



我国科学家发现FBXO38介导PD-1泛素化及调节T细胞抗肿瘤免疫

日期：2018年12月12日 来源：科技部

11月28日，中国科学院生物化学与细胞生物学研究所科研人员在Nature杂志上发表了题为“FBXO38 mediates PD-1 ubiquitination and regulates anti-tumour immunity of T cells”的文章，报道了PD-1的降解机制及其在临床前模型的抗肿瘤免疫中的重要性。

肿瘤微环境会诱导功能性T细胞高表达抑制性受体PD-1，通过与肿瘤细胞表面的配体PD-L1结合，显著抑制功能性T细胞清除肿瘤细胞的能力。抗PD-1及其配体(PD-L1)的抗体抑制剂已成为治疗多种肿瘤的特效药物。目前，我们对PD-1表达调控的分子机制还不是十分清楚。该研究表明，活化T细胞中，PD-1首先经过内化和泛素化，最终被蛋白酶体降解。FBXO38是PD-1的E3连接酶，介导Lys48连接的多泛素化和随后的蛋白酶体降解。条件性基因敲除小鼠T细胞中的Fbxo38并不影响T细胞受体和CD28的信号转导，但会提高肿瘤浸润T细胞中PD-1的表达水平，导致小鼠肿瘤进展加快。抗PD-1治疗可以使FBXO38表达缺乏的小鼠肿瘤生长正常化，显示PD-1是FBXO38在T细胞中的主要作用靶点。在人肿瘤组织和小鼠肿瘤模型中，对应的肿瘤浸润T细胞中该基因的转录水平均明显下调。但是，通过IL-2的处理可以显著提升Fbxo38的转录，从而降低小鼠T细胞中PD-1的水平，提高抗肿瘤活性。本研究通过对FBXO38和PD-1表达关系的研究，提出一种全新的阻断PD-1通路的方法，有望用作抗肿瘤药物开发靶点。（摘译自Nature, Published: 28 November 2018）

扫一扫在手机打开当前页

 打印本页

 关闭窗口