

姓名	张连军	性别	男	出生年月	1982/12/19	
出生地	山东聊城	婚姻状况	已婚	政治面貌	中共党员	
国籍	中国	从事专业	肿瘤免疫学			
现工作单位及职位	Ludwig Center for Cancer Research, University of Lausanne , Switzerland 瑞士洛桑大学路德维格癌症研究中心					
人事关系所在单位						

学习及工作经历：
（从大学开始填，内容包括时间、单位、学位、所学专业、从事专业、专业技术职务情况，时间段要连续，准确到月份）

学习经历

本科 2000.09-2004.07 中国 山东师范大学 生物科学

硕博连读 2004.09-2011.07 中国 中国科学院动物研究所 细胞生物学（免疫学）

工作经历

博士后 2011.08-2012.01 中国科学院动物研究所 细胞生物学（免疫学）

Postdoc 2012.02-2017.02 瑞士 Switzerland 洛桑大学路德维格癌症研究中心 Ludwig Cancer Research, University of Lausanne

Research associate (Project leader) 2017.02- 瑞士 Switzerland 洛桑大学路德维格癌症研究中心 Ludwig Cancer Research, University of Lausanne

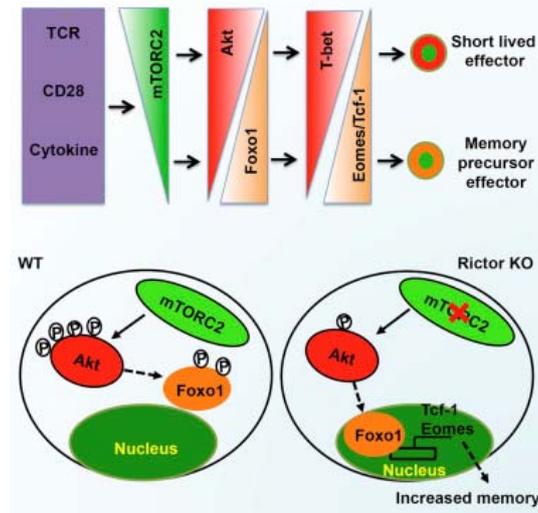
如内容较多，本栏目填不下时，可另纸接续（下同）。

主要学术成就、科技成果及创新点:

张连军在攻读博士学位及博士后研究期间,长期从事肿瘤、哮喘及自身免疫疾病等疾病模型中 T 细胞、iNKT 细胞分化及功能调控的分子机制。成功构建了多种条件性基因敲除小鼠模型,运用免疫学、分子生物学、细胞生物学及组学等技术,从分子、细胞到动物整体水平开展系统研究,在 1) CD8 T 细胞命运决定(效应 / 记忆性 T 细胞分化,肿瘤浸润 CD8 T 细胞功能 / 代谢衰竭)及其代谢调控机制; 2) iNKT 细胞发育分化及效应功能调控分子机制方面; 3) 哮喘模型中 Th9 细胞分化的信号通路机制; 4) TSC1 / mTOR 信号通路在免疫细胞及胸腺上皮细胞中的作用都取得了一系列原创性的研究成果。相关研究以第一作者(含并列)及通讯作者发表在 *Cell Reports*, *J Allergy Clin Immun*, *Trends in Molecular Medicine*, *Autophagy*, *Cell Research*, *Allergy*, *Frontiers in immunology*, *J Immunol*, *FASEB J* 等国际高水平杂志上,共 12 篇,影响因子达 90 多。另有两篇文章待投稿(第一或最后通讯作者身份)。此外,还以贡献作者身份于 *Molecular Cell*, *J. Clin. Invest*, *Nature Communications*, *JCI Insight*, *J Immunol*, *Ebiomedicine* 等杂志上发表文章 19 篇,总引用 1000 多次。最近 5 年内以第一作者或通讯作者发表的研究成果如下:

研究成果 1: 首次阐明 mTORC2 / Akt 通路及线粒体生成调控记忆性 CD8 T 细胞分化及抗肿瘤免疫新机制

CD8 T 细胞在抗肿瘤及感染免疫中发挥至关重要作用。临床上,过继转移的肿瘤抗原特异性 CD8 T 细胞的长期存活及记忆特性与病人的抗肿瘤效果正相关。与 naïve 或者效应 CD8 T 细胞相比,记忆性 CD8 T 细胞呈现非常特殊的代谢特征并受到严格的表观遗传学调控。抑制 mTORC1 通路增强记忆性 CD8 T 细胞分化,但 mTORC2 是否参与调控记忆性 CD8 T 细胞分化未见报道。我们首次阐明 mTORC2 缺失的 CD8 T 细胞,在抗原特异的李斯特菌感染后增殖及效应细胞因子分泌功能正常。有意思的是,mTORC2 缺失的 CD8 T 细胞呈现记忆性表面标志并更多的分化为记忆性 T 细胞,重要的是 mTORC2 缺失的性 CD8 T 细胞对抗原再刺激表现出更强的增殖及白细胞介素 2 分泌增加。我们发现,与对照 CD8 T 细胞中 Foxo1 的细胞质定位相比, mTORC2 缺失的 CD8 T 细胞中 Foxo1 在细胞核里,启动 Tcf1、Eomes、CD62L 及 CD127 等重要的记忆调控基因表达。通过 shRNA 干扰掉 mTORC2 缺失的 CD8 T 细胞中 Foxo1,增强的记忆形成及功能会被逆转。综上,我们首次阐明 mTORC2 通过调控 Akt/Foxo1 来控制记忆性 CD8 T 细胞分化的新机制(*Cell Rep.* 2016, 第一作者及共同通讯作者)。本人为文章第一作者和共同通讯作者,设计了全部相关试验并领导本研究的顺利进行,承担了文章的撰写和修改工作。审稿者高度肯定了该项研究的首创性,“This is an excellent and well-executed study using appropriate tools and techniques to define the role of mTORC2 on mediating key functional capacities of CD8 T cells as effectors and memory cells”。各位评审者高度肯定了这一新机制的发现在 CD8 T 细胞记忆机制研究方面的重要贡献,“These findings yield important insights into the molecular programming of CD8 T cell memory”及“The work performed by Zhang et al. significantly extends our understanding of molecular mechanisms of mTOR-mediated memory T cell formation”。



由于目前并没有非常特异的mTORC2的小分子抑制剂，我们通过使用高特异的抑制剂靶向mTORC2下游的Akt分支，能高效诱导CD8 T细胞获得记忆性表型并在转录及代谢水平进行重编程，在小鼠及人外周CD8 T细胞都得到验证。进一步研究发现，抑制mTORC2或其下游的Akt通路会诱导PGC-1 α 表达并伴随线粒体生成并更依赖于脂肪酸氧化提供能量；过继转移mTORC2缺陷的CD8 T细胞或者Akt通路抑制的CD8 T细胞会增强其抗肿瘤活性，这与其增强的体内长期存活及肿瘤局部趋化有关。有意思的是，过继转移mTORC2缺陷或者Akt通路抑制的CD8 T细胞可以与抗PD1抗体具有协同作用。过表达线粒体生成重要调控因子PGC-1 α 的CD8 T细胞可以更好地防御细菌感染，并具有更强的抗肿瘤效果。同样，过表达PGC-1 α 的CD8 T细胞与抗PD1抗体联合应用具有协同抗肿瘤作用。**部分研究工作待投递到 Cancer Immunology Research, 本人为最后通讯作者。**抑制Akt通路通过代谢及表观遗传学重编程来调控记忆性CD8 T细胞的形成及抗肿瘤能力，此部分工作在撰写中。并以通讯作者身份受邀撰写相关综述于 Trends in Molecular Medicine, 2018 (Feature Review, 第一作者及通讯作者)。

研究成果 2: iNKT 细胞发育及效应功能调控，及其在抗肿瘤免疫中作用

iNKT细胞是具有先天免疫特征的特殊T细胞亚群。与普通的T细胞识别MHC分子递呈的蛋白肽段不同，iNKT细胞识别MHC-I类似分子CD1d递呈的糖脂分子(比如 α GalCer)。iNKT细胞具有直接杀伤功能。此外，iNKT细胞的一个重要特征是活化后能快速分泌大量效应细胞因子并启动NK细胞活化，还通过与树突状细胞的相互作用，启动T细胞活化。所以，iNKT细胞对早期免疫反应走向有重要决定作用。我们构建了T细胞特异性Raptor小鼠，此小鼠T细胞及iNKT细胞缺失mTORC1信号通路。**我们首次阐明了mTORC1对iNKT细胞发育分化及效应功能是必须的，该工作发表在免疫学经典杂志J Immunol上(J Immunol, 2014, 第一作者)。**发表后受到Nature Rev Immunol, Immunity, PNAS等杂志广泛引用。此外，我们设计了靶向肿瘤抗原的单链抗体与CD1d的融合蛋白，该融合蛋白与 α GalCer孵育后经静脉注射给荷瘤小鼠，可以在肿瘤局部非常特异的启动iNKT细胞的活化，并引起NK细胞及CD8 T细胞的级联活化并有效控制肿瘤生长及转移。此部分工作发表J Immunother Cancer上，部分结果在整理过程中。并受邀发表相关综述于 Frontiers in immunology, 2017 (第一作者)。

研究成果 3: Wip1 及 mTOR 调控 Th9 细胞分化的分子机制

Th9 细胞为近年来新发现的一种 CD4 辅助性 T 细胞亚型，它能够产生并分泌大量 IL-9(白

介素 9)。研究发现 Th9 细胞在过敏性哮喘等疾病中发挥重要作用。我们发现，磷酸酶 Wip1 缺失小鼠 Naïve T 细胞在体外 Th9 细胞诱导体系下产生的 Th9 细胞的比例显著下降。Wip1KO 小鼠 CD4 T 细胞中 JNK 分子及其下游靶分子 c-Jun 分子的活性明显增强。同时，采用 JNK 分子抑制剂 SP600125 处理 Wip1KO 小鼠的 CD4 T 细胞，能够回复 Wip1KO Th9 细胞比例降低的现象。进一步实验证明 JNK 分子下游的靶分子 c-Jun 可以直接结合于 IL-9 基因启动子区并抑制基因的转录活性。因此，Wip1 通过调控 JNK-c-Jun/c-Fos 分子通路控制 CD4 T 细胞中 IL-9 表达。在 OVA 诱导的过敏性哮喘模型中，使用 Wip1 抑制剂 CCT007093 能够减轻 WT 小鼠的患病程度。过继转移 Wip1KO CD4 T 细胞的 RAG2^{-/-}小鼠的患病程度明显低于接受 WT CD4 T 细胞的 RAG2^{-/-}小鼠。说明磷酸酶 Wip1 在 CD4 T 细胞的缺失导致了其分化为 Th9 细胞的比例减少，从而使 Wip1KO 小鼠对 OVA 诱导的过敏性哮喘具有抵抗性。因此，磷酸酶 Wip1 在 Th9 细胞的发育分化以及 Th9 细胞参与的 OVA 诱导的过敏性哮喘起到重要的作用 (*J Allergy Clin Immun*, 2017, 共同第一作者)。同样，我们发现 mTORC2 缺失的 Naïve CD4 T 细胞向 Th9 分化受阻 (*Allergy*, 2017)。mTORC2 KO 小鼠对 OVA 诱导的过敏性哮喘具有抵抗性 (*Allergy*, 2017, 共同第一作者)。

研究成果 4: 解析 TSC1 / mTOR 信号通路在 T 细胞及胸腺上皮细胞中的作用。

本人构建了 T 细胞特异性 TSC1 敲除小鼠，证明 TSC1 对 naïve CD8 T 细胞的存活及稳态具有至关重要作用。进一步研究显示：TSC1 缺失的 naïve CD8T 细胞在 IL-7 刺激的情况下 p-Akt(S473)的水平下降，提示 mTORC2 活性下调。p-Akt(S473)的水平降低导致 TSC1 缺失的 naïve CD8 T 细胞 p-Foxo1/Foxo3a 的水平降低，上调促凋亡基因 Bim 的表达。综上，我们首次证明 TSC1 主要通过调控 mTORC2-Akt-FoxO-Bim 通路控制 naïve CD8 T 细胞的存活 (*PLoS ONE*. 2012, 第一作者)，此发现也被美国三个不同研究组验证并同时期发表。另外，TSC1 缺失的小鼠胸腺 nTregs 比例及细胞数增加，mTOR 的抑制剂雷帕霉素 (Rapamycin) 体内处理小鼠不仅不能回复，反而进一步增加 TSC1 敲除鼠 nTreg 升高的比例。而 T 细胞特异敲除 mTORC2 组成成分 Rictor 后，nTreg 比例和细胞数也有明显增加，而在 Akt 的抑制分子 PTEN 敲除鼠中，却无明显变化。综上，我们证明 TSC1 在调节 CD4+CD25+Foxp3+nTreg 发育中发挥重要作用，主要是通过 mTORC2 依赖的信号途径 (*FASEB J*. 2013, 共同第一作者)。这些研究对理解 TSC1 参与 T 细胞发育分化及稳态维持的分子调控机制具有重要理论意义。

胸腺是 T 细胞产生的场所。T 细胞的产生及成熟依赖于与胸腺上皮细胞 (thymic epithelial cells, TECs) 的相互作用。TECs 包括皮质上皮细胞 (cortical thymic epithelial cells, cTECs) 和髓质上皮细胞 (medullary thymic epithelial cells, mTECs)，分别位于胸腺的皮质区和髓质区。我们的研究发现雷帕霉素处理小鼠引起胸腺萎缩，mTECs 减少。重要的是，TECs 中 mTOR 的缺失引起小鼠患有严重的自身免疫性疾病，表现为外周器官中炎性细胞的浸润及自身反应性抗体的产生。我们发现，mTOR 缺失后胸腺明显变小，TECs 及 mTECs 明显减少，而且 MHC II^{high}、CD80⁺、CD40⁺及 Aire⁺的成熟 mTECs 大量减少，TECs 中自身限制性抗原 (TRAs) 的表达明显降低。TECs 发育缺陷后引起了胸腺细胞发育受阻滞，胸腺中 CD4SP、CD8SP、DP 及 DN 期的 T 细胞明显减少，胸腺细胞发育及 nTreg 发育受阻滞。最后，我们发现 mTOR 通过调控 β -catenin 调控 TECs 的增殖和分化。相关成果发表在 *Autophagy* 上 (*Autophagy*, 2017, 共同第一作者)。

主要论著目录:

(1. 论文作者、题目、期刊名称、年份、卷期、页、总引次数、他引次数、期刊影响因子; 2. 著作: 著者、书名、出版社、年份)

目录列表最后请注明论文总引次数、他引次数、期刊影响因子的查询截止时间和查询数据库。

1. Glenn R. Bantugl^{1†}, Marco G. Fischer^{1†}, Jasmine Grählert¹, Maria L. Balmer¹, Leyla Develioglul¹, Patrick M. Gubser¹, [Lianjun Zhang²](#), Ana Sofia Henriquesda Costa³, Ursula Sauder⁴, Anne-Valerie Burgener¹, Réka Belle¹, Sarah Dimeloe¹, Mike Recher⁵, Gideon Hönger¹, Michael N. Hall⁶, Pedro Romero², Christian Frezza³, Christoph Hess^{1*}
Mitochondria–ER contact sites are immunometabolic hubs that orchestrate the rapid recall response of memory CD8⁺ T cells. Immunity, 2018, in press. IF=22.928
2. [Zhang L.*](#), Romero P*. **Metabolic control of CD8⁺ T cell fate decisions and anti-tumor immunity. (Feature review) Trends Mol Med. 2018 Jan;24(1):30-48 *Corresponding author IF=10.732**
3. Lopez-Mejia IC, Lagarrigue S, Giralt A, Martinez-Carreres L, Zanou N, Denechaud PD, Castillo-Armengol J, Chavey C, Orpinell M, Delacuisine B, Nasrallah A, Collodet C, [Zhang L](#), Viollet B, Hardie DG, Fajas L. **CDK4 phosphorylates AMPK α 2 to inhibit its activity and repress fatty acid oxidation. Molecular Cell, 2017 Oct 19;68(2):336-349.e6. IF=14.714**
4. [Zhang L](#), Alena Donda*. **aGalCer/CD1d-antibody fusion proteins redirect iNKT cell immunity to solid tumors and promote prolonged therapeutic responses. Front Immunol. 2017 Nov 1;8:1417_.*Corresponding author IF=6.429**
5. Lai Q, Giralt A, Le May C, [Zhang L](#), Cariou B, Denechaud PD, Fajas L. **E2F1 inhibits circulating cholesterol clearance by regulating PCSK9 expression in the liver. JCI Insight. 2017;2(10):e89729#**
6. Jandus C, Usatorre AM, Viganò S, [Zhang L](#), Romero P. **The Vast Universe of T Cell Diversity: Subsets of Memory Cells and Their Differentiation. Methods Mol Biol. 2017;1514:1-17.**
7. Chen H^{1,#}, [Zhang L](#)^{1,#}, Wang P¹, Su H¹, Wang W², Chu Z¹, Zhang L^{3,4,5}, Zhang X², Zhao Y¹. **mTORC2 controls Th9 differentiation and airway inflammation. Allergy 2017 Mar 8. doi: 10.1111/all.13152_# Co-first author. IF=7.361**
8. Wang P[#], Su H[#], [Zhang L](#)[#], Chen H, Hu X, Yang F, Lv J, Zhang L, Zhao Y. **Phosphatase Wip1 controls the development 1 of Th9 cells and allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jul 18. pii: S0091-6749(17)31106-5_# Co-first author.**

IF=12.485

9. Liang Z[#], [Zhang L](#)[#], Su H[#], Luan R[#], Na N, Sun L, Zhao Y, Zhang X, Zhang Q, Li J, Zhang L, Zhao Y. **MTOR signaling is essential for the development of thymic epithelial cells and the induction of central immune tolerance.** Autophagy 2017 Nov 3:0. doi: [10.1080/15548627.2017.1376161](https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1376161) #Co-first author IF=11.958
10. [Zhang L](#)^{*}, Tschumi BO, Lopez-Mejia IC, Oberle SG, Meyer M, Samson G, Rüegg MA, Hall MN, Fajas L, Zehn D, Mach JP, Donda A, Romero P^{*}. **Mammalian target of rapamycin complex 2 controls CD8 T cell memory differentiation in a Foxo1-dependent manner.** Cell reports, 2016 Feb 9;14(5):1206-17; ^{*}Corresponding author IF=8.282 [Cited: 22](#)
11. Scholz G, Jandus C, [Zhang L](#), Grandclément C, Lopez-Mejia IC, Sonesson C, Delorenzi M, Fajas L, Held W, Dormond O, Romero P. **Modulation of mTOR signaling triggers the formation of stem cell-like memory T cells.** EBiomedicine, 2016 Jan 16;4:50-61 [Cited: 16](#)
12. Lagarrigue S, Lopez-Mejia IC, Denechaud PD, Escoté X, Castillo-Armengol J, Jimenez V, Chavey C, Giralt A, Lai Q, [Zhang L](#), Martinez-Carreres L, Delacuisine B, Annicotte JS, Blanchet E, Huré S, Abella A, Tinahones FJ, Vendrell J, Dubus P, Bosch F, Kahn CR, Fajas L. **CDK4 is an essential insulin effector in adipocytes.** J Clin Invest. 2016 Jan;126(1):335-48. IF=12.575 [Cited: 16](#)
13. Corgnac S[#], Perret R[#], [Zhang L](#), Mach JP, Romero P, Donda A. **iNKT/CD1d-antitumor immunotherapy significantly increases the efficacy of therapeutic CpG/peptide-based cancer vaccine.** J Immunother Cancer. 2014 Nov 18;2(1):39. (#Co-first author) [Cited: 7](#)
14. Zhu L[#], Yang T[#], Li L, Sun L, Hou Y, Hu X, [Zhang L](#), Tian H, Zhao Q, Peng J, Zhang H, Wang R, Yang Z, Zhang L, Zhao Y. **TSC1 controls macrophage polarization to prevent inflammatory disease.** Nat Commun. 2014 Sep 1;5:4696. doi: 10.1038/ncomms5696. IF=11.05 [Cited: 91](#)
15. [Zhang L](#), Tschumi BO, Corgnac S, Reuegg MA, Hall MN, Mach JP, Romero P, Donda A. **Mammalian target of rapamycin complex 1 orchestrates invariant NKT cell differentiation and effector function.** J Immunol. 2014 Aug 15;193(4):1759-65. IF=5.75 [Cited: 43](#)

16. Sun L, Li H, Luo H, [Zhang L](#), Hu X, Yang T, Sun C, Chen H, Zhang L, Zhao Y. **Phosphatase Wip1 is essential for the maturation and homeostasis of medullary thymic epithelial cells in mice.** J Immunol. 2013 Sep 15;191(6):3210-20. IF=5.75 [Cited: 13](#)
17. Chen H[#], [Zhang L](#)[#], Zhang H, Xiao Y, Shao L, Li H, Yin H, Wang R, Liu G, Corley D, Yang Z, Zhao Y. **Disruption of TSC1/2 signaling complex reveals a checkpoint governing thymic CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T-cell development in mice.** FASEB J. 2013 Oct;27(10):3979-90. (#Co-first author) IF=5.299 [Cited: 27](#)
18. Corgnac S, Perret R, Derré L, [Zhang L](#), Stirnemann K, Zauderer M, Speiser DE, Mach JP, Romero P, Donda A. **CD1d-antibody fusion proteins target iNKT cells to the tumor and trigger long-term therapeutic responses.** Cancer Immunol Immunother. 2013 Apr;62(4):747-60. IF=4.846 [Cited: 16](#)
19. [Zhang L](#), Zhang H, Li L, Xiao Y, Rao E, Miao Z, Chen H, Sun L, Li H, Liu G, Zhao Y*. **TSC1/2 signaling complex is essential for peripheral naïve CD8⁺ T cell survival and homeostasis in mice.** PLoS ONE 2012;7(2):e30592. IF=4.411 [Cited: 44](#)
20. Wu T, [Zhang L](#), Xu K, Sun C, Lei T, Peng J, Liu G, Wang R, Zhao Y. **Immunosuppressive drugs on inducing Ag-specific CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) Treg cells during immune response in vivo.** Transpl Immunol. 2012 Aug; 27(1):30-8. IF=1.317 [Cited: 35](#)
21. Zeng C, Shi X, Zhang B, Liu H, [Zhang L](#), Ding W, Zhao Y*. **The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications.** J Mol Med (Berl). 2012 Feb;90(2):175-86 IF=4.855 [Cited: 110](#)
22. Jin D, Duan K, [Zhang L](#), Peng J, Zhao Y*. **The effects of leflunomide on CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T regulatory cells in mice receiving allogeneic bone marrow transplantation.** Inflamm Res. 2012 Jan;61(1):53-60 IF=2.557 [Cited: 6](#)
23. Zhen Y, Sun L, Liu H, Duan K, Zeng C, [Zhang L](#), Jin D, Peng J, Ding W, Zhao Y*. **Alterations of peripheral CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T regulatory cells in mice with STZ-induced diabetes.** Cell Mol Immunol. 2012 Jan;9(1):75-85 IF=5.193 [Cited: 26](#)
24. Liu GW, [Zhang L](#), Zhao Y. **Modulation of immune responses through direct**

- activation of Toll-like receptors to T cells. Clinical and experimental immunology. 2010 May;160(2):168-75 IF=3.148 [Cited: 80](#)
25. Javeed A, Zhang B, Qu Y, Zhang A, Sun C, [Zhang L](#), Liu J, Zeng C, Zhao Y. **The significantly enhanced frequency of functional CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells in therapeutic dose aspirin-treated mice.** Transpl Immunol. 2009 Mar;20(4):253-60 IF=1.317 [Cited: 21](#)
26. Fang X, [Zhang L](#), Feng Y, Zhao Y, Dai J. **Immunotoxic effects of perfluorononanoic acid on BALB/c mice.** Toxicol Sci. 2008 Oct;105(2):312-21. IF=3.880 [Cited: 45](#)
27. Zhang B, Sun C, Qu Y, Zhang A, Liu J, [Zhang L](#), Niu Z, Zhao Y. **Deficiency of mouse CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in xenogeneic pig thymus-grafted nude mice suffering from autoimmune diseases.** Cell Mol Immunol. 2008 Oct;5(5):325-32. IF=5.193 [Cited: 11](#)
28. Yi H, Zhen Y, Zeng C, [Zhang L](#), Zhao Y. **Depleting anti-CD4 monoclonal antibody (GK1.5) treatment: influence on regulatory CD4+CD25+Foxp3+ T cells in mice.** Transplantation 2008 Apr 27;85(8):1167-1174. IF=3.690 [Cited: 21](#)
29. Jin D, [Zhang L](#), Zheng J, Zhao Y. **The inflammatory Th17 subset in immunity against self and non-self antigens.** Autoimmunity. 2008 Mar;41(2):154-62. IF=2.917 [Cited: 50](#)
30. Zhang A, Qu Y, Zhang B, [Zhang L](#), Zeng C, Peng J, Ji X, Hou M, Zhao Y. **The different effects of indirubin on effector and CD4+CD25+ regulatory T cells in mice: potential implication for the treatment of autoimmune diseases.** J Mol Med (Berl). 2007 Nov;85(11):1263-70. IF=4.855 [Cited: 26](#)
31. [Zhang L](#), Zhao Y. **The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4+CD25+T cells: multiple pathways on the road.** J Cell Physiol. 2007 Jun;211(3):590-7. IF=4.155 [Cited: 175](#)
32. [Zhang L](#), Sun L, Zhao Y. **Thymic epithelial progenitor cells and thymus regeneration: an update.** Cell Research. 2007 17: 50-55. IF=14.812 [Cited: 36](#)
33. Yi H, [Zhang L](#), Zhen Y, He X, Zhao Y. **Dendritic cells induced in the presence of GM-CSF and IL-5.** Cytokine 2007. 37(1):35-43 IF=2.94 [Cited: 12](#)
34. [Zhang L](#), Yi H, Xia X, Zhao Y. **Transforming growth factor-beta: an important role**

in CD4+CD25+ regulatory T cells and immune tolerance. Autoimmunity 2006; 39(4):

269. IF=2.917 [Cited: 78](#)

Manuscripts in preparation or submitted

35. [Lianjun Zhang](#)*, Nina Dumauthioz, Mathias Wenes, Isabel C. Lopez-Mejia, Alena Donda, Nicola Vannini, Ping-Chih Ho, Pedro Romero*. **Akt inhibition promotes CD8 memory T cell formation through metabolic and epigenetic reprogramming via histone methylation.** Manuscript in preparation. *Corresponding author
36. Nina Dumauthioz^{1,2}, Isabel Lopez-Mejia³, Amélie Cachot^{1,2}, Gueric Samson^{1,4}, Mathias Wenes^{1,2}, Benjamin Tschumi^{1,2}, Alena Donda^{1,2}, Lluis Fajas³, Nicola Vannini², Camilla Jandus^{1,2}, Ping-Chih Ho², Pedro Romero^{1,2,*} and [Lianjun Zhang](#)^{1,2,*} **Enforced mitochondrial biogenesis promotes CD8 T cell fitness and synergizes with checkpoint blockade to boost anti-tumor immunity.** Manuscript to be submitted to **Cancer Immunology Research**. *Corresponding author
37. Benjamin O. Tschumi, Nina Dumauthioz, Bastien Marti, [Lianjun Zhang](#), Jean-Pierre Mach, Pedro Romero and Alena Donda* **The Achilles' heel in CAR T cells: TCR engagement triggers their rapid activation induced cell death.** Submitted to **JCI**.

引用次数来自 google scholar, 截止到 2018 年 2 月份。

主持(参与)科研项目及申请专利:
(项目来源、项目名称、经费、个人在其中的作用)

申请及参与项目

1. Harnessing T cells for cancer immunotherapy: Modulation of the mTOR signaling pathway to fine tune CD8+ T cell differentiation. 2013-2016. 瑞士 MEDIC Foundation, 总经费 30 万瑞士法郎, 约合人民币 200 万元。 **主持**
2. Identification of mechanisms and pathways that impede protective effector T cell responses in chronic infections and tumors. 2012-2015 SNSF 瑞士自然科学基金 Sinergia 项目, 总经费 120 万瑞士法郎。 **参与**
3. Identify new molecular mechanisms and cellular precursors to augment T cell function in chronic infections and tumors. 2015-2018 SNSF 瑞士自然科学基金 Sinergia 项目, 总经费 148 万瑞士法郎。 **参与**
4. Molecular mechanisms underlying effector and memory T cell differentiation. 2012-2015 SNSF 瑞士自然科学基金, 总经费 40 万瑞士法郎。 **参与**
5. TSC1 在 T 细胞亚群发育及免疫调节中的作用及机制。国家自然科学基金面上项目, 46 万。2010-2012. **第二参与者**。
6. 胸腺上皮前体细胞表面标志的筛选鉴定及培养。中国科学院知识创新工程。20 万。2009-2010. **第二参与者**。

获科技奖情况:

(项目名称、奖项、获奖时间、本人在其中的作用及排名、获奖总人数)

获各类荣誉奖情况:

2002: Top Grade Award, Shandong Normal University

2004: Excellent Student Award, Shandong Normal University

2005: Excellent Student Award, Chinese Academy of Sciences

2006: Excellent Student Award, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences

2007: Liu YongLing Award, Chinese Academy of Sciences

2007 The 57th Nobel laureate meeting (Physiology and Medicine) at Lindau, Germany

2008: Excellent Student Award, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences

2009: Excellent Student Award, Chinese Academy of Sciences

2009: GUCAS-BHP Billiton Award, Chinese Academy of Sciences

2014, EMBO meeting on lymphocyte signaling, best poster prize, Italy.

受聘后拟开展研究工作的计划和思路（包括研究方向、内容和目标）：

主要研究方向和思路

近年来，免疫治疗在临床多种肿瘤类型中均取得重要进展。CD8 T 细胞作为免疫系统中最重要的一群杀伤性 T 细胞，在抗肿瘤免疫中发挥至关重要的作用。初始 CD8T 细胞经过抗原刺激，经历效应性 T 细胞及记忆性 T 细胞分化过程。与效应细胞比，记忆性 CD8 T 细胞具有几个显著特征：抗原重新刺激后快速扩增产生大量二级效应细胞；具有能量代谢上的优势，细胞内线粒体量增加，抗原刺激后能更有效利用糖酵解及氧化磷酸化，而且具有备用呼吸能力（*spare respiratory capacity*），这部分能量主要来源于脂肪酸氧化；与初始 CD8 T 细胞活化产生的初级效应细胞相比，记忆 T 细胞活化产生的次级效应细胞分泌更高水平的干扰素等细胞因子。临床上，过继转移的肿瘤抗原特异性 CD8T 细胞的长期存活及记忆特性与其抗肿瘤效果正相关。因此，深入理解 CD8 T 细胞记忆形成、代谢重编程的分子机制并研发高效诱导 CD8 T 细胞记忆形成的手段是重要的科学问题。我的研究目标是通过调控细胞内信号通路，代谢途径及表观遗传学来增强细胞杀伤性 CD8T 细胞记忆形成，代谢 *fitness* 以提高其抗肿瘤效果；还将利用代谢组学，蛋白组学及转录组学等手段，研究肿瘤浸润 CD8 T 细胞功能 / 代谢衰竭新的分子机制，并重点研究肿瘤微环境中的不同代谢产物对 CD8 T 细胞功能 / 代谢衰竭的调控，进一步通过靶向这些代谢途径 / 产物增强 CD8 T 细胞抗肿瘤的能力，同时增强 CD8 T 细胞抵抗抑制性肿瘤微环境的能力。这些研究将为临床上应用过继转移 T 细胞（包括 CAR-T）治疗肿瘤及开发治疗性疫苗提供重要依据，并发现新的肿瘤免疫治疗手段。具体研究方向如下：

1. [解析肿瘤浸润 T 细胞功能及代谢衰竭的机制](#)

实体瘤是一个葡萄糖相对缺乏的微环境，同时累积大量的糖酵解的中间产物。已有文章报道 *lactate* 可以抑制 CD8 T 细胞的效应功能，是肿瘤逃逸免疫系统监视的一种手段。我们前期研究发现，肿瘤微环境中富含各类脂肪酸，但只有极个别种类的脂肪酸对 CD8 T 细胞效应功能具有抑制作用。我们将利用多种临床及小鼠肿瘤模型，深入研究某特定脂肪酸调控 CD8 T 细胞功能及代谢衰竭的分子机制。我们还将利用各种代谢组学手段，在小鼠及临床肿瘤病人样本展开大规模代谢组学研究，期待发现抑制 CD8 T 细胞效应功能的关键代谢产物(脂肪酸，氨基酸等代谢产物)，并靶向这些代谢产物或关键途径提高机体免疫系统攻击肿瘤的能力。另外，肿瘤局部往往富集大量免疫抑制性的调节性 T 细胞或肿瘤相关巨噬细胞，这些免疫细胞会促进肿瘤进展。我们将考虑在代谢水平上使调节性 T 细胞或肿瘤相关巨噬细胞处于“饥饿”状态以抑制其免疫抑制性。

与外周淋巴组织及循环中的 CD8 T 细胞相比，肿瘤组织浸润的 CD8 T 细胞在功能及代谢途径上都呈现出衰竭状态(*T cell exhaustion*)，伴随着细胞表面共抑制分子的高表达，比如 PD1, Tim3, LAG3 等等。前期小鼠实验结果表明，与单独表达 PD1 或 Tim3 的细胞相比，同时高表达 PD1 及 Tim3 的 CD8 T 细胞的效应细胞因子分泌及杀伤功能基本丧失，提示不同共抑制分子的表达与 CD8 T 细胞的功能衰竭密切相关。考虑到肿瘤浸润 CD8 T 细胞的高度异质性，我们将利用单细胞 RNA 测序技术，对中国高发的肿瘤类型（肺癌，胃癌 等，利用动物模型及肿瘤病人样本）浸润 CD8 T 细胞（利用共抑制分子表达谱，分为双阳性，单阳性及双阴性，这些细胞呈现从高到低的功能衰竭）及外周血 CD8 T 细胞（功能正常）在单细胞水平进行高通量 RNA 及表观遗传学测序（利用全新手段，比 ATAC-Seq 更具优势）。本研究将解析病人肿瘤浸润 T 细胞功能衰竭的转录学及表观遗传学基础，加深我们对肿瘤浸润 CD8 T 细胞功能衰竭机制的理解，希望发现新的靶点并逆转功能衰竭 CD8 T 细胞的功能，增强其抗肿瘤效果。

2. 靶向细胞内信号/ 代谢通路及表观遗传学调控记忆性 CD8 T 细胞分化及效应功能

葡萄糖在细胞内产生能量的方式主要有糖酵解及线粒体氧化磷酸化两种。丙酮酸是葡萄糖代谢环节中一个非常重要的中间产物，也是调控葡萄糖是否进入线粒体代谢的关键分子，决定其继续在细胞质中分解成乳酸或进入线粒体三羧酸循环。线粒体丙酮酸转运蛋白 (Mitochondrial Pyruvate Carrier, MPC) 负责把细胞质中的丙酮酸转运至线粒体，我们研究发现，MPC 的小分子抑制剂处理过的 CD8 T 细胞呈现记忆细胞特性并伴随线粒体氧化磷酸化及脂肪代谢的增强。重要的是，过继转移 MPC 抑制剂体外处理过的 CD8 T 细胞在体内存活能力增强并更好地抑制肿瘤的生长，提示阻断丙酮酸进入线粒体会诱导 CD8 T 细胞代谢重编程，并提高其效应功能，但其机制尚不明确。因此，我们将利用特异可监测 MPC 活性的感应器探针，检测 CD8 T 细胞不同活化状态下的 MPC 活性变化。同时，通过构建 T 细胞特异性的 MPC1 和 MPC2 敲除小鼠，研究 MPC 如何调控 CD8 T 细胞分化与功能，并探索其在肿瘤免疫中的作用并阐明细胞分子机制。我们还将通过代谢组学阐明 MPC 缺失的 CD8 T 细胞的能量来源(氨基酸如谷氨酸或脂肪酸?)及表观遗传学改变。

记忆性 CD8 T 细胞在代谢及表观遗传学层次受到更严格的调控。前期研究发现，细胞内 NAD^+ 下降是引起细胞及动物衰老的重要原因，给线虫或小鼠补充 NAD^+ 的前体化合物能在动物整体水平延长他们的寿命。Sirtuin1, 3 和 5 分别位于细胞质及线粒体上，是 NAD^+ 依赖的蛋白去乙酰化酶，在干细胞及肌肉组织中调控细胞代谢及表观遗传学，**但 NAD^+ / Sirtuin1, 3, 5 通路在 CD8 T 细胞中的作用未知。**我的前期研究发现：与效应性 CD8 T 细胞相比，记忆性 CD8 T 细胞内呈现更高水平 NAD^+ 。CD8 T 细胞活化过程中补充 NAD^+ 前体 (Nicotinamide Riboside, NR) 能促进记忆性表型形成，处理后的细胞呈现更高的氧化磷酸化等记忆性细胞代谢特征。就机制而言，CD8 T 细胞命运是通过 NR 调控线粒体自噬来实现的。因此，我们构建了 CD8 T 细胞特异性 Sirtuin1, 3 或 5 单敲除及双敲除小鼠模型，研究以下重要的科学问题：① Sirtuin1, 3 或 5 是如何调控 CD8 T 细胞线粒体的代谢及表观遗传学改变？② 这些改变又是如何影响 CD8 T 细胞的记忆形成及效应功能的？**研究 NAD^+ /Sirtuin 通路调控 CD8 T 细胞分化的代谢及表观遗传学基础**

工作目标和预期贡献：

在科研上，申请者拟在 T 细胞功能及代谢，表观遗传学调控机制方面开展原创性研究。具体工作目标如下：(1) 1 年内建立能够开展分子生物学、免疫学和小鼠动物模型的研究平台。前期工作主要集中购置实验室仪器和试剂、搭建实验平台和安置实验动物。(2) 2~3 年内争取开展 3~4 项主体研究，完成表型确认、建立工作假说并进行初步机制研究，(3) 4~5 年内完成 2~3 项研究课题，研究成果以论文的形式在国际一流的免疫学或代谢学或转化医学杂志上发表。(4) 构建新的疾病模型或遗传学工具，为下一阶段创新课题的开展打下基础。

同时，申请者将积极配合所属学科的研究生教学，在研究生日常的训练中，不断渗透科研的主动性和创新性理念。参与和发起各种学术活动，促进友好的交流合作和良好的科研氛围。