
弓形虫致密颗粒蛋白抗肿瘤的新功能获揭示

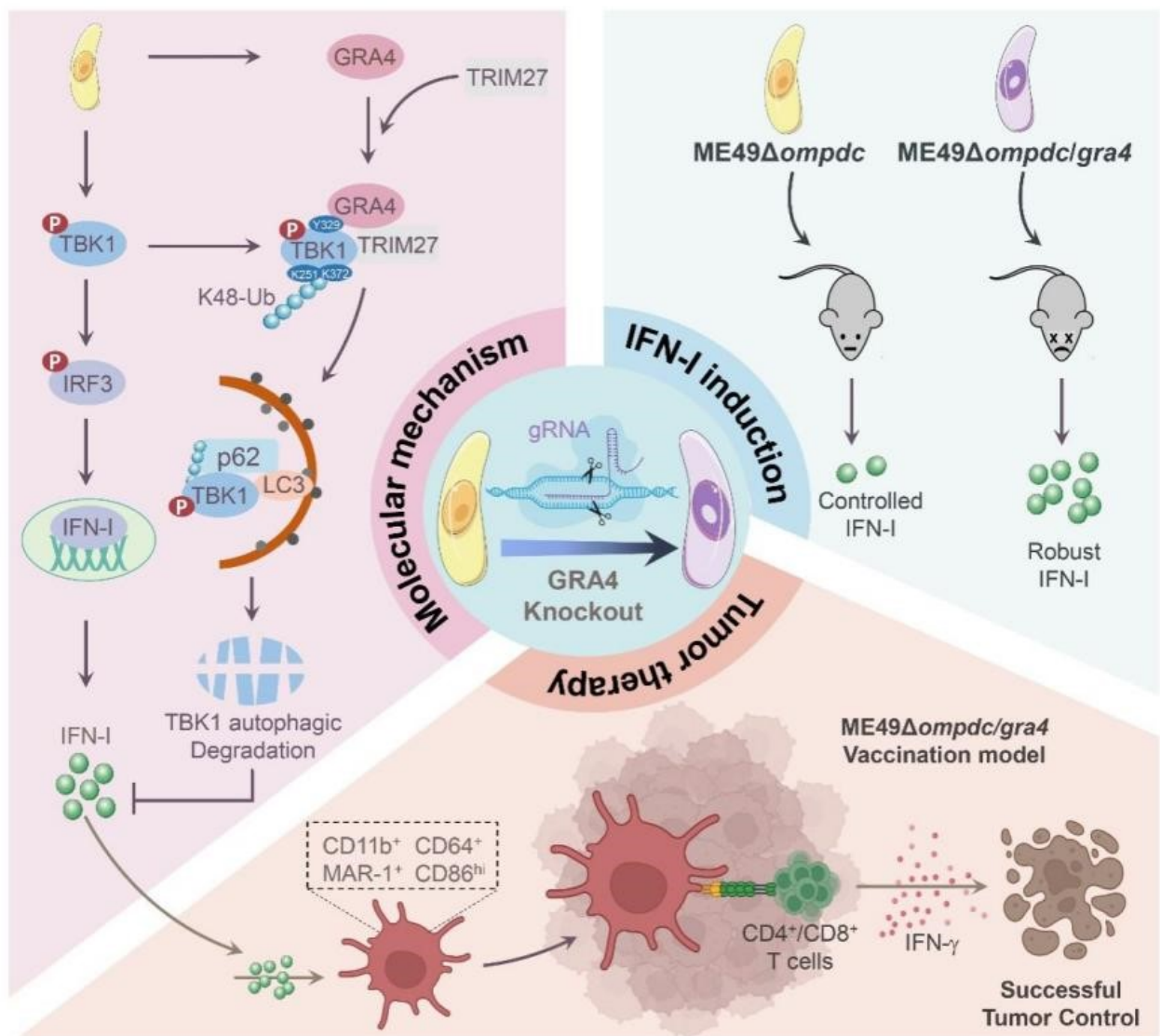
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28039.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！

弓形虫致密颗粒蛋白抗肿瘤的新功能获揭示。弓形虫作为人畜共患寄生虫，可感染几乎所有温血动物，并在免疫功能缺陷的宿主中造成极大危害。近日，南方医科大学基础医学院教授余潇团队与中山大学教授伦照荣合作，研究揭示了弓形虫致密颗粒蛋白调控弓形虫病及抗肿瘤的新功能及机制。相关成果发表于《先进科学》。

据世界卫生组织（WHO）数据统计，全球人群的弓形虫感染率大约在25%~50%。目前，急性弓形虫病的一线治疗仍然是抗叶酸达拉普林（乙胺嘧啶）和抗生素磺胺嘧啶的组合，但该方案对缓殖子的治疗低效，且长期治疗会造成耐药，并带来超敏反应、造血缺陷等不良影响，开发新型弓形虫免疫治疗策略已迫在眉睫。因此，探索抗弓形虫免疫应答的调节机制不仅可以丰富人们对抗弓形虫固有免疫应答的认识，同时也能够为新一代安全有效弓形虫疫苗及药物的研发提供理论基础和潜在靶点。



GRA4抑制IFN-I通路活化的分子机制及其在弓形虫病和抗肿瘤中的调控功能。研究团队供图

团队前期研究发现，弓形虫感染后产生的I型干扰素（IFN-I）能够抑制T细胞功能进而负调控宿主抗弓形虫免疫应答，因此寻找弓形虫来源的IFN-I调控分子将帮助我们通过扰动IFN-I通路促进宿主抗弓形虫固有免疫反应。团队通过对多种弓形虫分泌蛋白进行筛选，发现弓形虫致密颗粒蛋白GRA4能够通过TRIM27-p62轴促进宿主TBK1分子的选择性自噬降解，进而抑制弓形虫感染过程中IFN-I通路活化，而敲除GRA4的缺陷型虫株显著增强弓形虫感染过程中IFN-I的释放，加重宿主弓形虫病的发展。

弓形虫感染过程中可以激活宿主多条固有免疫信号通路，这也赋予其应用于肿瘤免疫治疗的潜能。IFN-I作为肿瘤免疫治疗中的关键细胞因子，团队利用GRA4缺陷弓形虫株能够诱导更强IFN-I反应的特性进一步在减毒型弓形虫株的基础上敲除GRA4，构建了ME49 $\Delta ompdc/grs4$ 弓形虫减毒活疫苗。小鼠荷瘤实验表明该疫苗不仅具有良好的生物安全性，还能促进肿瘤及脾脏中的IFN-I表达，并以IFN-I依赖的方式诱导一群特异的树突状细胞发挥高效抗肿瘤效应。

综上，该研究发现了来自弓形虫的致密颗粒蛋白作为宿主IFN-I的刹车分子，为IFN-I相关疾病及肿瘤免疫治疗提供了新策略。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1002/advs.202400952>

作者：余潇等 来源：《先进科学》

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](https://www.iikx.com)转发