
研究发现免疫系统“刹车”分子PD-1的调控新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3059.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！

研究发现免疫系统“刹车”分子PD-1的调控新机制。北京时间11月29日凌晨，国际学术期刊《自然》(Nature)在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所分子生物学国家重点实验室许琛琦研究团队的研究成果。该研究成果首次揭示了人体免疫系统“刹车”分子PD-1的降解机制，以及该机制在肿瘤免疫反应中的功能。

T细胞作为人体免疫系统的一部分，是机体健康的重要“守护者”，可以及时识别并清除体内突变细胞，防止肿瘤的发生。不过道高一尺魔高一丈，部分肿瘤细胞也会通过激活PD-1分子让免疫系统“刹车”，从而躲避T细胞的杀伤，导致肿瘤的发生发展。在临床上，阻断PD-1通路的抗体药物可以恢复病人自身的抗肿瘤免疫功能，达到治疗肿瘤的目的。这类药物目前已经取得巨大的成功，可以治疗肺癌、肝癌、肾癌等10多种肿瘤。PD-1的发现者Tasuku Honjo由此获得了2018年的诺贝尔生理与医学奖。然而，PD-1为什么在肿瘤微环境中如此“活跃”这一重要科学问题还没有得到很好的解释。

许琛琦团队一直致力于T细胞的功能调控研究，前期发现了T细胞关键受体TCR和CD28的活化机制以及胆固醇代谢对T细胞抗肿瘤功能的调控作用(Nature 2013, Nature 2016, Nature Structural & Molecular Biology 2017)。在该项研究中，他们从一个新的角度去研究PD-1的调控机制。他们发现PD-1在正常的T细胞中存在一个快速降解过程，并且鉴定了其中起关键作用的蛋白质分子FBXO38。FBXO38可以给PD-1加上一种介导降解的标签，有了降解标签的PD-1会被送到细胞的回收场——蛋白酶体进行降解，由此保证PD-1维持正常水平，不影响T细胞功能的发挥。然而，在被肿瘤“包围”的T细胞中，FBXO38“活跃”程度过低，可能导致PD-1不能被正常降解，T细胞因此“受困”于那些原本应该被降解的PD-1，抗肿瘤免疫反应被抑制。

许琛琦团队进一步发现白介素2可以恢复FBXO38的“活跃”度，让PD-1回归“正常指标”，从而提高T细胞的抗肿瘤功能。白介素2已经是治疗黑色素瘤和肾癌的临床药物，对PD-1的调控应该是其临床效果背后的机制之一。需要指出的是，白介素2由于副作用大没能在临床上广泛应用。今后可以优化白介素2的剂型和用量，并且探索它与其它药物联合治疗的前景。

该项研究阐明了重要药物靶点PD-1的新调控机制，有助于研究人员更好地理解肿瘤免疫应答并设计新的肿瘤免疫治疗方法。

该研究主要由许琛琦研究组完成，博士研究生孟祥波和刘希伟为共同第一作者。在论文中做出贡献的还有多个科研团队，包括南方医科大学教授杨巍，中山大学教授魏来、周鹏辉，复旦大学医学院附属中山医院教授黄晓武，生化与细胞所研究员刘小龙和胡荣贵以及美国MD Anderson癌症中心教授孙少聪。经费支持来自国家自然科学基金委、中科院、上海市科委以及中组部万人计划

。

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](http://www.iikx.com)转发