



【字体: 大 中 小】

中国科学家揭示调节T细胞衰竭的关键激酶

日期: 2020年09月17日 09:34 来源: 科技部

内源性或转移的细胞毒性T细胞是抗肿瘤免疫的基本介质,持续的抗原暴露会使T细胞逐渐变成衰竭状态。了解如何防止T细胞衰竭,从而扩展其功能是目前免疫肿瘤学中最紧迫的问题之一。

造血祖细胞激酶1 (HPK1) 是一种免疫抑制调节激酶,也是一种T细胞受体 (TCR) 的负调节因子,会破坏TCR信号复合体的稳定性。先前的研究表明,HPK1激酶可以抑制多种细胞的免疫功能,而灭活其结构域足以引发抗肿瘤免疫反应效应。研究表明,HPK1是极为重要的肿瘤免疫治疗候选靶点。

2020年8月28日,清华大学廖学斌课题组与中山大学魏来课题组合作,揭示了HPK1介导T细胞功能障碍,并且是T细胞免疫疗法的药物靶标,相关成果“Hematopoietic Progenitor Kinase1 (HPK1) Mediates T Cell Dysfunction and Is a Druggable Target for T Cell-Based Immunotherapies”发表在Cancer cell上。

在之前的研究中,研究人员已经证实,在25种不同类型癌症的肿瘤浸润性T细胞中,抑制性PDCD1 (编码PD-1) 受体和MAP4K1 (编码HPK1) 之间存在强烈的正相关关系。通过进一步检测MAP4K1与肿瘤浸润性T细胞中的其他抑制性受体的相关性发现,不同癌症患者的MAP4K1与T细胞衰竭信号 (CD3E、TIGIT、PDCD1、CTLA4、HAVCR2和LAG3) 呈正相关,而检测患者肿瘤标本中抑制受体和HPK1的蛋白表达时也发现衰竭T细胞中HPK1表达上调。这些结果证实了HPK1与肿瘤浸润性T细胞耗竭呈正相关,提示HPK1可能是调节T细胞耗竭和抑制抗肿瘤免疫反应的关键激酶。进一步研究发现,MAP4K1缺失的CD8+肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 不仅能减少衰竭,而且具有较强的抗肿瘤活性,HPK1-Blimp1轴可驱动CD8+直到耗尽,敲除MAP4K1的CAR-T细胞对肿瘤细胞的毒性显著增强。

综上,遗传敲除、药理学抑制或蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 介导的HPK1降解在血液和实体瘤的各种临床前小鼠模型中提高了CAR-T细胞免疫疗法的功效。这些策略比在CAR-T细胞中遗传敲除PD-1更有效。改善T细胞衰竭和增强效应子功能是增进免疫疗法的有效策略。因此,开发HPK1抑制剂或通过PROTACs降解HPK1可能是肿瘤免疫治疗研究的新前沿。

扫一扫在手机打开当前页



打印本页

关闭窗口

