科研人员揭示免疫检查点LAG3活化新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32346.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！

科研人员揭示免疫检查点LAG3活化新机制。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心许琛琦研究组与上海科技大学生命科学与技术学院王皞鹏课题组、美国匹兹堡大学医学院Dario Vignali课题组、北京大学肿瘤医院孔燕课题组及百济神州沈志荣团队合作，首次阐明了免疫检查点LAG3受体激活的分子开关机制，开发了基于功能性生物标志物的疗效预测体系，为靶向免疫检查点的精准治疗提供了新策略。

免疫检查点是T细胞表面的抑制性受体。肿瘤可通过激活这些受体来抑制T细胞功能，实现免疫逃逸。免疫检查点抑制剂可解除这种抑制作用，激活机体的抗肿瘤免疫响应。继PD-1和CTLA-4，LAG3靶向药物获批上市，成为第三个获批的免疫检查点药物。与其他免疫检查点疗法类似，LAG3免疫疗法的临床响应率不高，仅有部分患者获益。精准筛选可能获益的患者群体成为当前急需突破的临床瓶颈。破解这一难题需要对LAG3的作用机制开展深入研究。但是，自1990年LAG3被发现以来，其结合配体触发LAG3受体活化的分子机制尚不清楚。

为探讨LAG3受体的激活机制，该研究通过蛋白质谱技术分析LAG3蛋白的翻译后修饰发现，LAG3受体结合配体后，其K498位点发生快速多泛素化修饰。这种泛素化修饰不介导LAG3降解，而对LAG3的功能发挥关键作用。进一步的研究显示，这一泛素化修饰是开启LAG3免疫抑制功能的分子开关。LAG3近膜区富含碱性残基信号基序，紧随其后的是关键信号域FSALE以及泛素化位点。在静息状态时，LAG3的胞内关键信号域被埋藏在细胞膜中，从而隔离信号的转导过程；当配体与LAG3受体结合后，泛素化修饰可促使LAG3胞内信号域从细胞膜中释放出来，进而激活LAG3的免疫检查点功能。这种由泛素化介导的“ 埋藏-
释放 ”动态调控机制，揭示了全新的受体活化方式。

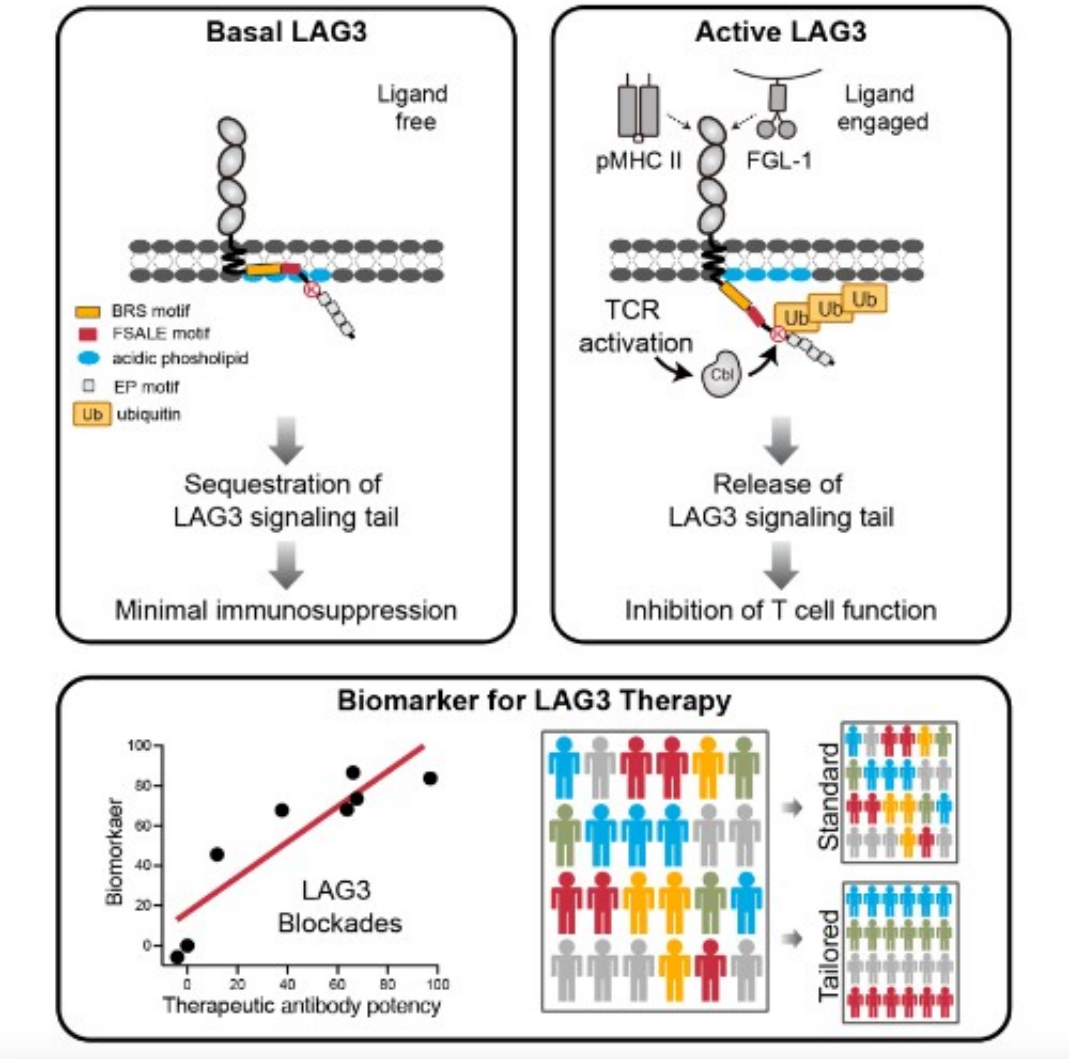
基于上述LAG3激活机制的成果，该研究开发出新型的疗效预测生物标志物。结果表明，相比于传统的单一表征LAG3表达的生物标志物，这种表征LAG3受体激活状态的功能性生物标志物具有优势。在临床研究中，功能性生物标志物能够准确区分治疗获益人群，其表达水平在获益组较非获益组提高51.7倍；相比之下，传统表达生物标志物仅显示出6.5倍的差异且无统计学意义。

这一研究揭示了泛素化介导的LAG3动态调控新机制，开发出新型疗效预测生物标志物，为基于LAG3的免疫检查点阻断疗法提供了新思路。

3月17日，相关研究成果以*Ligand-induced ubiquitination unleashes LAG3 immune checkpoint function by hindering membrane sequestration of signaling
motifs*为题，发表在《细胞》（*Cell*

）上。研究工作得到国家自然科学基金委员会、科学技术部、中国科学院等的支持。

论文链接



免疫检查点LAG3受体的激活机制示意图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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