科学家开发出新一代高效、低毒的肿瘤限制性IL-15前体药物

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/15166.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

8月10日，*Cell Research*在线发表了中国科学院生物物理研究所研究员彭华与美国德克萨斯大学西南医学中心教授傅阳心合作完成的研究论文*Tumor-conditional IL-15 pro-cytokine reactivates anti-tumor immunity with limited toxicity*，该研究开发了新一代高效、低毒的肿瘤限制性IL-15前体药物。

目前，多数肿瘤免疫疗法聚焦于阻断免疫抑制信号或激活免疫刺激信号。然而，严重的治疗相关毒性和非肿瘤靶向分布导致的肿瘤控制不佳等问题限制了免疫治疗的临床应用。IL-2是一种可扩增T细胞和NK细胞的多效细胞因子。IL-2同时可以激活免疫抑制性调节T细胞（Regulatory T cells，Treg）、诱导效应T细胞死亡（Activation induced cell death，AICD）、刺激血管内皮细胞，产生严重的毒副作用，因而未被应用于临床。IL-15相较于IL-2在肿瘤治疗方面具有以下优势：IL-15可以避免活化诱导的细胞死亡，诱导较长寿命的记忆性T细胞的产生和稳态增殖；IL-15不会扩增Treg细胞；IL-15未作用于血管内皮细胞而引起系统性毒副作用。因此，IL-15是目前颇具潜力的肿瘤免疫治疗细胞因子。然而，IL-15受体在外周组织广泛表达，IL-15注射给药会引起毒副作用，限制了肿瘤治疗效果。基于IL-15的免疫调节活性，科研人员首次设计出一种高效、低毒的抗肿瘤前体药物——pro-IL-15。研究人员将IL-15R β 的胞外域通过金属基质蛋白酶-14（该酶在肿瘤组织特异性高表达，在正常组织表达较低）的底物多肽连接到IL-15的N端，用来可逆性地封闭IL-15的活性。Pro-IL-15在外周处于封闭状态从而避免活性释放引起毒性；当药物进入肿瘤组织，肿瘤中高表达的金属基质蛋白酶-14消化切割连接肽段，释放出IL-15的活性，激活抗肿瘤免疫反应。

Pro-IL-15通过阻断对外周NK细胞和T细胞的激活扩增，而降低全身毒性，但保留有效的抗肿瘤能力。Pro-IL-15的抗肿瘤效果依赖于瘤内固有存在的$CD8^+$ T细胞和效应分子IFN-γ。Pro-IL-15治疗显著增加肿瘤组织内的干细胞样$TCF1^+Tim\text{-}3\text{-}CD8^+$ T细胞，并有助于克服免疫检查点阻断（ICB）的耐受。此外，在TUBO这类免疫细胞浸润少的“冷”肿瘤模型中，pro-IL-15联合酪氨酸激酶抑制剂（TKI）靶向治疗，产生抗肿瘤协同治疗效果，表明pro-IL-15有助于克服靶向治疗耐药性。该研究将解决细胞因子在临床应用中遇到的毒副作用大的问题，并对克服免疫检查点阻断治疗耐受和提高靶向药物疗效具有重要的指导意义。

研究工作得到国家自然科学基金的资助。

论文链接

研究团队单位：生物物理研究所

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发