

科学研究

湖南省重点实验室

医学遗传学

疾病动物模型

血液学基础与应用

科研队伍

科研项目

发表论文

科研进展

专著专利

实验室安全

伦理委员会

中南大学生命科学学院等合作揭示阿苯达唑增强抗肿瘤免疫的新机制

日期：2022-05-21

近日，中南大学生命科学学院与湘雅医院合作在肿瘤免疫治疗专业期刊Journal for immunotherapy of cancer (IF=13.75) 在线发表题为Albendazole induces immunotherapy response by facilitating ubiquitin-mediated PD-L1 degradation的原创性论著。该研究首次报道ABZ能显著增强小鼠抗肿瘤免疫并下调肿瘤PD-L1表达，并揭示了ABZ通过下调UBQLN4促进肿瘤PD-L1泛素化降解的分子机制。同时，该研究提出ABZ联合新型免疫检查点CD73抑制剂有效治疗黑色素瘤与肺癌的新策略，并阐明UBQLN4/PD-L1是评估抗PD-1治疗疗效的有效预测分子。

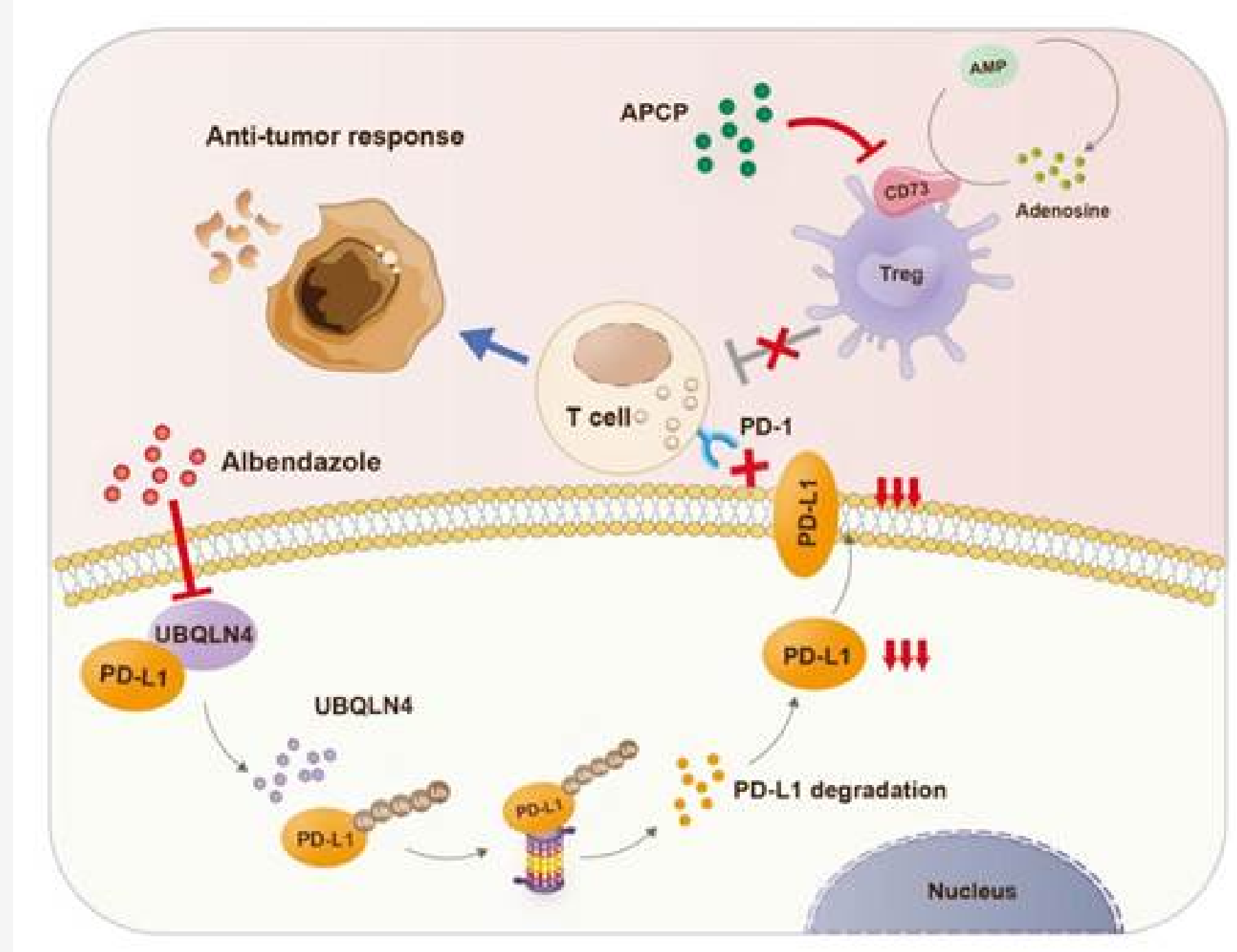


近十年间免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors, ICIs）在恶性肿瘤治疗中取得革命性进展，并显示出良好的临床疗效。但随着ICIs的广泛应用和深入研究，结果显示ICBs疗法在黑色素瘤、肺癌等多种实体瘤的临床治疗中总体响应率仅约40%。因此，从现有临床药物中筛选ICIs联合免疫治疗剂并揭示其潜在分子机制是实现快速临床应用与转化的高效策略。阿苯达唑（Albendazole, ABZ）是FDA批准的对人类和动物低毒性的广谱抗寄生虫药，已报道ABZ在多种癌细胞类型中表现出抗肿瘤活性。在一项包含36例多种恶性实体肿瘤患者的I期临床试验中ABZ显示出良好的抗肿瘤效果。此外，ABZ治疗可激活寄生虫感染的小鼠和人类患者免疫反应。然而，ABZ在抗肿瘤免疫中的功能和潜在机制尚不清楚。

在该研究中，研究团队发现ABZ显著抑制黑色素瘤和肺癌免疫健全小鼠模型中肿瘤生长，增加肿瘤浸润CD8⁺ T细胞数量与活性，并显著下调肿瘤PD-L1表达。细胞水平同样显示ABZ能够降低黑色素瘤、肺癌等多种肿瘤细胞PD-L1的蛋白水平，并在肿瘤细胞和T细胞体外共培养时增强T细胞肿瘤杀伤效果。进一

图：Albendazole与CD73抑制剂联合治疗增强抗肿瘤免疫模式图

步机制研究中，该团队通过免疫沉淀-质谱（IP-MS）等系列分子生物学方法阐明UBQLN4与PD-L1相互作用并稳定PD-L1蛋白水平，而ABZ通过下调UBQLN4促进泛素介导的PD-L1降解。临床前研究表明ABZ能协同增强新型免疫检查点CD73基因缺失或特异性抑制剂（APCP）在黑色素瘤与肺癌免疫健全小鼠模型中的抗肿瘤效果。最后，通过生物信息学分析以及回顾性分析抗PD-1单抗治疗黑色素瘤患者样本，发现高表达UBQLN4和PD-L1与抗PD-1单抗治疗患者响应度、PFS和OS呈正相关。综上所述，该研究报道了ABZ增强抗肿瘤免疫新功能并揭示其调控肿瘤PD-L1水平的新机制，提供了用于评估临床抗PD-1治疗疗效潜在预测靶点（UBQLN4/PD-L1），为肿瘤免疫联合治疗提供了新策略。



中南大学生命科学学院博士研究生朱林、湘雅医院博士匡欣薇和张冠雄为本论文并列第一作者。中南大学生命科学学院刘静教授、湘雅医院陈翔教授、刘洪教授、荔辉特聘副研究员以及湖南大学生物学院叶茂教授为该论文共同通讯作者。该研究受到科技部国家重点研发项目、国家自然科学基金重点课题等基金资助

【友情链接】

中南大学 | 湘雅医学院 | 国家自然科学基金委 | 湖南省科技厅 | NCBI

细胞生物学系 | 生物化学与分子生物学系 | 生物医学信息学系 | 诚聘英才

地址：湖南省长沙市桐梓坡路172号

电话：0731-82650230

邮箱：life_csu@163.com