



科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2021年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2021年

许杰团队在《Oncogene》和《RSC Chemical Biology》报道靶向降解PD-L1和PD-1的新分子

发表时间: 2021-02-19 | 阅读次数: 2740 次 | 字体大小 [小 中 大]

近日, 我院许杰课题组分别在 *Oncogene* 和 *RSC Chemical Biology* 期刊发表研究论文, 报道氨氯地平 (amlodipine) 对PD-L1的诱导自噬降解作用, 以及PD1-PALM对PD-1的靶向降解作用。

该课题组通过“老药新用”思路筛选已有药物分子库, 发现氨氯地平 (心血管疾病药物) 能够显著地促进PD-L1蛋白在肿瘤细胞中的降解。通过机制研究, 发现氨氯地平通过降低细胞浆内的钙离子水平, 减少Calpain对Beclin1的剪切从而促进自噬。这种自噬是对循环内体 (recycling endosome) 具有高度选择性的, 使富集在循环内体上的PD-L1蛋白发生降解。值得注意的是, MHC、PD-L2等其它的被检测膜蛋白并未发生降解。

通过功能实验, 作者发现氨氯地平能够有解肿瘤细胞和组织中的PD-L1蛋白, 从而解除PD-1受体对T细胞的抑制作用, 重新激活CD8+细胞对肿瘤的杀伤。在MC38荷瘤小鼠模型中, 氨氯地平以剂量依赖的方式抑制肿瘤生长, 并促进了CD8+细胞在肿瘤组织中的浸润。

由于PD-1/PD-L1抗体药对肿瘤细胞和正常细胞的靶蛋白都有阻断作用, 因此上述免疫检查点抑制剂的副作用包括自身免疫性心肌炎, 而作者发现氨氯地平并不影响心肌细胞的PD-L1降解, 也不增加炎症细胞在心肌组织的浸润, 这与循环内体在不同组织和细胞的丰度有关。因此, 氨氯地平具有不同于抗体药物的作用机制, 并且可能具备潜在的安全性优势, 值得在今后进一步研究其与抗体药物的协同抗肿瘤作用。相关论文以 *Repurposing screen identifies Amlodipine as an inducer of PD-L1 degradation and antitumor immunity* 为题发表于近期发表在 *Oncogene* 杂志上。

Oncogene

Explore Content | Journal Information | Publish With Us | Subscribe

nature > oncogene > articles > article

Article | Published: 15 December 2020

Repurposing screen identifies Amlodipine as an inducer of PD-L1 degradation and antitumor immunity

Chushu Li, Han Yao, Huanbin Wang, Jing-Yuan Fang & Jie Xu

Oncogene 40, 1128–1146(2021) | Cite this article

在另一项研究中, 许杰课题组与我院陆豪杰教授课题组开展合作, 报道了PD-1的棕榈酰化修饰及其对稳定PD-1表达的作用。通过2-BP小分子抑制棕榈酰化可阻断PD-1与Rab11蛋白的结合, 从而促进PD-1运送至溶酶体降解。作者发现PD-1棕榈酰化修饰酶主要为DHHC9 (不同于PD-L1的DHHC3), 其修饰的基序为“VICSRAAR”, 这种多肽与穿膜肽进行整合后, 可导入细胞并竞争结合DHHC9, 抑制内源的PD-1棕榈酰化, 从而诱导PD-1的溶酶体降解。

这种新的PD-1抑制剂不同于以往的抗体或用于阻断PD-1/PD-L1结合的小分子或多肽, 具有较强的新颖性, 相关工作以 *A peptidic inhibitor for PD-1 palmitoylation targets its expression and functions* 为题于近日发表在英国皇家化学会期刊 *RSC Chemical Biology*, 入选Editors' Choice, 并在期刊封面展示。

RSC Chemical Biology



PAPER

View Article Online
View Journal | View Issue

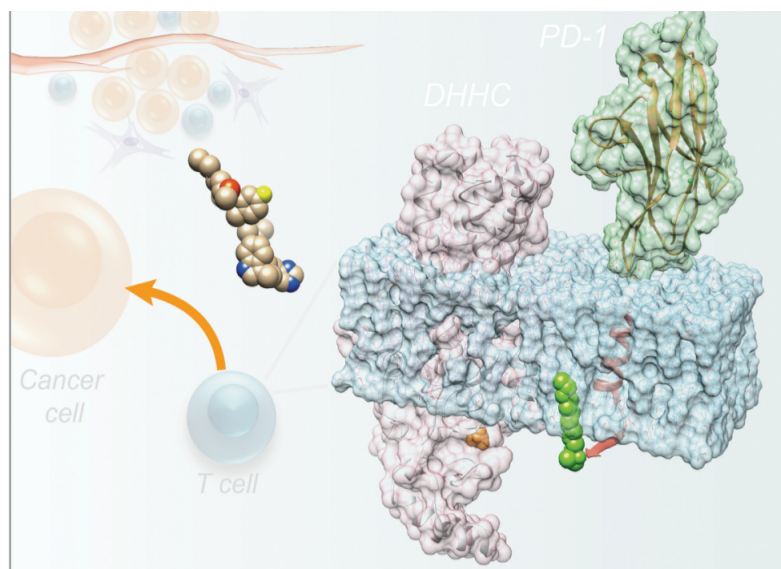


Cite this: *RSC Chem. Biol.*, 2021, 2, 192

A peptidic inhibitor for PD-1 palmitoylation targets its expression and functions†

Han Yao,^a Chushu Li,^a Fang He,^b Teng Song,^b Jean-Philippe Brosseau,^c Huanbin Wang,^a Haojie Lu,^d Caiyun Fang,^d Hubing Shi,^e Jiang Lan,^e Jing-Yuan Fang^a and Jie Xu^{ib}*^b



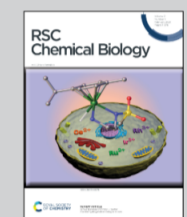


showcasing research from Professor Jie Xu's laboratory, Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai, China.

A peptidic inhibitor for PD-1 palmitoylation targets its expression and functions

The authors show for the first time that palmitoylation stabilizes PD-1 as a crucial target of cancer immunotherapy, and further designed a peptide termed PDI-PALM to induce lysosomal degradation of PD-1. This first-in-class targeting molecule was found to inhibit both the expression and the functions of PD-1, providing a potential new anti-cancer drug.

As featured in:



See Jie Xu et al., RSC Chem. Biol., 2021, 2, 192.



rsc.li/rsc-chembio

Registered charity number: 207890

PD1-PALM论文在期刊封面显示

上述两项的前期工作在上海交通大学完成，在动物模型实验和论文修稿阶段的研究依托复旦大学生物医学研究院的实验平台完成，并获得了复旦大学科研启动经费和上海市科技创新行动计划的资助支持。

原文链接：

<https://www.nature.com/articles/s41388-020-01592-6>

<https://pubs.rsc.org/da/content/articlehtml/2021/cb/d0cb00157k>

友情链接

复旦常用站点



复旦院系链接



其他高校链接



Copyright©2022复旦大学生物医学研究院版权所有
地址：上海市徐汇区医学院路138号科研二号楼

邮编：200032
电话：021-54237325

邮箱：biomed-nl@fudan.edu.cn

