸残基乙酰化,显著增强FOXP3的DNA结合能力与转录活性,同时阻断其多聚泛素化介导的蛋白酶体降解^[88];另一HATs成员Tip60缺失可导致FOXP3乙酰化水平降低及功能缺陷,进而引发致命性自身免疫反应^[89]。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)家族成员对FOXP3功能呈现差异化调控:III类HDAC中的去乙酰化酶沉默信息调节因子1(silence information regulator 1, sirtuin 1, SIRT1)可通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖的去乙酰化作用促进FOXP3降解,在移植物抗宿主排斥反应中起重要作用^[90];而I类HDAC中的HDAC3是Treg发育与功能的必需分子,其通过与FOXP3相互作用抑制*Il2*启动子活性,缺失后会导致Treg分泌IL-2并丧失抑制功能,最终引发早发性自身免疫病^[91],这一结论与前文RBPJ通过招募HDAC3介导组蛋白去乙酰化导致局部染色质抑制有冲突,需要进一步研究;HDAC5的缺失会降低Treg细胞抑制功能^[92]。此外,II类

HDAC中的HDAC6^[93]、HDAC9^[94]及HDAC10^[95]则表现为负向调控作用,其缺失或抑制可通过增强FOXP3乙酰化水平显著提升Treg的体外抑制活性与体内免疫耐受诱导能力。亦有研究表明,HDAC6的药理学抑制的机制是通过下调FOXP3表达来损害小鼠iTreg细胞功能^[95]。FOXP3乙酰化修饰的动态平衡由HATs与HDACs的协同与拮抗作用共同维系,形成了“乙酰化调控”的精准分子网络。

甲基化修饰作为表观遗传调控的核心维度,通过DNA甲基化与组蛋白甲基化的动态平衡,精准调控Treg的谱系建立和功能维持。正如前文所提及的nTreg-Me参与Treg可塑性的调控,TSDR甲基化水平直接决定nTreg-Me的形成^[37]。DNA甲基化的动态平衡由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)与去甲基化酶(十-十一易位甲基胞嘧啶双加氧酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase, TET)家族)协同调控。DNMTs通过催化*Foxp3*基因TSDR区域CpG岛甲基化,抑制FOXP3转录^[77]。UHRF1

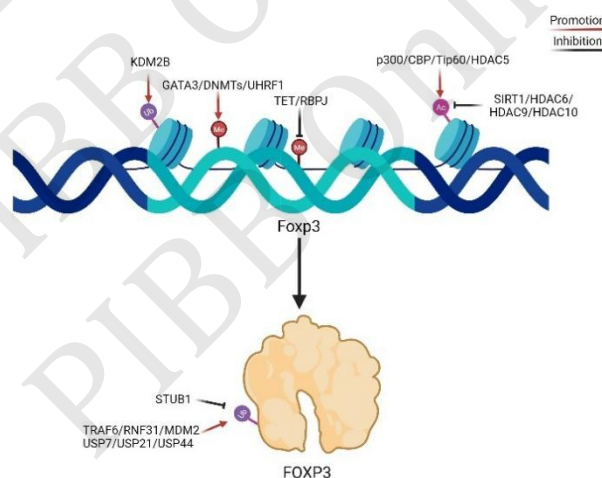


Fig. 3 Regulatory Factors for FOXP3 Stability

图3 FOXP3稳定性的调控因素

KDM2B: 赖氨酸去甲基化酶2B (lysine demethylase 2B); DNMTs: DNA甲基转移酶 (DNA methyltransferases); UHRF1: 含PHD和RING指结构域的泛素样蛋白1 (ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1); TET: 十-十一易位甲基胞嘧啶双加氧酶 (ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase); P300: E1A结合蛋白P300 (E1A binding protein P300); TIP60: Tat相互作用蛋白 (Tat-interactive protein 60 kDa); HDAC: 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (silence information regulator 1, sirtuin 1); CBP: cAMP应答元件结合蛋白结合蛋白 (CREB-binding protein); STUB1: STIP1同源和U盒包含蛋白1 (STIP1 homology and U-box containing protein 1); TRAF6: TNF受体相关因子6 (TNF receptor associated factor 6); RNF31: 环指蛋白31 (ring finger protein 31); MDM2: 鼠双微体2同源蛋白 (mouse double minute 2 homology)。

作为 DNMT 的适配蛋白质, 通过维持全基因组 DNA 甲基化抑制 T_{eff} 转录程序激活, 是 Treg 谱系稳定的必需分子。TGF- β 刺激使 UHRF1 磷酸化而滞留在细胞质, 进而被降解, 导致 Foxp3 启动子区甲基化水平降低 50%, 多次细胞分裂后越来越多的子代 Treg 细胞启动 FOXP3 表达。揭示含 PHD 和 RING 指结构域的泛素样蛋白 1 (ubiquitin-like with PHD and RING finger domains 1, UHRF1) 而非 DNMT1 决定 Foxp3 甲基化的靶标特异性, 同时是 TGF- β 信号与 FOXP3 表观调控的“桥梁”^[97]。同样有研究报道, Treg 需要由表观遗传调节因子 UHRF1 介导的维持 DNA 甲基化才能实现谱系的发育和稳定性, 这可能是由于 Treg 需要维持炎症基因位点 DNA 甲基化^[98]。UHRF1 的核心作用是“通过甲基化调控基因表达”, 其功能异常会直接影响 Treg 的命运。前文所提及的 RBPJ 也通过在 *Foxp3* 转录起始位点 (transcription start site, TSS) 和 CNS1 增强子区域的直接结合来抑制 FOXP3 的表达^[48]。TET 通过主动去甲基化维持 FOXP3 表达稳定性^[99]。维生素 C 可通过激活 TET2, 促进 *Foxp3* 基因 TSDR 区去甲基化, 增强 iTreg 的功能稳定性^[100]。近日有研究发现, TET2 突变克隆造血可通过增强巨噬细胞的 IFN- γ 反应及抗原呈递能力, 重塑炎症型肿瘤免疫微环境, 显著改善实体瘤患者对免疫检查点治疗的反应。这从另一方面佐证了 TET 家族在参与 Treg 抗肿瘤免疫中起关键作用^[101]。

5 FOXP3介导的Treg靶向治疗策略

Treg 功能异常与多种疾病密切相关。在风湿性关节炎^[102]、1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)^[103]、多发性硬化^[104]、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)^[105] 等自身免疫病中, Treg 数量减少或功能障碍导致免疫攻击失控。在移植和慢性炎症性疾病中, Treg 缺陷会诱发排斥与组织损伤^[106]。在肿瘤中, Treg 功能在实体瘤与血液瘤中呈现差异, 实体瘤中趋化因子 (C-C 基序) 配体 28 (chemokine (C-C motif) ligand 28, CCL28) -CCR10/CCL22-CCR4 轴介导的 Treg 富集会抑制抗肿瘤免疫^[107]; 血液瘤中 CXCR4-基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF1) 轴驱动的 Treg 骨髓归巢则会促进白血病干细胞存活^[108]。在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[109]、肥胖^[110] 等代谢疾病, 动脉

粥样硬化、心肌缺血^[111] 等心血管疾病中, Treg 则通过调控局部炎症和代谢稳态发挥保护作用。在肌萎缩性脊髓侧索硬化症^[112]、阿尔茨海默病^[113]、帕金森病^[114] 等神经退行性疾病中, Treg 可通过抑制神经炎症延缓病程。因此, FOXP3 作为 Treg 命运与功能的关键分子, 其调控成为免疫治疗的重要方向。当前研究主要沿三条思路展开: a. 增强 Treg 功能以恢复免疫耐受; b. 削弱 Treg 活性以恢复抗肿瘤免疫; c. 通过工程化手段精确操控 Treg 命运。以下将分别简单论述这三条策略及其临床进展。

5.1 靶向Treg功能增强: 在自身免疫、移植、炎症的应用

5.1.1 过继性Treg细胞治疗

在自身免疫和移植排斥等由免疫反应主导的疾病中, 核心病理环节是 Treg 的数量不足或功能缺陷, 增强 Treg 数量与功能以恢复免疫耐受成为重要治疗方向。过继性 Treg 输注疗法通过体外扩增患者自体或供体来源的 Treg 细胞, 再回输以恢复免疫耐受。the ONE Study 等多项临床试验已经证明过继性 Treg 输注疗法的安全性与有效性^[115]。在自身免疫病方面, 低剂量 IL-2 联合 Treg 过继治疗在 T1DM 患者中显示出积极效果^[116-117], 在肌萎缩侧索硬化症^[118] 和帕金森病^[119] 的动物模型亦展露佳绩。在移植免疫耐受方面, Treg 输注在肾移植与肝移植受者中显著减少急性排斥发生率并降低免疫抑制剂的需求量, 另有动物模型证明了其应用在造血干细胞移植中可提高 Treg/ T_{eff} 比率从而改善治疗结局, 相关方法已进入 I 期临床试验评估^[120-121]。

然而, 多克隆 Tregs 由于缺乏特异性, 可能导致系统性免疫抑制。为了更精准地靶向病灶组织, 研究者将目光投向抗原特异性 Treg 的开发。目前主要制备策略包括利用 APC 与特定抗原进行扩增、构建工程化 TCR-Treg 以及开发嵌合抗原受体 Treg (chimeric antigen receptor-Treg, CAR-Treg)。其中, CAR-Treg 技术凭借其能够 MHC 非限制性地识别细胞表面抗原、并通过共刺激信号增强 Treg 激活和发挥抑制功能的独特优势, 正成为移植耐受和多种疾病研究的前沿方向^[122]。2016 年首次报道的靶向人白细胞抗原 A2 (human leukocyte antigen-A2, HLA-A2) 的 CAR-Treg, 在临床前模型中能有效抑制 T_{eff} 的增殖, 预防移植物抗宿主病的发生^[123]。这些成果直接推动了全球首个 CAR-Treg 用于肾脏移植的临床试验 (NCT04817774) 的启动, 并激励了多家生物技术公司布局针对肝移植等

的 CAR-Treg 疗法研发^[124]。有研究通过体内 CRISPR 筛选鉴定出骨髓瘤中 CAR T 细胞功能的修饰因子，为 CAR-Treg 的进一步研究提供的参考^[125]。此外，CAR-Treg 及 TCR-Treg 技术的应用正迅速扩展至更多自身免疫性疾病领域。在 T1DM 中，为解决外周血中天然抗原特异性 Treg 数量稀少的难题，研究者通过导入 FOXP3、胰岛抗原特异性 TCR 或 CAR，成功将常规 T 细胞“重编程”为稳定且具靶向性的 Treg，并在临床前研究中证实其能够逆转糖尿病进程^[126-127]。这些进展标志着过继性 Treg 治疗正迈向多病种、精准化与工程化的新阶段。

5.1.2 药理性扩增与功能增强

药理性增强 Treg 的策略旨在使用药物在体内选择性扩增宿主自身的 Treg 并增强其功能。现有的常见疗法包括低剂量 IL-2 疗法，IL-2/抗 IL-2 抗体复合物疗法及小分子药物。低剂量 IL-2 可选择性激活 Treg 而非 T_{eff} ，在 SLE^[128]、银屑病^[129]、T1DM^[130] 和溃疡性结肠炎^[131] 中均可改善临床症状^[132]。然而，该疗法在实体器官移植领域的研究相对空白，其安全性很大程度取决于对用量的精准控制^[133]。基于此，为延长半衰期并提高生物活性、选择性与安全性，研究者设计了 IL-2/抗 IL-2 抗体复合物用以进一步增强 Treg 扩增效果。NKTR-214 是一种聚乙二醇化 IL-2 衍生物，其能优先激活 CD122 (IL-2R β 链)，从而促进 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 扩增，进而限制瘤内 Treg，在肿瘤微环境调控方面潜力显著^[134-135]。而 IL-2/抗 IL-2 单克隆抗体 (JES6-1) 复合物、F5111 融合蛋白以及 mRNA 编码的 IL-2 突变体则选择性扩增 Treg，分别在增强移植耐受、治疗自身免疫病方面展现出应用前景，凸显了靶向 IL-2 信号策略的多样性^[136-137]。不仅如此，纳米载体与 IL-2 的结合为自身免疫病治疗提供了精准调控新策略。通过将 IL-2 封装于聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA)、免疫耐受平台 (immune tolerance platform, ImmTOR) 或金纳米棒等载体，可实现药物定向递送与缓释，特异性促进 Treg 扩增与功能成熟，同时避免 T_{eff} 非特异性激活，显著降低了用药剂量与毒副作用^[138-140]。

5.2 拮抗 Treg 免疫抑制：肿瘤治疗中的策略与应用

5.2.1 免疫检查点阻断 (ICB)

在肿瘤中，Treg 通过 FOXP3 驱动的免疫抑制网络及检查点分子 (如 CTLA-4 和 PD-1) 抑制 CD8⁺ T 细胞功能，促进免疫逃逸。免疫检查点阻断疗法旨在解除此类抑制，主要包括抗 CTLA-4、抗 PD-1/PD-L1 及其联合策略。

CTLA-4 是 Treg 的关键抑制分子，其阻断可削弱 Treg 对共刺激信号的竞争并增强 T_{eff} 活化，但也可能引起 Treg 在肿瘤微环境中的 CD28 依赖性过度增殖，因此常需联合 Treg 失活策略以实现抗肿瘤效果^[141-142]。CTLA-4 还参与调节 Treg 糖代谢，在低糖酵解活性肿瘤中其阻断可促进葡萄糖代谢^[143]。不同抗 CTLA-4 抗体的作用机制存在差异：伊匹木单抗通过 Fc γ R 介导的 Treg 耗竭发挥疗效^[144]，曲美木单抗则主要增强 T_{eff} 而不显著改变 Treg 数量^[145]。

PD-1 在 Treg 中高表达，其阻断可降低 Treg 抑制活性并增强 CD8⁺ T 细胞功能，但在部分情况下也会增加肿瘤内 Treg 数量甚至促进疾病进展^[146]。疗效高度依赖于 CD8⁺ T 细胞与 Treg 的比例及功能状态^[147]。PD-1 信号还参与 Treg 代谢适应，如在低葡萄糖环境中，Treg 通过单羧酸转运蛋白 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT1) 摄取乳酸促进活化 T 细胞核因子 1 (nuclear factor of activated T cells 1, NFAT1) 转位而上调 PD-1，形成代谢—免疫抑制反馈环^[148]。治疗前 CD8⁺ T 细胞与 Treg 的 PD-1 表达平衡可预测响应，治疗后 Treg 活性增强可能与超进展相关^[149]。不仅如此，联合阻断 CTLA-4 与 PD-1 可协同削弱 Treg 功能并增强 T_{eff} 反应，已在部分难治性肿瘤中显示疗效，但需注意免疫相关不良反应^[29]。总体而言，目前免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 对 Treg 的作用机制尚未完全明确，其效果受 Treg 数量、代谢底物、共刺激信号及治疗时机等多因素调控。

5.2.2 靶向 Treg 特异性表面分子

肿瘤微环境中 Treg 细胞高表达多种特异性表面分子，为精准免疫治疗提供了新的靶点。除 CTLA-4 和 PD-1 外，TIGIT、LAG-3、GITR、肿瘤

坏死因子受体超家族成员4 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, OX40) 和诱导性T细胞共刺激分子 (inducible T-cell co-stimulator, ICOS) 等分子在肿瘤浸润Treg中呈现特异性高表达, 其靶向调控已成为增强抗肿瘤免疫应答的重要策略。

在抑制性受体方面, 尽管抗TIGIT联合PD-L1抑制剂的III期临床试验未达主要终点^[150-151], 但针对实体瘤的新一代TIGIT靶向药物研究仍在积极推进。LAG-3通过促进IL-10和TGF- β 等抑制因子分泌增强Treg的免疫抑制能力^[152], 其单克隆抗体可有效逆转Treg介导的免疫抑制, 相关临床试验已展示良好前景。

在共刺激分子靶点中, 临床研究显示, GITR激动剂与PD-1阻断联用可协同增强T细胞功能, 提高抗肿瘤免疫应答^[153]。OX40激动剂不仅能有效清除Treg, 还能促进CD8⁺T细胞浸润肿瘤组织^[154], 与PD-1/PD-L1抑制剂的联合治疗方案展现出显著的协同抗肿瘤效果^[155]。ICOS作为重要的免疫调节分子, 在胃癌和肝癌微环境中成为免疫抑制的主导因素, 其靶向药物能够特异性清除瘤内Treg而不影响外周Treg稳态, 但治疗效果显示出明显的时序依赖性^[156]。

靶向Treg特异性表面分子的策略需要综合考虑靶点表达特异性、治疗时机和联合用药方案, 方能在增强抗肿瘤免疫的同时维持正常的免疫稳态。

5.3 未来方向: 可编程Treg的免疫治疗策略

5.3.1 从精准靶向到稳定增强

可编程Treg的发展推动免疫治疗由传统的广泛抑制转向精准调控。鉴于多克隆Tregs过继转移可能存在的问题, 赋予Treg抗原特异性以增强其靶向性正成为推进Treg疗法的重要方向。目前通过基因工程改造抗原特异性Treg主要采用两种策略: TCR工程化与CAR工程化。TCR-Treg虽能识别胞内外抗原并形成高效免疫突触, 但其MHC限制性及链错配问题制约了广泛应用^[157]。相比之下, CAR技术通过scFv抗体片段实现非MHC限制性抗原识别, 已在B细胞恶性肿瘤中验证其临床价值, 并且CAR-Treg具有比TCR-Treg对IL-2更低的依赖性^[158]。

在实现精准靶向后, 如何稳定增强CAR-Treg的体内功能与持久性也至关重要。在细胞来源方面, 为解决外周血Treg数量稀少及FOXP3表达丢失的问题, 研究者通过共转导CD4⁺T细胞与

Foxp3 cDNA来人工诱导Treg身份^[159], 但如何维持其体内稳定性尤其是在炎症环境下, 仍需深入探索。其次, 在CAR结构设计方面, CAR的革新旨在整合不同的共刺激信号以优化功能。研究表明, 基于CD28结构域的CAR-Treg在抑制移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 方面表现优异, 而肿瘤坏死因子受体超家族成员9 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, 4-1BB) 则与细胞持久性相关, 但可能损害Treg稳定性。联合CD28与4-1BB的第三代CAR, 以及通过mTOR抑制剂、维生素C等处理改善功能, 具有通过分子设计增强稳定性的前景^[160]。除此之外, 在基因递送系统方面, 从临床主流的慢病毒、 γ 逆转录病毒载体, 到非病毒系统如睡美人转座子、转座子系统PiggyBac以及可实现定点整合的CRISPR/Cas9技术, 持续开发更安全、更高效的基因递送工具将是确保CAR-Treg长期稳定表达与活性的基础^[161]。

基于上述理念, 可编程Treg技术已在多个临床前模型中被学者广为探索。例如在心脏移植模型中, 抗HLA-A2 CAR-Treg可显著延长移植物存活时间^[162]; 在T1DM中, 其可通过靶向胰岛素或谷氨酸脱羧酶 (glutamate decarboxylase, GAD) 等 β 细胞抗原有效阻断T1DM进展^[163]; 在类风湿性关节炎中, 靶向瓜氨酸化波形蛋白的CAR-Treg能够聚集于发炎关节^[164]。在多发硬化模型中, 针对髓鞘少突胶质细胞糖蛋白的CAR-Treg可归巢至中枢神经系统并减轻神经炎症^[159]。在炎症性肠病中, 靶向三硝基苯酚的CAR-Treg被证实可定向迁移至肠道, 显著缓解肠道组织炎症^[165]; 在哮喘中, 靶向癌胚抗原的CAR-Treg可定向迁移到肺部, 显著缓解肺部组织炎症^[166]; 在白癜风治疗中, GD3 CAR-Treg则显示出向皮肤病灶聚集并延缓色素丢失的能力^[167]。在阿尔茨海默病模型中, TCR-Treg则借助TCR改造实现抗原特异性免疫调控, 如 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) TCR-Treg能够有效清除脑内A β 斑块^[168]。为提高Treg在炎症环境下的功能持久性, 也有研究者运用CRISPR等基因编辑技术对其进行强化, 例如通过修饰*Foxp3*基因TSDR区域以增强其表观遗传稳定性^[45, 169], 或调控前文所提及关键调控因子, 防止*Foxp3*位点发生抑制性甲基化。此外, 通过敲除TCR或HLA基因开发通用型、即用型Treg制剂, 也成为应对细胞来源限制的新方向^[170]。

5.3.2 未来优化方向：合成生物学设计与生产技术优化

合成生物学理念进一步推动 Treg 向智能可控化药物系统发展。通过构建环境感应回路，使 Treg 能够识别并响应病理微环境信号（如低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)^[171] 或特定炎症因子)，可实现“按需启动”的条件性免疫抑制^[172]。借助 CRISPR/dCas9 表观遗传编辑或代谢通路干预（如肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1)^[173] 和 mTORC1^[78]），可实现对 Treg 功能的动态与可逆调节。此外，采用非病毒递送系统（如 mRNA/脂质纳米颗粒 (lipid nanoparticle, LNP)）瞬时表达 CAR 或编辑元件也展现出良好前景^[136]；在工程化 Treg 中嵌入安全开关系统（如 iCasp9 自杀基因）则可提供紧急制动机制，是保证临床安全的关键设计。随着治疗范式正从单一免疫调节迈向系统性编程改造，例如采用 SUPRA CAR 系统实现多抗原逻辑门控，或构建集感知、激活与效应于一体的多功能工程 Treg，基于 Treg 的治疗模式正进一步走向精准化^[170]。与此同时，联合治疗策略也显示出协同增效潜力，例如 CAR-Treg 与雷帕霉素联用可延长移植存活^[162]，而与免疫检查点抑制剂联合则有助于重塑肿瘤微环境，增强抗肿瘤免疫响应。

6 当前 Treg 研究领域存在的挑战

pTreg 和 iTreg 在体外培养时，可能因细胞因子信号失衡、表观遗传修饰逆转，丢失转录因子 FOXP3，转化为具有促炎活性的 T_{eff}，导致功能失效。pTreg 仅占外周血 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%^[174]，含量极低；且体外扩增时增殖速度慢，难以获得足量用于治疗细胞。iTreg 存活时间短，并且诱导的 iTreg 多为“多克隆”状态，无法精准靶向病灶，可能导致非特异性免疫抑制。Treg 的免疫抑制功能可能引发非预期的负面效应，其机制尚未完全解析。参与调控 Treg 和 FOXP3 的因素极多，并且形成交错的信号网络，诸多因子存在显著的“环境依赖性双向作用”，凸显了其背后机制的复杂性，也意味着我们必须进行更深入、更精细的研究。此外，分泌颗粒酶和穿孔素抑制效应性细胞的 Treg 主要是 CD8⁺ Treg，但该亚群一直缺乏类似于 FOXP3 能代表大部分 CD4⁺ Treg 特征的公认标记物，同时发挥抑制作用的机制难以解析，导致研究一直处于落后阶段。

Treg 的“双重角色”要求疗法具备高度靶向性。清除 Treg 以增强抗肿瘤免疫时，传统方法会同时耗竭外周 Treg，引发全身自身免疫反应；虽新一代 CTLA-4 药物（如 PH 敏感型 ONC-392）通过“肿瘤微环境酸性激活”实现局部耗竭，但仍需大样本验证其靶向性^[175]。自身免疫性疾病治疗中输注的多克隆 Tregs 会无差别抑制全身免疫，增加感染风险。虽 CAR-Treg 可通过特异抗原导航靶向病灶，但抗原未知的自身免疫病（如部分红斑狼疮）无法应用，且 CAR-Treg 的制备成本高、技术门槛高，难以临床应用。当前研究最成熟的 Treg 调控靶点（如 PD-1 和 CTLA-4）仍存在“脱靶效应”，双靶药物的推进由于不同靶点的协同机制尚未完全明确且可能因“信号交叉”引发新的毒性亦受阻。当前 Treg 研究的挑战主要集中在 Treg 的“高度异质性与功能不稳定性”机制尚未完全明晰和临床对“精准、安全、长效”疗法的需求无法满足。

7 未来展望

展望未来，Treg 疗法的发展必将从“非特异调控”走向“精准医疗”，其突破有赖于基础研究与临床转化的深度融合。一方面，我们必须借助质谱流式细胞术、表观遗传谱分析和 Tahoe-x1 虚拟细胞模型等前沿技术厘清 Treg，特别是功能特化亚群的异质性图谱及其可塑性与功能稳定性的核心调控网络。这不仅是发现 Treg 特异性标志物的关键，更是为了解析“环境依赖性双向作用”的底层逻辑，从而识别出在特定微环境中可安全干预的精准靶点。

另一方面，在临床应用上，下一代技术平台将致力于解决 Treg 的“稳定性、靶向性与安全性”障碍。这包括开发更优的体外扩增与 FOXP3 表型锁定技术，以获得功能稳定、足量的 Treg 用以治疗；推动通用型 CAR-Treg 与可调控开关的设计，以降低成本和拓宽应用范围；以及探索双特异性抗体、条件性激活的前体药物等创新药物形式，以期在肿瘤微环境等局部实现 Treg 功能的精确控制，最大限度避免大范围免疫副反应。

近年来中国越来越多的科研团队在 Treg 研究领域取得重大突破。未来，应协同基础研究和临床转化，加强研究院所与生物医药上下游产业的合作，以期推动针对自身免疫性疾病、肿瘤和器官移植等领域的 Treg 个体化精准疗法落地。

参考文献

- [1] Gershon R K, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymic lymphocytes. *Immunology*, 1970, **18** (5): 723-737
- [2] Dutton R W. Inhibitory and stimulatory effects of concanavalin A on the response of mouse spleen cell suspensions to antigen. I. Characterization of the inhibitory cell activity. *J Exp Med*, 1972, **136**(6): 1445-1460
- [3] Penhale W J, Irvine W J, Inglis J R, *et al.* Thyroiditis in T cell-depleted rats: suppression of the autoallergic response by reconstitution with normal lymphoid cells. *Clin Exp Immunol*, 1976, **25**(1): 6-16
- [4] Flynn J C, Kong Y C. *In vivo* evidence for CD4⁺ and CD8⁺ suppressor T cells in vaccination-induced suppression of murine experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1991, **60**(3): 484-494
- [5] Br  ner K, K  lsch E. Maintenance of low-zone tolerance to bovine serum albumin by T suppressor cells. *Cell Immunol*, 1981, **62**(2): 436-447
- [6] Sakaguchi S, Takahashi T, Nishizuka Y. Study on cellular events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis. *J Exp Med*, 1982, **156**(6): 1577-1586
- [7] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*, 1995, **155**(3): 1151-1164
- [8] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, *et al.* Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 2008, **133**(5): 775-787
- [9] Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med*, 2000, **192**(2): 303-310
- [10] Brunkow M E, Jeffery E W, Hjerrild K A, *et al.* Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*, 2001, **27**(1): 68-73
- [11] Wildin R S, Ramsdell F, Peake J, *et al.* X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*, 2001, **27**(1): 18-20
- [12] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*, 2003, **299** (5609): 1057-1061
- [13] Savage P A, Klawon D E J, Miller C H. Regulatory T cell development. *Annu Rev Immunol*, 2020, **38**: 421-453
- [14] Travis M A, Romagnani C. How regulatory T cells are primed to aid tolerance of gut bacteria. *Nature*, 2022, **610**(7933): 638-640
- [15] He K, Wan T, Wang D, *et al.* Gasdermin D licenses MHCII induction to maintain food tolerance in small intestine. *Cell*, 2023, **186**(14): 3033-3048.e20
- [16] Kuhn C, Weiner H L. Immunology. How does the immune system tolerate food?. *Science*, 2016, **351**(6275): 810-811
- [17] Zheng S G, Gray J D, Ohtsuka K, *et al.* Generation *ex vivo* of TGF-beta-producing regulatory T cells from CD4⁺CD25⁻ precursors. *J Immunol*, 2002, **169**(8): 4183-4189
- [18] Freudenberg K, Lindner N, Dohnke S, *et al.* Critical role of TGF-beta and IL-2 receptor signaling in Foxp3 induction by an inhibitor of DNA methylation. *Front Immunol*, 2018, **9**: 125
- [19] Chen W, Jin W, Hardegen N, *et al.* Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med*, 2003, **198**(12): 1875-1886
- [20] Mikami N, Kawakami R, Sugimoto A, *et al.* Generating functionally stable and antigen-specific T(reg) cells from effector T cells for cell therapy of inflammatory diseases. *Sci Transl Med*, 2025, **17**(821): eadr6049
- [21] Mukai M, Takahashi H, Kubo Y, *et al.* Conversion of pathogenic T cells into functionally stabilized T(reg) cells for antigen-specific immunosuppression in pemphigus vulgaris. *Sci Transl Med*, 2025, **17**(821): eadq9913
- [22] Khantakova J N, Bulygin A S, Sennikov S V. The regulatory-T-cell memory phenotype: what we know. *Cells*, 2022, **11**(10): 1687
- [23] Roncarolo M G, Gregori S, Bacchetta R, *et al.* Tr1 cells and the counter-regulation of immunity: natural mechanisms and therapeutic applications. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014, **380**: 39-68
- [24] Rubtsov Y P, Rasmussen J P, Chi E Y, *et al.* Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*, 2008, **28**(4): 546-558
- [25] Collison L W, Workman C J, Kuo T T, *et al.* The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 2007, **450** (7169): 566-569
- [26] Joetham A, Takeda K, Taube C, *et al.* Naturally occurring lung CD4⁺CD25⁺ T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF-beta. *J Immunol*, 2007, **178**(3): 1433-1442
- [27] H  fer T, Krichevsky O, Altan-Bonnet G. Competition for IL-2 between regulatory and effector T cells to chisel immune responses. *Front Immunol*, 2012, **3**: 268
- [28] Rueda C M, Jackson C M, Chougnet C A. Regulatory T-cell-mediated suppression of conventional T-cells and dendritic cells by different cAMP intracellular pathways. *Front Immunol*, 2016, **7**: 216
- [29] Tekguc M, Wing J B, Osaki M, *et al.* Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(30): e2023739118
- [30] Geels S N, Moshensky A, Sousa R S, *et al.* Interruption of the intratumor CD8⁺ T cell: Treg crosstalk improves the efficacy of PD-1 immunotherapy. *Cancer Cell*, 2024, **42**(6): 1051-1066.e7
- [31] Worboys J D, Vowell K N, Hare R K, *et al.* TIGIT can inhibit T cell activation *via* ligation-induced nanoclusters, independent of

- CD226 co-stimulation. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 5016
- [32] Liang B, Workman C, Lee J, *et al.* Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II. *J Immunol*, 2008, **180**(9): 5916-5926
- [33] Grossman W J, Verbsky J W, Barchet W, *et al.* Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*, 2004, **21**(4): 589-601
- [34] Amarnath S, Laurence A, Zhu N, *et al.* Tbet is a critical modulator of FoxP3 expression in autoimmune graft-versus-host disease. *Haematologica*, 2017, **102**(8): 1446-1456
- [35] Zheng W, Flavell R A. The transcription factor *GATA-3* is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*, 1997, **89**(4): 587-596
- [36] Buckner J H, Harrison O J. Th17 cells: from gut homeostasis to CNS pathogenesis. *Trends Immunol*, 2022, **43**(3): 167-169
- [37] Wang L, Liang Y, Zhao C, *et al.* Regulatory T cells in homeostasis and disease: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 345
- [38] Warunek J, Jin R M, Blair S J, *et al.* Tbet expression by regulatory T cells is needed to protect against Th1-mediated immunopathology during toxoplasma infection in mice. *Immunohorizons*, 2021, **5**(12): 931-943
- [39] Kalekar L A, Cohen J N, Prevel N, *et al.* Regulatory T cells in skin are uniquely poised to suppress profibrotic immune responses. *Sci Immunol*, 2019, **4**(39): eaaw2910
- [40] Kim B S, Lu H, Ichiyama K, *et al.* Generation of ROR γ t⁺ antigen-specific T regulatory 17 cells from Foxp3⁺ precursors in autoimmunity. *Cell Rep*, 2017, **21**(1): 195-207
- [41] Dominguez-Villar M, Baecher-Allan C M, Hafler D A. Identification of T helper type 1-like, Foxp3⁺ regulatory T cells in human autoimmune disease. *Nat Med*, 2011, **17**(6): 673-675
- [42] Coulombeau R, Selck C, Giang N, *et al.* Sphingosine-1-phosphate signalling inhibition suppresses Th1-like Treg generation by reversing mitochondrial uncoupling. *Immunology*, 2025, **174**(1): 153-166
- [43] Liu X, Zhang W, Han Y, *et al.* FOXP3⁺ regulatory T cell perturbation mediated by the IFN γ -STAT1-IFITM3 feedback loop is essential for anti-tumor immunity. *Nat Commun*, 2024, **15**: 122
- [44] Wohlfert E A, Grainger J R, Bouladoux N, *et al.* GATA3 controls Foxp3⁺ regulatory T cell fate during inflammation in mice. *J Clin Invest*, 2011, **121**(11): 4503-4515
- [45] Li X, Liang Y, LeBlanc M, *et al.* Function of a Foxp3 cis-element in protecting regulatory T cell identity. *Cell*, 2014, **158**(4): 734-748
- [46] Li D, Kong C, Tsun A, *et al.* miR-125a-5p decreases the sensitivity of Treg cells toward IL-6-mediated conversion by inhibiting IL-6R and STAT3 expression. *Sci Rep*, 2015, **5**: 14615
- [47] Delacher M, Schmid C, Herzig Y, *et al.* Rbpj expression in regulatory T cells is critical for restraining T(H)₂ responses. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1621
- [48] Chen K Y, Kibayashi T, Giguere A, *et al.* Genome-wide CRISPR screen in human T cells reveals regulators of FOXP3. *Nature*, 2025, **642**(8066): 191-200
- [49] Lu L, Lan Q, Li Z, *et al.* Critical role of all-trans retinoic acid in stabilizing human natural regulatory T cells under inflammatory conditions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(33): E3432-E3440
- [50] Trujillo-Ochoa J L, Kazemian M, Afzali B. The role of transcription factors in shaping regulatory T cell identity. *Nat Rev Immunol*, 2023, **23**(12): 842-856
- [51] Turner J A, Stephen-Victor E, Wang S, *et al.* Regulatory T cell-derived TGF- β 1 controls multiple checkpoints governing allergy and autoimmunity. *Immunity*, 2020, **53**(6): 1202-1214.e6
- [52] Povolieri G A M, Nova-Lamperti E, Scottà C, *et al.* Human retinoic acid-regulated CD161⁺ regulatory T cells support wound repair in intestinal mucosa. *Nat Immunol*, 2018, **19**(12): 1403-1414
- [53] Hinshaw D C, Benavides G A, Metge B J, *et al.* Hedgehog signaling regulates Treg to Th17 conversion through metabolic rewiring in breast cancer. *Cancer Immunol Res*, 2023, **11**(5): 687-702
- [54] Thiele K, Urbach C, Riquelme J I A, *et al.* Pregnancy-acquired memory CD4⁺ regulatory T cells improve pregnancy outcome in mice. *Nat Commun*, 2025, **16**(1): 6522
- [55] Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, *et al.* T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. *Immunity*, 2012, **37**(5): 785-799
- [56] Kitagawa Y, Ohkura N, Kidani Y, *et al.* Guidance of regulatory T cell development by Satb1-dependent super-enhancer establishment. *Nat Immunol*, 2017, **18**(2): 173-183
- [57] Grzanka J, Leveson-Gower D, Golab K, *et al.* FoxP3, Helios, and SATB1: roles and relationships in regulatory T cells. *Int Immunopharmacol*, 2013, **16**(3): 343-347
- [58] Fu W, Ergun A, Lu T, *et al.* A multiply redundant genetic switch 'locks in' the transcriptional signature of regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2012, **13**(10): 972-980
- [59] Voß L C, Schmidt C, Harberts A, *et al.* Interferon Regulatory Factor 4 dose-dependently controls peripheral Treg cell differentiation and homeostasis by modulating chromatin accessibility in mice. *Front Immunol*, 2025, **16**: 1604888
- [60] Hu W, Dolsten G A, Wang E Y, *et al.* Temporal and context-dependent requirements for the transcription factor Foxp3 expression in regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2025, **26**(11): 2059-2073
- [61] Li T, Zhao Y, Li Q, *et al.* Non-canonical PRC1.1 licenses transcriptional response to enable Treg plasticity in immune adaptation. *Mol Cell*, 2025, **85**(13): 2517-2534.e6
- [62] Gu Y, Bartolomé-Casado R, Xu C, *et al.* Immune niches shape intestinal T(reg) function. *Nature*, 2024, **628**(8009): 854-862
- [63] Tan S N, Hao J, Ge J, *et al.* Regulatory T cells converted from Th1 cells in tumors suppress cancer immunity via CD39. *J Exp Med*, 2025, **222**(4): e20240445
- [64] Li Y, Lu Y, Lin S H, *et al.* Insulin signaling establishes a developmental trajectory of adipose regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2021, **22**(9): 1175-1185
- [65] Langston P K, Mathis D. Immunological regulation of skeletal

- muscle adaptation to exercise. *Cell Metab*, 2024, **36**(6): 1175-1183
- [66] Li Z, Si P, Meng T, *et al.* CCR8(+) decidual regulatory T cells maintain maternal-fetal immune tolerance during early pregnancy. *Sci Immunol*, 2025, **10**(106): eado2463
- [67] Kaminski A, Hager F T, Kopplin L, *et al.* Resident regulatory T cells reflect the immune history of individual lymph nodes. *Sci Immunol*, 2023, **8**(89): eadj5789
- [68] Michalek R D, Gerriets V A, Jacobs S R, *et al.* Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets. *J Immunol*, 2011, **186**(6): 3299-3303
- [69] Jiang Z, Wang H, Wang X, *et al.* TMED4 facilitates regulatory T cell suppressive function *via* ROS homeostasis in tumor and autoimmune mouse models. *J Clin Invest*, 2024, **135**(1): e179874
- [70] Zeng H, Yang K, Cloer C, *et al.* mTORC1 couples immune signals and metabolic programming to establish Treg-cell function. *Nature*, 2013, **499**(7459): 485-490
- [71] Tong X, Li B. From "immune homeostasis" to "immune perturbation" —insights and perspectives on the 2025 Nobel prize in physiology or medicine. *Bull Natl Nat Sci Found China*, 2025, **39**(5): 791-793
- [72] Saravia J, Chapman N M, Sun Y, *et al.* Mitochondrial and lysosomal signaling orchestrates heterogeneous metabolic states of regulatory T cells. *Sci Immunol*, 2025, **10**(112): eads9456
- [73] McDonnell E, Crown S B, Fox D B, *et al.* Lipids reprogram metabolism to become a major carbon source for histone acetylation. *Cell Rep*, 2016, **17**(6): 1463-1472
- [74] Wu J, Zhu S, Zang G, *et al.* CPT1A inhibition alleviates plasmacytoid dendritic cell-mediated immune suppression in colon cancer through fatty acid oxidation modulation. *J Immunother Cancer*, 2025, **13**(10): e012162
- [75] Liu Q, Zhu F, Liu X, *et al.* Non-oxidative pentose phosphate pathway controls regulatory T cell function by integrating metabolism and epigenetics. *Nat Metab*, 2022, **4**(5): 559-574
- [76] Xu T, Stewart K M, Wang X, *et al.* Metabolic control of T(H)₁₇ and induced T(reg) cell balance by an epigenetic mechanism. *Nature*, 2017, **548**(7666): 228-233
- [77] Lu J, Liang Y, Meng H, *et al.* Metabolic controls on epigenetic reprogramming in regulatory T cells. *Front Immunol*, 2021, **12**: 728783
- [78] Shi H, Chapman N M, Wen J, *et al.* Amino acids license kinase mTORC1 activity and Treg cell function *via* small G proteins rag and rheb. *Immunity*, 2019, **51**(6): 1012-1027.e7
- [79] Saini N, Naaz A, Metur S P, *et al.* Methionine uptake *via* the SLC43A2 transporter is essential for regulatory T-cell survival. *Life Sci Alliance*, 2022, **5**(12): e202201663
- [80] Chen Z, Barbi J, Bu S, *et al.* The ubiquitin ligase Stub1 negatively modulates regulatory T cell suppressive activity by promoting degradation of the transcription factor Foxp3. *Immunity*, 2013, **39**(2): 272-285
- [81] Ni X, Kou W, Gu J, *et al.* TRAF6 directs FOXP3 localization and facilitates regulatory T-cell function through K63-linked ubiquitination. *EMBO J*, 2019, **38**(9): e99766
- [82] Zhu F, Yi G, Liu X, *et al.* Ring finger protein 31-mediated atypical ubiquitination stabilizes forkhead box P3 and thereby stimulates regulatory T-cell function. *J Biol Chem*, 2018, **293**(52): 20099-20111
- [83] Wang A, Yang M, Liang R, *et al.* Mouse double minute 2 homolog-mediated ubiquitination facilitates forkhead box P3 stability and positively modulates human regulatory T cell function. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1087
- [84] Deng B, Yang B, Chen J, *et al.* Gallic acid induces T-helper-1-like T (reg) cells and strengthens immune checkpoint blockade efficacy. *J Immunother Cancer*, 2022, **10**(7): e004037
- [85] Yang J, Wei P, Barbi J, *et al.* The deubiquitinase USP44 promotes Treg function during inflammation by preventing FOXP3 degradation. *EMBO Rep*, 2020, **21**(9): e50308
- [86] Wang H, Hu D, Cheng Y, *et al.* Succinate drives gut inflammation by promoting FOXP3 degradation through a molecular switch. *Nat Immunol*, 2025, **26**(6): 866-880
- [87] Liu Y, Wang L, Han R, *et al.* Two histone/protein acetyltransferases, CBP and p300, are indispensable for Foxp3+ T-regulatory cell development and function. *Mol Cell Biol*, 2014, **34**(21): 3993-4007
- [88] van Loosdregt J, Vercoulen Y, Guichelaar T, *et al.* Regulation of Treg functionality by acetylation-mediated Foxp3 protein stabilization. *Blood*, 2010, **115**(5): 965-974
- [89] Li B, Samanta A, Song X, *et al.* FOXP3 interactions with histone acetyltransferase and class II histone deacetylases are required for repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(11): 4571-4576
- [90] Beier U H, Wang L, Bhatti T R, *et al.* Sirtuin-1 targeting promotes Foxp3+ T-regulatory cell function and prolongs allograft survival. *Mol Cell Biol*, 2011, **31**(5): 1022-1029
- [91] Wang L, Liu Y, Han R, *et al.* FOXP3⁺ regulatory T cell development and function require histone/protein deacetylase 3. *J Clin Invest*, 2015, **125**(3): 1111-1123
- [92] Xiao H, Jiao J, Wang L, *et al.* HDAC5 controls the functions of Foxp3(+) T-regulatory and CD8⁺ T cells. *Int J Cancer*, 2016, **138**(10): 2477-2486
- [93] de Zoeten E F, Wang L, Butler K, *et al.* Histone deacetylase 6 and heat shock protein 90 control the functions of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Mol Cell Biol*, 2011, **31**(10): 2066-2078
- [94] de Zoeten E F, Wang L, Sai H, *et al.* Inhibition of HDAC9 increases T regulatory cell function and prevents colitis in mice. *Gastroenterology*, 2010, **138**(2): 583-594
- [95] Dahiya S, Beier U H, Wang L, *et al.* HDAC10 deletion promotes Foxp3(+) T-regulatory cell function. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 424
- [96] Lee J H, Kim H S, Jang S W, *et al.* Histone deacetylase 6 plays an important role in TGF- β -induced murine Treg cell differentiation by regulating cell proliferation. *Sci Rep*, 2022, **12**: 22550
- [97] Sun X, Cui Y, Feng H, *et al.* TGF- β signaling controls Foxp3 methylation and T reg cell differentiation by modulating Uhrf1 activity. *J Exp Med*, 2019, **216**(12): 2819-2837
- [98] Helmin K A, Morales-Nebreda L, Torres Acosta M A, *et al.*

- Maintenance DNA methylation is essential for regulatory T cell development and stability of suppressive function. *J Clin Invest*, 2020, **130**(12): 6571-6587
- [99] Bai L, Hao X, Keith J, *et al.* DNA methylation in regulatory T cell differentiation and function: challenges and opportunities. *Biomolecules*, 2022, **12**(9): 1282
- [100] Sasidharan Nair V, Song M H, Oh K I. Vitamin C facilitates demethylation of the Foxp3 enhancer in a Tet-dependent manner. *J Immunol*, 2016, **196**(5): 2119-2131
- [101] Herbrich S, Chaib M, Anandhan S, *et al.* TET2-mutant clonal hematopoiesis enhances macrophage antigen presentation and improves immune checkpoint therapy in solid tumors. *Cancer Cell*, 2025; **S1535-S6108**(25)**00403-9**
- [102] Rosetti F, Madera-Salcedo I K, Rodríguez-Rodríguez N, *et al.* Regulation of activated T cell survival in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, **18**(4): 232-244
- [103] Eugster A, Lorenc A, Kotrlev M, *et al.* Physiological and pathogenic T cell autoreactivity converge in type 1 diabetes. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 9204
- [104] Sutton C E, Lalor S J, Sweeney C M, *et al.* Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 2009, **31**(2): 331-341
- [105] Cava A L. T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008, **17**(5): 421-425
- [106] Muckenhuber M, Wekerle T, Schwarz C. Costimulation blockade and Tregs in solid organ transplantation. *Front Immunol*, 2022, **13**: 969633
- [107] Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 2023, **41**(3): 450-465
- [108] Elias S, Sharma R, Schizas M, *et al.* CXCR4+ Treg cells control serum IgM levels and natural IgM autoantibody production by B-1 cells in the bone marrow. *J Exp Med*, 2022, **219**(7): e20220047
- [109] Zhang S, Gang X, Yang S, *et al.* The alterations in and the role of the Th17/treg balance in metabolic diseases. *Front Immunol*, 2021, **12**: 678355
- [110] Shaikh S R, Beck M A, Alwarawrah Y, *et al.* Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, **20**(3): 136-148
- [111] Xia Y, Gao D, Wang X, *et al.* Role of Treg cell subsets in cardiovascular disease pathogenesis and potential therapeutic targets. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1331609
- [112] Beers D R, Zhao W, Appel S H. The role of regulatory T lymphocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018, **75**(6): 656-658
- [113] Jafarzadeh A, Sheikhi A, Jafarzadeh Z, *et al.* Differential roles of regulatory T cells in Alzheimer's disease. *Cell Immunol*, 2023, **393**/394: 104778
- [114] Duffy S S, Keating B A, Perera C J, *et al.* The role of regulatory T cells in nervous system pathologies. *J Neurosci Res*, 2018, **96**(6): 951-968
- [115] Sawitzki B, Harden P N, Reinke P, *et al.* Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*, 2020, **395**(10237): 1627-1639
- [116] Bluestone J A, Buckner J H, Fitch M, *et al.* Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal regulatory T cells. *Sci Transl Med*, 2015, **7**(315): 315ra189
- [117] Dong S, Hiam-Galvez K J, Mowery C T, *et al.* The effect of low-dose IL-2 and Treg adoptive cell therapy in patients with type 1 diabetes. *JCI Insight*, 2021, **6**(18): e147474
- [118] Beers D R, Henkel J S, Zhao W, *et al.* Endogenous regulatory T lymphocytes ameliorate amyotrophic lateral sclerosis in mice and correlate with disease progression in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2011, **134**(Pt 5): 1293-1314
- [119] Reynolds A D, Stone D K, Hutter J A L, *et al.* Regulatory T cells attenuate Th17 cell-mediated nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a model of Parkinson's disease. *J Immunol*, 2010, **184**(5): 2261-2271
- [120] Kennedy-Nasser A A, Ku S, Castillo-Caro P, *et al.* Ultra low-dose IL-2 for GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation mediates expansion of regulatory T cells without diminishing antiviral and antileukemic activity. *Clin Cancer Res*, 2014, **20**(8): 2215-2225
- [121] Ramos T L, Bolivar-Wagers S, Jin S, *et al.* Prevention of acute GVHD using an orthogonal IL-2/IL-2R β system to selectively expand regulatory T cells *in vivo*. *Blood*, 2023, **141**(11): 1337-1352
- [122] Rafiq S, Hackett C S, Brentjens R J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, **17**(3): 147-167
- [123] MacDonald K G, Hoeppli R E, Huang Q, *et al.* Alloantigen-specific regulatory T cells generated with a chimeric antigen receptor. *J Clin Invest*, 2016, **126**(4): 1413-1424
- [124] Qu G, Chen J, Li Y, *et al.* Current status and perspectives of regulatory T cell-based therapy. *J Genet Genomics*, 2022, **49**(7): 599-611
- [125] Knudsen N H, Escobar G, Korell F, *et al.* *In vivo* CRISPR screens identify modifiers of CAR T cell function in myeloma. *Nature*, 2025, **646**(8086): 953-962
- [126] Brusko T M, Koya R C, Zhu S, *et al.* Human antigen-specific regulatory T cells generated by T cell receptor gene transfer. *PLoS One*, 2010, **5**(7): e11726
- [127] Hull C M, Nickolay L E, Estorninho M, *et al.* Generation of human islet-specific regulatory T cells by TCR gene transfer. *J Autoimmun*, 2017, **79**: 63-73
- [128] Humrich J Y, Cacoub P, Rosenzweig M, *et al.* Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. *Ann Rheum Dis*, 2022, **81**(12): 1685-1694
- [129] Wang J, Zhang S X, Hao Y F, *et al.* The numbers of peripheral regulatory T cells are reduced in patients with psoriatic arthritis and are restored by low-dose interleukin-2. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, **11**: 2040622320916014

- [130] Todd J A, Evangelou M, Cutler A J, *et al.* Regulatory T cell responses in participants with type 1 diabetes after a single dose of interleukin-2: a non-randomised, open label, adaptive dose-finding trial. *PLoS Med*, 2016, **13**(10): e1002139
- [131] Allegretti JR, Mitsialis V, Canavan JB, *et al.* Low-dose interleukin 2 for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2023, **165**(2): 492-495.e2
- [132] Zhang R, Zhao Y, Chen X, *et al.* Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: an update review. *Int Rev Immunol*, 2024, **43**(3): 113-137
- [133] Amini L, Kaeda J, Weber O, *et al.* Low-dose interleukin-2 therapy: fine-tuning Treg in solid organ transplantation? *Transplantation*, 2024, **108**(7): 1492-1508
- [134] Sharma M, Khong H, Fa'ak F, *et al.* Bempegaldesleukin selectively depletes intratumoral Tregs and potentiates T cell-mediated cancer therapy. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 661
- [135] Bentebibel SE, Hurwitz ME, Bernatchez C, *et al.* A first-in-human study and biomarker analysis of NKTR-214, a novel IL2R β -biased cytokine, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Discov*, 2019, **9**(6): 711-721
- [136] VanDyke D, Iglesias M, Tomala J, *et al.* Engineered human cytokine/antibody fusion proteins expand regulatory T cells and confer autoimmune disease protection. *Cell Rep*, 2022, **41**(3): 111478
- [137] de Picciotto S, De Vita N, Hsiao C J, *et al.* Selective activation and expansion of regulatory T cells using lipid encapsulated mRNA encoding a long-acting IL-2 mutein. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3866
- [138] Marshall G P, Cserny J, Wang C W, *et al.* Biomaterials-based nanoparticles conjugated to regulatory T cells provide a modular system for localized delivery of pharmacotherapeutic agents. *J Biomed Mater Res A*, 2023, **111**(2): 185-197
- [139] Kishimoto T K, Fournier M, Michaud A, *et al.* Rapamycin nanoparticles increase the therapeutic window of engineered interleukin-2 and drive expansion of antigen-specific regulatory T cells for protection against autoimmune disease. *J Autoimmun*, 2023, **140**: 103125
- [140] Oh J, Xia X, Wong W K R, *et al.* The effect of the nanoparticle shape on T cell activation. *Small*, 2022, **18**(36): e2107373
- [141] Pereira J A, Lanzar Z, Clark J T, *et al.* PD-1 and CTLA-4 exert additive control of effector regulatory T cells at homeostasis. *Front Immunol*, 2023, **14**: 997376
- [142] Marangoni F, Zhakyp A, Corsini M, *et al.* Expansion of tumor-associated Treg cells upon disruption of a CTLA-4-dependent feedback loop. *Cell*, 2021, **184**(15): 3998-4015.e19
- [143] Zappasodi R, Serganova I, Cohen I J, *et al.* CTLA-4 blockade drives loss of T(reg) stability in glycolysis-low tumours. *Nature*, 2021, **591**(7851): 652-658
- [144] Simpson T R, Li F, Montalvo-Ortiz W, *et al.* Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med*, 2013, **210**(9): 1695-1710
- [145] John P, Pulanco M C, Galbo P M, *et al.* The immune checkpoint B7x expands tumor-infiltrating Tregs and promotes resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2506
- [146] Liu B, Hu X, Feng K, *et al.* Temporal single-cell tracing reveals clonal revival and expansion of precursor exhausted T cells during anti-PD-1 therapy in lung cancer. *Nat Cancer*, 2022, **3**(1): 108-121
- [147] Wu Q, Pan C, Zhou Y, *et al.* Targeting neuropilin-1 abolishes anti-PD-1-upregulated regulatory T cells and synergizes with 4-1BB agonist for liver cancer treatment. *Hepatology*, 2023, **78**(5): 1402-1417
- [148] Kumagai S, Koyama S, Itahashi K, *et al.* Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*, 2022, **40**(2): 201-218.e9
- [149] van Gulijk M, van Krimpen A, Schetters S, *et al.* PD-L1 checkpoint blockade promotes regulatory T cell activity that underlies therapy resistance. *Sci Immunol*, 2023, **8**(83): eabn6173
- [150] Gedaly R, Orozco G, Ancheta A P, *et al.* Metabolic disruption induced by mTOR signaling pathway inhibition in regulatory T-cell expansion for clinical application. *Cells*, 2023, **12**(16): 2066
- [151] Rudin C M, Liu S V, Soo R A, *et al.* SKYSCRAPER-02: tiragolumab in combination with atezolizumab plus chemotherapy in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(3): 324-335
- [152] Aggarwal V, Workman C J, Vignali D A A. LAG-3 as the third checkpoint inhibitor. *Nat Immunol*, 2023, **24**(9): 1415-1422
- [153] Zappasodi R, Sirard C, Li Y, *et al.* Rational design of anti-GITR-based combination immunotherapy. *Nat Med*, 2019, **25**(5): 759-766
- [154] Pacella I, Procaccini C, Focaccetti C, *et al.* Fatty acid metabolism complements glycolysis in the selective regulatory T cell expansion during tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(28): E6546 - E6555
- [155] Alves Costa Silva C, Facchinetti F, Routy B, *et al.* New pathways in immune stimulation: targeting OX40. *ESMO Open*, 2020, **5**(1): e000573
- [156] Sainson R C A, Thotakura A K, Kosmac M, *et al.* An antibody targeting ICOS increases intratumoral cytotoxic to regulatory T-cell ratio and induces tumor regression. *Cancer Immunol Res*, 2020, **8**(12): 1568-1582
- [157] Zhao Q, Jiang Y, Xiang S, *et al.* Engineered TCR-T cell immunotherapy in anticancer precision medicine: pros and cons. *Front Immunol*, 2021, **12**: 658753
- [158] Porter D L, Levine B L, Kalos M, *et al.* Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*, 2011, **365**(8): 725-733
- [159] Fransson M, Piras E, Burman J, *et al.* CAR/FoxP3-engineered T regulatory cells target the CNS and suppress EAE upon intranasal delivery. *J Neuroinflammation*, 2012, **9**: 112
- [160] Arjomandnejad M, Sylvia K, Blackwood M, *et al.* Modulating immune responses to AAV by expanded polyclonal T-regs and capsid specific chimeric antigen receptor T-regulatory cells. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021, **23**: 490-506

- [161] Arjomandnejad M, Kopec A L, Keeler A M. CAR-T regulatory (CAR-treg) cells: engineering and applications. *Biomedicines*, 2022, **10**(2): 287
- [162] Wagner J C, Ronin E, Ho P, *et al.* Anti-HLA-A2-CAR Tregs prolong vascularized mouse heterotopic heart allograft survival. *Am J Transplant*, 2022, **22**(9): 2237-2245
- [163] Yeh W I, Seay H R, Newby B, *et al.* Avidity and bystander suppressive capacity of human regulatory T cells expressing *de novo* autoreactive T-cell receptors in type 1 diabetes. *Front Immunol*, 2017, **8**: 1313
- [164] Raffin C, Muller Y, Barragan J, *et al.* Development of citrullinated-vimentin-specific CAR for targeting Tregs to treat autoimmune rheumatoid arthritis. *J Immunol*, 2019, **202**(1_Supplement): 133.2
- [165] Elinav E, Waks T, Eshhar Z. Redirection of regulatory T cells with predetermined specificity for the treatment of experimental colitis in mice. *Gastroenterology*, 2008, **134**(7): 2014-2024
- [166] Skuljec J, Chmielewski M, Happle C, *et al.* Chimeric antigen receptor-redirected regulatory T cells suppress experimental allergic airway inflammation, a model of asthma. *Front Immunol*, 2017, **8**: 1125
- [167] Mukhatayev Z, Dellacecca E R, Cosgrove C, *et al.* Antigen specificity enhances disease control by tregs in vitiligo. *Front Immunol*, 2020, **11**: 581433
- [168] Yeapuri P, Machhi J, Lu Y, *et al.* Amyloid- β specific regulatory T cells attenuate Alzheimer's disease pathobiology in APP/PS1 mice. *Mol Neurodegener*, 2023, **18**(1): 97
- [169] Li J, Xu B, He M, *et al.* Control of Foxp3 induction and maintenance by sequential histone acetylation and DNA demethylation. *Cell Rep*, 2021, **37**(11): 110124
- [170] Rana J, Biswas M. Regulatory T cell therapy: Current and future design perspectives. *Cell Immunol*, 2020, **356**: 104193
- [171] Miska J, Lee-Chang C, Rashidi A, *et al.* HIF-1 α is a metabolic switch between glycolytic-driven migration and oxidative phosphorylation-driven immunosuppression of tregs in glioblastoma. *Cell Rep*, 2019, **27**(1): 226-237.e4
- [172] Shi H, Chi H. Metabolic control of Treg cell stability, plasticity, and tissue-specific heterogeneity. *Front Immunol*, 2019, **10**: 2716
- [173] Timilshina M, You Z, Lacher S M, *et al.* Activation of mevalonate pathway *via* LKB1 is essential for stability of T(reg) cells. *Cell Rep*, 2019, **27**(10): 2948-2961.e7
- [174] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino C M, *et al.* FOXP3⁺ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, **10**(7): 490-500
- [175] Zhang M, Li J, Yan K, *et al.* pH-dependent dissociation from CTLA-4 in early endosomes improves both safety and antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, **122**(8): e2422731122

Regulatory T cells and FOXP3:Milestones and Cutting-Edge Breakthroughs in Peripheral Immune Tolerance*

JJIANG Huang-Hao¹⁾, FAN Jing-Yuan⁴⁾, PENG Cheng^{2)**}, LI Bin^{1,2,3)**}

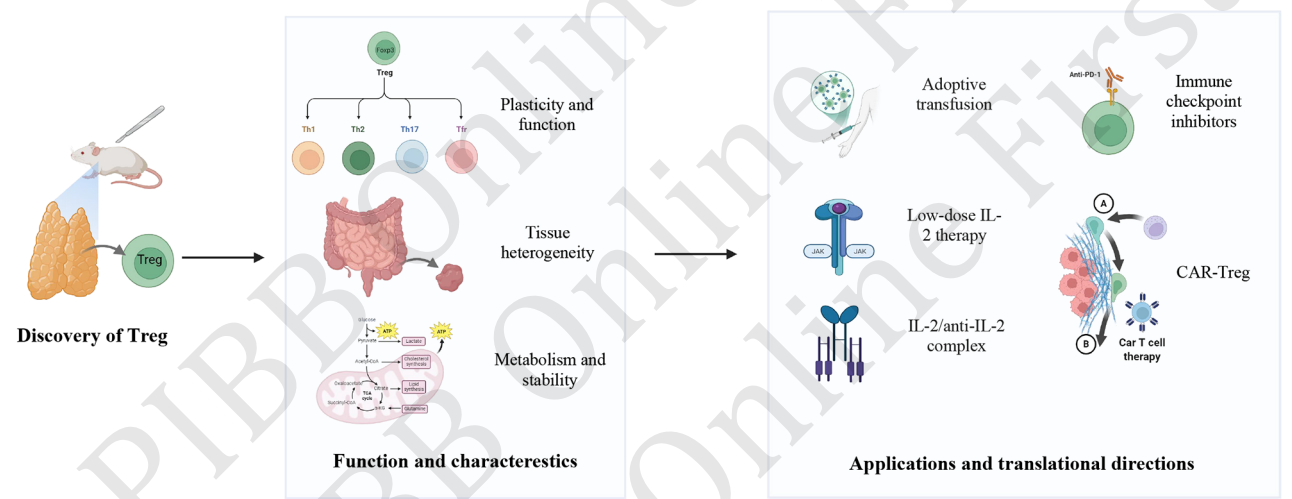
¹⁾Center for Immune-Related Diseases, Department of Immunology and Microbiology, Institute of Immunology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China;

²⁾Clinical Immunology and Therapy Laboratory, Hainan International Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Qionghai 571400, China;

³⁾Shanghai Jiao Tong University Hainan Research Institute, Sanya 572025, China;

⁴⁾Department of Thoracic Surgery, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Graphical abstract



Abstract The 2025 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Mary E. Brunkow、 Fred Ramsdell and Shimon Sakaguchi in recognition of their groundbreaking contributions to unraveling the mechanisms of peripheral immune tolerance. Regulatory T cells (Tregs), as the core components maintaining peripheral immune tolerance, exhibit high plasticity and heterogeneity. Dysregulation of Treg function is closely associated with autoimmune diseases, tumor progression, and transplant rejection. Forkhead box protein P3 (FOXP3) is a key transcription factor that controls the development and function of Tregs. This review discusses the classification of Tregs into thymic-derived Tregs (tTregs), peripherally induced Tregs (pTregs), and *in vitro*-induced Tregs (iTregs). It also elaborates on how Treg cells exert their inhibitory functions through multiple pathways, including the secretion of inhibitory factors, metabolic interference via competitive uptake of IL-2, and direct cell-cell contact. induced Tregs (iTregs). It also elaborates on how Treg cells exert their inhibitory functions through multiple pathways, including the secretion of inhibitory factors, metabolic interference via competitive uptake of IL In recent years, significant advances have been made in Treg and FOXP3 research, progressively deepening our understanding of Treg plasticity. Investigations have revealed their capacity to adapt and acquire features of effector T helper cell subsets—such as Th1, Th2, and Th17—under specific microenvironmental cues. This plasticity also poses challenges for therapeutic interventions, as Tregs can potentially lose their suppressive

function and acquire pro-inflammatory properties, thereby exacerbating disease pathology. Furthermore, the concept of tissue-specific Treg specialization has emerged, highlighting distinct functional subsets resident in organs such as the gut, adipose tissue, and tumors. For instance, gut-resident Tregs maintain tolerance to commensal bacteria and dietary antigens, while tumor-infiltrating Tregs promote immune evasion by suppressing anti-tumor immunity. Concurrently, studies on the metabolic and epigenetic regulation of Tregs, including post-translational modifications of FOXP3 such as acetylation and ubiquitination, have uncovered intricate layers of control over their stability and function. Building upon these fundamental insights, this review synthesizes FOXP3-targeted therapeutic strategies. These encompass approaches to enhance Treg function in autoimmune diseases and transplantation, including adoptive cell therapies and pharmacological interventions. Conversely, strategies to antagonize Treg-mediated immunosuppression in oncology, such as immune checkpoint blockade, are discussed. Notably, the development of programmable engineered Tregs represents a particularly promising frontier for achieving antigen-specific immune modulation with enhanced precision and efficacy. However, the field of Treg research continues to grapple with several complex challenges. The deeper, underlying regulatory networks governing Treg biology remain incompletely understood. A comprehensive resolution of Treg heterogeneity is still lacking, and significant hurdles exist in maintaining the stability and function of Tregs during in vitro expansion and culture. Furthermore, the precision and efficacy of translating these findings into clinical applications require substantial improvement. Consequently, both the development of Treg-targeting pharmacological agents and the refinement of Treg-based cellular therapies demand more profound exploration. The ultimate goal is to overcome these obstacles and achieve transformative, breakthrough clinical outcomes in the foreseeable future.

Key words regulatory T cells, forkhead box protein P3(FOXP3), plasticity, immune perturbation

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0502

CSTR: 32369.14.pibb.20250502

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82441047,82241222,32130041)and National Science and Technology Major Project (2023ZD0501605).

** Corresponding author.

PENG Cheng. Tel: 86-898-62688035, E-mail: chpeng2005@163.com

LI Bin. Tel: 86-21-63846590-776783, E-mail: binli@shsmu.edu.cn

Received: November 11, 2025 Accepted: December 6, 2025