

活性氧在T淋巴细胞中的作用

高玮 易静*

(上海交通大学医学院, 生化与分子细胞生物学系, 上海 200025)

摘要 长期以来, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)被认为是有害的代谢产物, 能够损伤细胞蛋白、脂质和核酸。同时, ROS也被称为吞噬细胞的武器, 能够抵抗病原体入侵宿主。然而, 近年来的研究表明, ROS作为信号分子在细胞、组织和器官的许多信号传递途径中都具有重要作用。T淋巴细胞是免疫系统的核心组成部分, ROS能够通过调节T细胞的增殖、分化、凋亡以及功能的调节, 在机体的免疫系统中起到重要的作用, 参与机体固有和适应性免疫的构建, 维护机体内环境稳态。

关键词 活性氧; 淋巴细胞; T细胞

Role of Reactive Oxygen Species in T Lymphocytes

Gao Wei, Yi Jing*

(Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract For a long time, reactive oxygen species (ROS) have been considered as a harmful metabolite that can damage cellular proteins, lipids and nucleic acids. At the same time, ROS are also known as a phagocytic weapon that resists the invasion of pathogens into the host. However, recent studies have shown that ROS, as signal molecules, play an important role in many signaling pathways in cells, tissues and organs. T lymphocytes are the core components of the immune system. ROS can participate in the construction of innate and specific immunity and the homeostasis in the body through the regulation of proliferation, differentiation, apoptosis and function of T cells.

Keywords reactive oxygen species; lymphocytes; T cell

活性氧(reactive oxygen species, ROS)广泛指代氧来源的自由基和非自由基, 包含了超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基(OH^{\cdot})、臭氧(O_3)和单线态氧(1O_2)^[1-2]。由于它们含有不成对的电子, 因而具有很高的化学反应活性。

在机体内, ROS的主要来源之一是线粒体内膜的呼吸链底物端^[3-5]。在线粒体中的电子传递链复合物将电子传递给 O_2 的过程中, 有一部分 O_2 被还原, 形成 $O_2^{\cdot-}$ 或 H_2O_2 。其中, 最为重要的是 $O_2^{\cdot-}$, 它是大部分的ROS的前体^[3], 主要由线粒体内膜呼吸链中的蛋白酶复合体I、III产生^[2, 5-6]。这部分作为代谢副产物的ROS长期被当作损伤生物大分子的毒性分子, 但近年来被认为在较低水平时作为一类信号小分子具有

生理作用^[7-8]。另一个ROS的重要来源是NADPH氧化酶, 其催化亚基被称为NADPH氧化酶2(NADPH oxidase 2, NOX2/gp91^{phox}), 能够在细胞质膜上表达。在不同的组织中已经鉴定了6种NOX-2的同源物: NOX1、NOX3、NOX4、NOX5、DUOX1和DUOX2, 统称为NOX家族蛋白。这些酶能通过质膜传递电子产生ROS, 可以大量存在于吞噬细胞, 也在其他各种组织细胞中以较低水平普遍存在^[9], 参与很多膜受体下游信号激活^[10-11]。

对于免疫细胞而言, ROS能在吞噬细胞的吞噬活动中大量产生, 用来杀灭病原菌和激活炎症信号, 这对此类白细胞功能来说是必需的, 但是ROS在T淋巴细胞中是否有重要功能一直不清楚。近年在这方

收稿日期: 2018-04-26

接受日期: 2018-07-05

*通讯作者。Tel: 021-63846590-776565, E-mail: yijing@shsmu.edu.cn

Received: April 26, 2018

Accepted: July 5, 2018

*Corresponding author. Tel: +86-21-63846590-776565, E-mail: yijing@shsmu.edu.cn

网络出版时间: 2018-09-27 11:02:21

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180927.1102.002.html>

面取得较大的研究进展。本文对此进行综述,以提供对ROS这类信号小分子对T淋巴细胞分化成熟、激活、迁移、代谢和死亡广泛影响的概况。

1 ROS与T细胞发育

T细胞的主要功能是介导细胞免疫、调节机体的免疫应答。为了实现这一功能, T细胞需要在机体内经历不同发育阶段, 而ROS则紧密地参与了这一过程。

1.1 ROS与T细胞的激活

T细胞的激活是指未致敏T细胞在识别抗原之后会出现一系列形态、结构、功能的改变。在T细胞激活的过程中, 相关的转录因子, 包括NFAT(nuclear factor of activated T cells)、NF- κ B(nuclear factor- κ B)和AP-1(activator protein-1, AP-1)都依赖ROS的激活^[6,12]。细胞因子白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)等基因的表达同样需要ROS的作用^[13-16]。激活过程中的ROS主要是来源于NOX2和线粒体的呼吸链。其中, 线粒体来源的ROS(mROS)对T细胞的激活不可或缺, mROS源自线粒体复合物I、II和III, 它能够激活NFAT、NF- κ B和AP-1, 影响IL-2、IL-4的分泌, 从而影响T细胞后续的增殖、分化^[12,17-18]。对于NADPH来源的ROS的作用, 则存在争议。2014年, Belikov等^[19]的研究认为, NOX来源的ROS对T细胞的激活并非必需的。在实验中, 他们利用抗氧化剂抑制人和小鼠原始T细胞中NOX2来源的超氧化物的产生, 但是T细胞的活化、增殖和细胞因子的分泌并没有受到影响。同时, 在NOX2-缺陷小鼠(gp91^{phox-})的T细胞中, 虽然缺乏超氧化物的生成, 但并没有影响T细胞的激活和增殖。2016年, Padgett等^[20]的研究表明, NOX来源的ROS是T细胞激活的第三信号, 他们利用OT-II.Ncf1^{m/m}小鼠, 一种缺乏NOX来源ROS的小鼠, 发现OT-II.Ncf1^{m/m} CD4 T细胞的Th1细胞反应严重降低, 同时白介素-12受体(interleukin-12 receptor, IL-12R)和炎症因子配体的表达明显减少, 而在加入了外源性超氧化物后, γ 干扰素(interferon-gamma, IFN- γ)和IL-12R的合成得以恢复。

在T细胞激活过程中, 不同种类的ROS的作用是不同的, 既往研究表明, T细胞受体(T cell receptor, TCR)的激活能够诱导H₂O₂和O₂⁻的快速(15分钟内)产生, 而H₂O₂和O₂⁻分别调节不同的信号传导途径:

H₂O₂主要是调节细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路; 而人凋亡相关因子配体(Fas ligand, FasL/CD95L)启动则需要O₂⁻的产生^[15]。

1.2 ROS与T细胞的死亡

研究表明, T细胞的凋亡和坏死与ROS有着密切关系^[21]。在T细胞活化诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)中有不同来源的ROS的参与。首先, TCR的激活促进双氧化酶-1(Duox-1)产生H₂O₂, H₂O₂又能进一步增强TCR激活信号的传递。其次, TCR的激活促进线粒体的产生O₂⁻, O₂⁻能够增强T细胞的FasL的表达, 促成了AICD的发生。最终, Fas-FasL的结合能促进NOX2产生H₂O₂, H₂O₂进而激活蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路, 抑制MEK信号通路, 抑制细胞AICD, 起到负反馈调节的作用^[21]。

铁死亡(Ferroptosis)是近年才发现的一种新的程序性细胞坏死形式, 是一种由铁参与的、过氧化反应驱动的细胞死亡^[22]。这一死亡过程的标志是细胞质和脂质活性氧增多、线粒体变小以及线粒体膜密度增大^[22], 其与肿瘤、肾功能衰竭、中风和心血管疾病中的缺血性损伤都有关系, 此外也在神经退行性疾病和糖尿病并发症中起核心作用^[23]。T细胞中铁死亡同样存在, 2015年, Matsushita等^[24]利用T细胞谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, Gpx4)特异性缺陷小鼠(T ^{Δ Gpx4/ Δ Gpx4})的CD4⁺和CD8⁺ T细胞来进行培养, 在培养过程中, T细胞膜磷脂出现过氧化, 导致细胞的大量死亡, 而通过添加铁死亡的特异性抑制剂Ferrostatin-1, 死亡现象得以解除。而Gpx4正是体细胞内重要的ROS清除机制, 这一研究表明, T细胞内GSH抗氧化系统的失活造成细胞膜毒性磷脂ROS(L-ROS)的积累, 最终促成了铁死亡的发生^[24]。

1.3 ROS与T细胞的分化

T细胞的分化是指: 胸腺中的CD4⁺/CD8⁺ T细胞进入到外周免疫器官以后, 被抗原与II类分子形成的复合物激活, 成为辅助性T细胞(Th); CD8⁺ T细胞激活形成细胞毒T细胞(CTL)。其中Th细胞还需要进一步的成熟和分化, 至少可以分为四个亚群: Th1、Th2、Th17和Th17, 而在这一过程中有ROS的参与。研究表明, 环境中高浓度的ROS有利于IL-2、IL-4的生成, 促进向Th2的分化, 延长Th2介导的免

疫反应^[12,25]。而与之相对应的低浓度的ROS, 则促进Th1、Th17分化, 2016年, Abimannan等^[26]研究了促氧化剂白花丹素(plumbagin, PB)和H₂O₂产生的氧化应激对小鼠Th1、Th17和RA患者Th17细胞功能的影响, 发现: PB和H₂O₂通过减少小鼠Th17的TFs、ROR γ t和Th1的T-bet的表达, 抑制了Th17的IL-17A和Th1的IFN- γ 表达; PB通过增强ERK1/2的氧化磷酸化, 增加Th1、Th17的IL-4的表达; PB抑制了来自RA患者Th17细胞的IL-17A和Th1的IFN- γ 的表达, 同时也能够抑制炎症因子TNF- α 、IL-6的表达。而PB上述的这些作用, 可以通过抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸逆转, 说明这一系列变化的核心是ROS, 其产生的氧化应激能够调节Th细胞分化过程中的特定细胞因子的分泌。2017年, Fu等^[27]同样发现, 通过抗氧化剂诱导Th17的分化, 进一步说明ROS在T细胞分化中的作用。

2017年, Kim等^[28]首次揭示了ROS与NKT细胞功能分化的作用机制, 其研究结果显示, 胸腺中NKT细胞的ROS水平与CD4⁺/CD8⁺ T细胞相似, 而迁移到外周肝脾中的NKT细胞的ROS水平显著增加, 并且其ROS主要源自NADPH氧化酶而非线粒体。同时, ROS在调节NKT细胞的炎症功能中起重要作用, ROS水平高的NKT细胞中NKT1和NKT17细胞的比例更高, NKT2细胞的比例更低; 采用抗氧化剂处理的NKT细胞中, IFN- γ ⁺和IL-17⁺细胞的比例降低。这些变化是由早幼粒细胞白血病锌指蛋白(promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF)调节的, PLZF能够通过影响葡萄糖、脂质的代谢和抗氧化等途径来影响NKT细胞中ROS的水平, 进而调节其分化及功能。

1.4 ROS与T细胞的迁移

T细胞迁移是一个与T细胞分化状态相协调的过程。它是指在胸腺发育成熟的未致敏T细胞通过迁移至外周淋巴组织, 使得T细胞接触抗原的机会最大化, 有利于T细胞的激活^[29]。在T细胞的迁移过程中, 也有ROS的参与, 有研究表明, 小鼠T淋巴细胞要实现向趋化因子12(C-X-C motif chemokine 12, CXCL12)的有效迁移, 必须通过水通道蛋白-3摄取H₂O₂, 表明ROS参与到了适应性免疫细胞的迁移中^[30]。2017年, Ball等^[31]进一步发现, H₂O₂能够激活双向的信号通路, 有选择性地抑制T细胞的迁移作用: H₂O₂通过减少细胞表面趋化因子受体3(C-X-C chemokine

receptor 3, CXCR3)抑制肌醇5'磷酸酶(SH2 domain containing inositol 5'-phosphatase, SHIP-1)的激活, 从而抑制了T细胞向趋化因子CXCL11的迁移, 但是同时H₂O₂并不影响T细胞向CXCL10和CXCL12的迁移。这一研究进一步阐释了ROS在T细胞迁移中的机制和作用。

1.5 ROS与T细胞的代谢重编

代谢重编(metabolic reprogramming)是伴随T细胞分化过程的一种现象, 主要指T细胞通过重新编程自身代谢方式, 即从脂肪酸氧化转变为有氧糖酵解、磷酸戊糖途径和谷氨酰胺代谢^[32], 以适应细胞不断变化的内外条件, 并且细胞代谢的任何改变都深刻地影响细胞的表型、功能、增殖和活力^[33]。这一过程与ROS的参与相关。2017年, Mak等^[34]的研究表明, GSH通过调节T细胞中的ROS依赖的信号通路从而参与代谢重编。GSH通过缓冲ROS, 降低细胞内ROS的浓度, 有利于mTOR(mammalian target of rapamycin)、NFAT的活动, 进而促进核内原癌基因(Myc)的表达。Myc是调控代谢重编的重要转录因子, 所以说较低浓度的ROS有利于T细胞的代谢重编。代谢重编能满足分化过程中不同T细胞亚群对于能量的需求, 增强T细胞的功能, 这也为某些疾病的临床治疗提供了一种新的思路。通过对代谢重编的调控, 就能调控T细胞的应答及效率。在肿瘤的免疫治疗中, 可以增强T细胞的功能, 从而杀死肿瘤细胞^[35]。

1.6 T细胞中的ROS调节机制

为了维持细胞内的氧化还原平衡, 在细胞中普遍存在多种抗氧化机制^[36]。研究发现, 在T细胞中, 核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)抗氧化蛋白能够通过抑制T细胞激活标志物CD25、CD49、CD69的表达, 并刺激Th1和CD8⁺ T细胞产生INF- γ , 从而抑制T细胞的激活^[37-39]。同时, Nrf2蛋白的表达会抑制Th17的分化^[40], 促进Treg的分化^[41]。在T细胞中, 除了传统的抗氧化机制, 也有针对ROS生成的调控机制。2016年, Zhang等^[42]研究发现, miR-23a通过调节细胞内ROS的平衡, 抑制了早期T细胞活化期间的凋亡, 其主要机制是miR-23a通过肽基脯氨酸异构酶F(peptidylprolyl isomerase F, PPIF)调控线粒体膜的渗透性, 从而控制了T细胞内ROS的水平, 避免了T细胞活化后的凋亡。

2 ROS与T细胞相关疾病

在生理条件下,细胞内的ROS和抗氧化机制之间保持着平衡,这是T细胞正常生存和功能所必需的,当这种平衡被打破,就有可能导致各种病理过程。

2.1 骨髓增生异常综合征

2017年,Chen等^[43]研究了ROS对铁超载的骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)病人的T细胞的影响,结果发现,在铁超载的MDS病人外周血中,CD3+ T细胞的Th1/Th2和Tc1/Tc2的比例都出现下降;Treg细胞和CD4/CD8 T细胞的比例则出现升高。原因是铁超载导致了T细胞内的ROS水平的升高,诱导凋亡,从而使得T细胞的数量尤其是CD8+ T细胞的数量减少。

2.2 类风湿性关节炎

在许多慢性炎症性疾病中,ROS对T细胞的作用更为显著。在类风湿性关节炎中,患者的关节有大量激活的T细胞,其原因在于患者的*Ncf1*(neutrophil cytosolic factor 1)基因发生突变,*Ncf1*的表达产物是NOX的重要亚基,能够利用NADPH作为电子的供体,催化氧气转化为超氧化物,发生呼吸爆发。*Ncf1*基因的突变使得产生呼吸爆发的能力下降,T细胞表面的ROS减少,从而增加其表面还原巯基(-SH)的数量^[44],破坏原有的氧化还原平衡,使得T细胞过度激活。同时T细胞呈现低反应性,即TCR对各种增殖、凋亡信号敏感性降低,从而使其能够停留在关节中,协助巨噬细胞破坏关节,使得免疫反应状态得以持续^[45-46]。2016年,Zhen等^[47]的研究从代谢的角度发现,类风湿性关节炎患者的T细胞中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的表达上调,细胞代谢倾向于磷酸戊糖途径,造成NADPH的积累和ROS的大量消耗,细胞内氧化还原失衡,最终导致T细胞向Th1和Th17分化增殖。

2.3 糖尿病

2016年,Gajovic等^[48]发现,糖尿病引起的高血糖能够造成NKT细胞线粒体功能的失调,增强氧化应激和ROS的产生,从而诱导NKT细胞的功能表型转换为2型(产生IL-4和IL-5的NKT)和调节性表型(产生转化生长因子- β 的NKT)。这些发现也与临床中糖尿病患者更容易感染和罹患肿瘤的情况相符。

2.4 神经退行性疾病

神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森

病、多发性硬化)的特征是存在神经系统的慢性氧化应激状态和炎症反应失调^[49]。2018年,Solleiro-Villavicencio等^[50]发现,氧化应激造成神经系统炎症的关键环节是ROS影响了神经系统中CD4+ T细胞亚群的数量。一方面,氧化应激使得Th1、Th17的数量增加,促进了神经系统的炎症反应的发生;另一方面,氧化应激抑制了Treg和Th2的生成,进一步加剧了炎症反应,最终造成神经系统的退行性改变。

2.5 非酒精性脂肪性肝病

2016年,Ma等^[51]发现,在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中,有大量亚油酸(C18:2)在肝脏中的累积,与其他脂肪酸不同的是,C18:2在线粒体内的 β 氧化能选择性地损害CD4+ T细胞的电子传递链,导致ROS的释放,最终造成肝内CD4+ T细胞的凋亡,而不影响CD8+ T细胞。同时,通过应用过氧化氢酶和N-乙酰半胱氨酸来阻断ROS的生成,能逆转CD4+ T细胞减少的趋势,延缓NAFLD相关肝细胞癌的发生。这也进一步证实ROS与T细胞在NAFLD发病中的作用。

2018年,Zachary等^[52]进一步阐释了C18:2对CD4+ T细胞的作用机制。C18:2能够通过CD4+ T细胞内的过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)上调线粒体内肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT)的表达,CPT主要负责将胞质中的长链脂肪酸转运进线粒体以供 β 氧化,其表达上调会导致ROS的大量生成,最终引起CD4+ T细胞的凋亡。

2.6 ROS与肿瘤

尽管肿瘤的发生并不仅仅是T细胞介导的,但T细胞在抗肿瘤免疫中起关键作用。因为肿瘤细胞分泌的大量ROS是免疫抑制性的,所以T细胞的抗氧化水平对于维持其在肿瘤氧化微环境中的抗肿瘤功能至关重要。

2015年,Kesarwani等^[53]发现,相比于普通的效应记忆T细胞,胞质内GSH含量更高、表面还原巯基(-SH)数量更多,抗氧化能力更强的中枢记忆T细胞(CD62L^{hi})在高度免疫抑制的肿瘤微环境中拥有更好的抗肿瘤效果。2016年,Scheffel等^[54]也发现,对于进行过继细胞转移(adoptive cell transfer, ACT)治疗的肿瘤患者,采用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸预先处理回输的T细胞,能够有效降低T细胞在其体内AICD的发生,提高抗肿瘤效果的持久性。2017年,

Maj等^[55]揭示了在肿瘤微环境中氧化应激与Treg肿瘤免疫抑制作用之间的关系, 该研究显示, 肿瘤微环境中的氧化应激会造成Treg的凋亡, 凋亡的Treg能够释放大量ATP。通常ATP是有益于机体功能的, 但在濒死状态下的Treg细胞却能通过CD39和CD73快速将ATP转换成了腺苷, 这些腺苷是T细胞特异性的, 能与其表面的A_{2A}受体结合, 影响T细胞抗肿瘤的功能。

3 结语与展望

对T细胞而言, 既往的研究已充分揭示了ROS在激活、迁移、分化、代谢、死亡等重要环节中的作用机制, 这些机制原理主要还是集中在ROS的氧化性质和细胞中普遍存在的信号通路, 但是对于ROS与T细胞之间特异性机理和作用还有待深入地研究。T细胞相关疾病方面的研究揭示了病理条件下ROS与免疫系统之间的联系, 这也可能为临床疾病的诊治提供新的思路和新的方法。值得注意的是, 如上所述, ROS对于T细胞生理和病理活动的影响效应依赖于ROS水平的微妙变化, 这也给干预策略带来复杂性。

参考文献 (References)

- Nathan C, Ding A. SnapShot: reactive oxygen intermediates (ROI). *Cell* 2010; 140(6): 951-51.
- Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(6): 749-62.
- Addabbo F, Montagnani M, Goligorsky MiS. Mitochondria and reactive oxygen species. *Hypertension* 2009; 53(6): 885-92.
- Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 909-50.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552(Pt 2): 335-44.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82(1): 47-95.
- Tormos KV, Anso E, Hamanaka RB, Eisenbart J, Joseph J, Kalyanaraman B, *et al.* Mitochondrial complex III ROS regulate adipocyte differentiation. *Cell Metab* 2011; 14(4): 537-44.
- Byun HO, Kim HY, Lim JJ, Seo YH, Yoon G. Mitochondrial dysfunction by complex II inhibition delays overall cell cycle progression via reactive oxygen species production. *J Cell Biochem* 2008; 104(5): 1747-59.
- Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases. *J Leukoc Biol* 2004; 76(4): 760-81.
- Li Q, Harraz MM, Zhou W, Zhang LN, Ding W, Zhang Y, *et al.* Nox2 and Rac1 regulate H₂O₂-dependent recruitment of TRAF6 to endosomal interleukin-1 receptor complexes. *Mol Cell Biol* 2006; 26(1): 140-54.
- Tickner J, Fan LM, Du J, Meijles D, Li JM. Nox2-derived ROS in PPAR γ signaling and cell-cycle progression of lung alveolar epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(3): 763-72.
- Kaminski MM, Sauer SW, Klemke CD, Süß D, Okun JG, Krammer PH, *et al.* Mitochondrial reactive oxygen species control T cell activation by regulating IL-2 and IL-4 expression: mechanism of ciprofloxacin-mediated immunosuppression. *J Immunol* 2010; 184(9): 4827-41.
- Kiessling MK, Linke B, Brechmann M, Süß D, Krammer PH, Gülow K. Inhibition of NF- κ B induces a switch from CD95L-dependent to CD95L-independent and JNK-mediated apoptosis in T cells. *FEBS Lett* 2010; 584(22): 4679-88.
- Kaminski M, Kiessling M, Süß D, Krammer PH, Gülow K. Novel role for mitochondria: protein kinase C θ -dependent oxidative signaling organelles in activation-induced T-cell death. *Mol Cell Biol* 2007; 27(10): 3625-39.
- Devadas S, Zaritskaya L, Rhee SG, Oberley L, Williams MS. Discrete generation of superoxide and hydrogen peroxide by T cell receptor stimulation: selective regulation of mitogen-activated protein kinase activation and fas ligand expression. *J Exp Med* 2002; 195(1): 59-70.
- Gülow K, Kaminski M, Darvas K, Süß D, Li-Weber M, Krammer PH. HIV-1 trans-activator of transcription substitutes for oxidative signaling in activation-induced T cell death. *J Immunol* 2005; 174(9): 5249-60.
- Kamiński MM, Sauer SW, Kamiński M, Opp S, Ruppert T, Grigaričius P, *et al.* T cell activation is driven by an ADP-dependent glucokinase linking enhanced glycolysis with mitochondrial reactive oxygen species generation. *Cell Rep* 2012; 2(5): 1300-15.
- Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell* 2012; 48(2): 158-67.
- Belikov AV, Schraven B, Simeoni L. TCR-triggered extracellular superoxide production is not required for T-cell activation. *Cell Commun Signal* 2014; 12(1): 1-10.
- Padgett LE, Tse HM. NADPH oxidase-derived superoxide provides a third signal for CD4 T cell effector responses. *J Immunol* 2016; 197(5): 1733-42.
- Belikov AV, Schraven B, Simeoni L. T cells and reactive oxygen species. *J Biomed Sci* 2015; 2(1): 85.
- Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060-72.
- Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 2017; 171(2): 273-85.
- Matsushita M, Freigang S, Schneider C, Conrad M, Bornkamm GW, Kopf M. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection. *J Exp Med* 2015; 212(4): 555-68.
- Frossi B, De Carli M, Piemonte M, Pucillo C. Oxidative microenvironment exerts an opposite regulatory effect on cytokine production by Th1 and Th2 cells. *Mol Immunol* 2008; 45(1): 58-64.
- Abimannan T, Peroumal D, Parida JR, Barik PK, Padhan P, Devadas S. Oxidative stress modulates the cytokine response of

- differentiated Th17 and Th1 cells. *Free Radic Biol Med* 2016; 99: 352-63.
- 27 Fu G, Xu Q, Qiu Y, Jin X, Xu T, Dong S, *et al.* Suppression of Th17 cell differentiation by misshapen/NIK-related kinase MINK1. *J Exp Med* 2017; 214(5): 1453-69.
- 28 Kim YH, Kumar A, Chang CH, Pyaram K. Reactive oxygen species regulate the inflammatory function of NKT cells through promyelocytic leukemia Zinc finger. *J Immunol* 2017; 199(10): 3478-87.
- 29 Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(5): 309-20.
- 30 Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, *et al.* Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3-mediated hydrogen peroxide uptake. *J Exp Med* 2012; 209(10): 1743-52.
- 31 Ball JA, Vlisidou I, Blunt MD, Wood W, Ward SG. Hydrogen peroxide triggers a dual signaling axis to selectively suppress activated human T lymphocyte migration. *J Immunol* 2017; 198(9): 3679-89.
- 32 Akatsuka H, Kuga S, Masuhara K, Davaadorj O, Okada C, Iida Y, *et al.* AMBRA1 is involved in T cell receptor-mediated metabolic reprogramming through an ATG7-independent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 491(4): 1098-104.
- 33 Fernández-Ramos AA, Poindessous V, Marchetti-Laurent C, Pallet N, Lorient MA. The effect of immunosuppressive molecules on T-cell metabolic reprogramming. *Biochimie* 2016; 127: 23-36.
- 34 Mak TW, Grusdat M, Duncan GS, Dostert C, Nonnenmacher Y, Cox M, *et al.* Glutathione primes T cell metabolism for inflammation. *Immunity* 2017; 46(6): 1089-90.
- 35 Sukumar M, Kishton RJ, Restifo NP. Metabolic reprogramming of anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2017; 46: 14-22.
- 36 Diebold L, Chandel NS. Mitochondrial ROS regulation of proliferating cells. *Free Radic Biol Med* 2016; 100: 86-93.
- 37 Turley AE, Zagorski JW, Rockwell CE. The Nrf2 activator tBHQ inhibits T cell activation of primary human CD4 T cells. *Cytokine* 2015; 71(2): 289-95.
- 38 Zagorski JW, Turley AE, Dover HE, VanDenBerg KR, Compton JR, Rockwell CE. The Nrf2 activator, tBHQ, differentially affects early events following stimulation of Jurkat cells. *Toxicol Sci* 2013; 136(1): 63-71.
- 39 Suzuki T, Murakami S, Biswal SS, Sakaguchi S, Harigae H, Yamamoto M, *et al.* Systemic activation of NRF2 alleviates lethal autoimmune inflammation in scurfy mice. *Mol Cell Biol* 2017; 37(15): e00063-17.
- 40 Zhao M, Chen H, Ding Q, Xu X, Yu B, Huang Z. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 deficiency exacerbates lupus nephritis in B6/lpr mice by regulating Th17 cell function. *Sci Rep* 2016; 6: 38619.
- 41 Noel S, Martina MN, Bandapalle S, Racusen LC, Potteti HR, Hamad AR, *et al.* T lymphocyte-specific activation of Nrf2 protects from AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(12): 2989-3000.
- 42 Zhang B, Liu SQ, Li C, Lykken E, Jiang S, Wong E, *et al.* MicroRNA-23a curbs necrosis during early T cell activation by enforcing intracellular reactive oxygen species equilibrium. *Immunity* 2016; 44(3): 568-81.
- 43 Chen J, Lu WY, Zhao MF, Cao XL, Jiang YY, Jin X, *et al.* Reactive oxygen species mediated T lymphocyte abnormalities in an iron-overloaded mouse model and iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2017; 96(7): 1085-95.
- 44 Gelderman KA, Hultqvist M, Holmberg J, Olofsson P, Holmdahl R. T cell surface redox levels determine T cell reactivity and arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(34): 12831-6.
- 45 Yang Z, Matteson EL, Goronzy JJ, Weyand CM. T-cell metabolism in autoimmune disease. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 29.
- 46 Gelderman KA, Hultqvist M, Olsson LM, Bauer K, Pizzolla A, Olofsson P, *et al.* Rheumatoid arthritis: the role of reactive oxygen species in disease development and therapeutic strategies. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9(10): 1541-67.
- 47 Yang Z, Shen Y, Oishi H, Matteson EL, Tian L, Goronzy JJ, *et al.* Restoring oxidant signaling suppresses proarthritis T cell effector functions in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016; 8(331): 331ra38.
- 48 Gajovic N, Jovanovic I, Ilic A, Jeremic N, Jakovljevic V, Arsenijevic N, *et al.* Diabetes mellitus directs nkt cells toward type 2 and regulatory phenotype. *Serbian J Exp Clin Res* 2016; 17(1): 35-41.
- 49 Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nut Rev* 2012; 70(5): 257-65.
- 50 Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4(+) T cells in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 114.
- 51 Ma C, Kesarwala AH, Eggert T, Medina-Echeverz J, Kleiner DE, Jin P, *et al.* NAFLD causes selective CD4+ T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Nature* 2016; 531(7593): 253-7.
- 52 Brown ZJ, Fu Q, Ma C, Kruhlik M, Zhang H, Luo J, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase gene upregulation by linoleic acid induces CD4(+) T cell apoptosis promoting HCC development. *Cell Death Dis* 2018; 9(6): 620.
- 53 Kesarwani P, Thyagarajan K, Chatterjee S, Palanisamy V, Mehrotra S. Anti-oxidant capacity and anti-tumor T cell function: a direct correlation. *Oncoimmunology* 2015; 4(1): e985942.
- 54 Scheffel MJ, Scurti G, Simms P, Garrett-Mayer E, Mehrotra S, Nishimura MI, *et al.* Efficacy of adoptive T cell therapy is improved by treatment with the antioxidant N-acetyl cysteine, which limits activation-induced T cell death. *Cancer Res* 2016; 76(20): 6006-16.
- 55 Maj T, Wang W, Crespo J, Zhang H, Wang W, Wei S, *et al.* Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor. *Nat Immunol* 2017; 18(12): 1332-41.