研究发现CD137激动剂JNU-0921有效缩小肿瘤作用

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/29424.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！

研究发现CD137激动剂JNU-0921有效缩小肿瘤作用。暨南大学生命科学技术学院生化系教授陈良/副研究员周倩团队和暨南大学药学院研究员丁克合作，开发出新型CD137小分子激动剂JNU-0921用于肿瘤免疫治疗。据介绍，JNU-0921是全球范围内首个CD137小分子药物。相关成果近日发表于《科学进展》（Science Advances）。

该研究报道了首个CD137小分子激动剂JNU-0921的开发及其在肿瘤免疫治疗中的作用机制。论文共同通讯作者陈良表示，JNU-0921通过激活CD137的信号传导，有效增强细胞毒性CD8+T细胞（CTL）的效应和记忆功能（顺式作用）；JNU-0921还通过增强TH1功能增强CTL的抗肿瘤活性，同时大大减弱Treg对CTL的抑制功能（统称为反式作用）。

CD137（也称为4-1BB/TNFRSF9）是一种20世纪80年代末发现的膜糖蛋白，属于参与细胞活化和存活的28种其他受体家族。CD137激动性抗体已被证实可以通过激活T细胞来达到抗肿瘤的作用。目前尚无CD137小分子/抗体激动剂药物被批准上市。

为此，陈良团队研发出能同时识别人和小鼠CD137蛋白的小分子激动剂JNU-0921，并利用小鼠模型评价该药物的体内药效、毒性和药理机制；JNU-0921作为一个小分子药物，相对于蛋白类药物具有较高的组织穿透能力，对人类的抗原性低，制造/运输/存储相关的成本低，病人服用方便等突出优点。

研究团队建立高通量筛选体系，鉴定出美国食品药品管理局批准的老药阿塔卢纶（Ataluren，记为AT）具有CD137激动剂的特性，但AT激活CD137的能力弱，特异性不强。他们对AT的化学结构进行了系统优化，得到了高效、高特异性的CD137激动剂JNU-0921。JNU-0921通过直接与CD137的胞外结构域结合，促进CD137的多聚化激活。

团队进一步阐明了JNU-0921的药理机制：一方面，JNU-0921增强CD8＋T细胞的效应及记忆功能；另一方面，JNU-0921能通过促进Th1细胞的辅助功能，同时大大减弱Treg细胞对CTL的抑制。通过上述的顺式和反式作用增强CD8＋T细胞的抗肿瘤能力。JNU-0921结合并激活CD137信号传导机理的阐明，为药学界开发CD137的小分子激动剂打开了一个全新的局面，为CD137激动剂用于临床奠定了理论基础。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1126/sciadv.adp8647

作者：陈良等 来源：《科学进展》

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