

# 许杰团队发现CD3L1免疫检查点,论文登 Cell

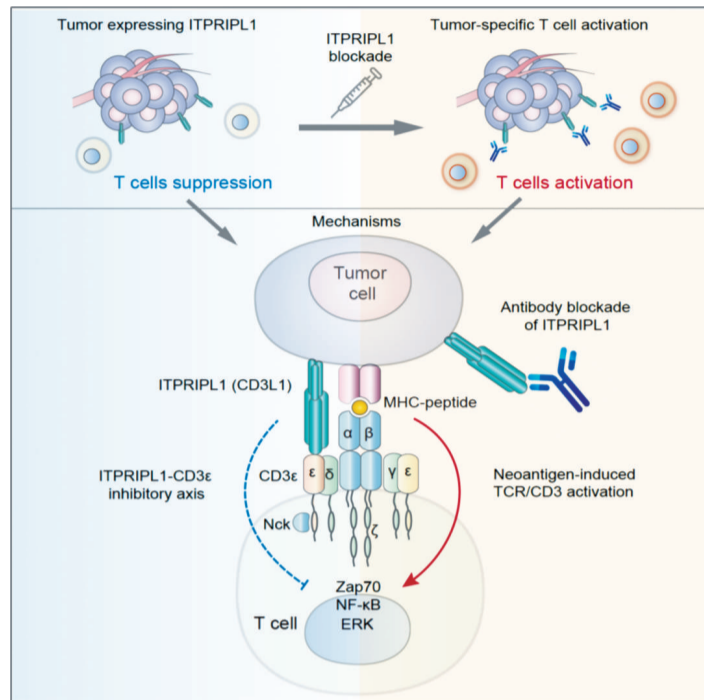
2024年4月12日23时,复旦大学生物医学研究院许杰团队在《细胞》(Cell)杂志发表题为ITPRIPL1 binds CD3 $\epsilon$  to impede T-cell activation and enable tumor immune evasion的研究论文,发现CD3的首个配体CD3L1(或ITPRIPL1),揭示了CD3L1在肿瘤免疫逃逸与睾丸免疫豁免中的关键作用。这是肿瘤免疫治疗的全新靶点CD3L1抗体首次被报道,有望为肿瘤免疫治疗带来新的突破。

## 突破性思维 寻找“下一个PD-1”

免疫检查点阻断(ICB)的出现,为临床肿瘤治疗带来了深刻变革,此前,PD-1/PD-L1是应用最为广泛的有效靶点之一,但目前仍有大量患者对现有免疫治疗响应不佳。寻找下一个有效的免疫治疗新靶点,已成为全球学者十分重视的关键问题。

在T细胞介导的抗肿瘤免疫应答过程中,T细胞受体(TCR)-CD3复合体扮演着核心且不可或缺的角色。以往的研究多聚焦于MHC这个激动型配体对TCR/CD3的作用,并在此基础上产生了工程化改造TCR/CD3的抗肿瘤疗法,包括TCR-T、CAR-T等药物。然而,关于TCR/CD3天然抑制型配体的研究罕有报道。

CD3L1基因的功能,此前从未被研究过。当许杰团队关注到CD3L1总是在缺乏PD-L1表达的肿瘤中高表达,且与PD-L1同样在免疫豁免器官中表达之



▲ CD3L1及其抗体作用机制图

时,决定一探究竟——对于已经彻底完成免疫逃逸的晚期肿瘤,在缺少公认的关键通路如PD-L1/PD-1作用的情况下,必然要借助其他同等重要的通路,从而形成互补模式。

CD3L1的发现也历经曲折。最初的CD3L1结构预测表明,它不包含类似PD-1或其他免疫检查点所具备的免疫球蛋白样结构域。“没有人规定免疫调控功能重要的蛋白必须具有某种折叠方式。”许杰说。基于对CD3L1的深入研究和敢于突破、敢于质疑的原创精神,许杰团队独立完成了对CD3L1的原创性探索,取得实质性进展,并

对“CD3L1的抑制剂在制备抗肿瘤药物中的应用”技术方案进行了全球性的专利布局。

## 靶点研究首次揭示 CD3天然配体的存在

许杰团队通过单细胞测序,发现CD3L1能抑制T细胞。敲除CD3L1后,小鼠睾丸出现自身免疫反应,肿瘤细胞在缺乏CD3L1时更容易被T细胞消灭,表明CD3L1可能通过抑制T细胞来维持睾丸的免疫豁免、促进肿瘤的免疫逃逸。研究发现,CD3L1能与CD3 $\epsilon$ 直接结合,通过后者抑制T细胞。CD3L1与CD3 $\epsilon$ 结合后,导致Nck持续结

合到CD3 $\epsilon$ 的胞内域,竞争性地抑制了Zap70的招募和磷酸化,从而抑制T细胞的激活。

在既往对TCR/CD3受体复合物的研究中,通常认为仅TCR是受体,接受配体MHC的激活信号;而CD3因缺少天然配体而不被认为是受体,其工作方式仅是传递TCR的激活信号。研究也首次揭示了CD3天然配体的存在,可能改变TCR/CD3受体复合物的“主从关系”,从以TCR为受体的“单极”调控方式,变为TCR和CD3都接受天然配体信号的“双极”工作方式。这一突破性发现将有望对肿瘤免疫药物的开发产生积极而深远的影响。

基于CD3L1:CD3免疫检查点信号轴的发现,许杰团队开发了全新类别的检查点抑制剂CD3L1抗体。在多个小鼠肿瘤模型中验证,发现CD3L1抗体能激活T细胞并抑制肿瘤生长。为了进一步验证其治疗潜力,团队将其应用于宠物自发肿瘤的治疗中,取得显著疗效。这为CD3L1抗体在人类肿瘤治疗中的有效性提供了重要的参考,也将为今后抗肿瘤药物的转化医学研究策略提供新思路。

## “从0到1”, 靶点级别的原始创新突破

目前,CD3L1抗体治疗肿瘤的临床试验已经顺利获得美国FDA和中国NMPA的新药临床研究(IND)许可,正处于I期临床研究阶段。

作为一项整合了靶点发现

与机制、药物发现与药学研究、临床前毒理、临床研究申请等完整链条的原创性研究开发,以CD3L1为靶点的全新类别(first-in class)免疫检查点抑制剂的问世,既是我国科学家的原始创新突破,也是依托高校推进科研成果转化而结出的硕果。

据介绍,复旦大学在项目早期阶段就积极投入,致力于核心专利的打造,稳妥推进知识产权向创新药物研发企业的授权转让,为项目的顺利融资、临床前与临床研究的推进奠定了坚实的基础,在生物医药领域“从0到1”的靶点级别原始创新方面迈出了坚实的步伐。这一成果的取得,将有望为肿瘤免疫治疗领域带来新的希望,为更多患者带来福音。

据介绍,复旦大学生物医学研究院研究员许杰为文章通讯作者。许杰归国后长期从事肿瘤转化医学研究,近年来以独立通讯作者在Cell, Nat Biomed Eng, Nat Chem Biol, Cell Rep Med, Cell Chem Biol等期刊发表研究论文,主编Springer出版的英文专著Regulation of Cancer Immune Checkpoints,入选国家高层次人才领军项目、青年项目等,已有多项诊疗技术专利进入临床开发阶段。目前,CD3L1抗体用于治疗多种晚期实体肿瘤的临床试验正在招募受试患者,可以先进行靶点表达检测评估。

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.019>

文/殷韵、李雪娇、金恒等

# 精准杀灭肿瘤再添新“利器”

肿瘤患者躺上治疗床,加速器根据实时的核磁共振图像,精准区分患者肿瘤组织和周围器官,通过高精度放射线照射肿瘤组织,医生全程“透视”并追踪肿瘤形态变化,实时调整治疗策略……

4月9日上午,沪上首台磁共振加速器在复旦大学附属肿瘤医院正式投入临床使用,这意味着恶性肿瘤的精准放射治疗又新添了一把“利器”。

此次投入临床使用的磁共振加速器,是将磁共振和加速器

融为一体。凭借高分辨率、无辐射的磁共振成像,实时显示患者肿瘤病灶的清晰边界,无疑为放射治疗医生增加了一双“透视眼”,能够全程监测肿瘤患者的病灶状态,进而引导放射线精准治疗。来源:附属肿瘤医院

# 放射卫生技术服务获表彰

4月10日,上海市放射卫生技术服务质量监督与放射卫生检测能力比对总结会在上海举行。放射卫生技术服务质量监督是由国家卫生健康委职业健康司总体安排,在全国范围内持续开展的质量监督控制工

作。2023年上海市24家放射卫生技术服务机构中,5家机构的评估结果为“优秀”,复旦大学放射医学研究所因在体系运行、报告质量方面的优异成绩荣获“优秀”。

来源:放射医学研究所

# 揭示胶质瘤免疫逃逸新机制

日前,复旦基础医学院药理学系、教育部/卫健委/医科院医学分子病毒学重点实验室、上海市病原微生物与感染前沿科学研究基地束敏峰团队在《美国科学院院刊》(PNAS)上发表研究论文。该研究发现了NSUN5/TET2/

RBFOX2轴调控染色质相关RNA代谢的普遍规律,揭示了胶质瘤免疫逃逸的新机制,并提出靶向NSUN5是胶质瘤免疫治疗的潜在策略。在此基础上,进一步筛选到逆转胶质瘤免疫逃逸的小分子药物。来源:基础医学院

# 为儿童罕见病例解决困扰

9岁的阳阳一直深受腹痛困扰,最早在3年前就因性早熟、下腹痛至当地医院就诊。完善腹部B超及CT提示盆腔囊肿直径约6cm,左肾未探及,怀疑左异位肾、左肾发育不良伴肾积水,行膀胱镜检查及腹腔镜探查,术中未见左肾组织,见子宫和子宫积血,疑似子宫阴道畸形,但手术未能彻底解决积液问题,辗转多家医院手术引流均未能根治。

3年来阳阳反复下腹疼痛难忍,伴发热,用了大量抗生素均无效,同时伴有阴道流血,随访检查提示盆腔囊肿一

直持续增大。近日,她的爸爸妈妈带她求助我院青春期外科儿童妇科特色专科门诊。入院后完善检查,提示双子宫、双阴道、左侧阴道扩张积液、左肾缺如,阳阳原来是罕见的阴道斜隔综合征。

阴道斜隔综合征(oblique vaginal septum syndrome, OVSS)是指双子宫、双宫颈、双阴道,一侧阴道完全或不完全闭锁的先天性生殖道畸形,多伴有闭锁阴道侧的泌尿系畸形,以肾缺如多见,发生率为0.1%-3.8%,临床症状不典型,患者通常于初潮后发

现进行性加重的痛经,可伴有盆腔脓肿、阴道流血流脓等。

考虑阳阳已多次手术,医院邀请经验丰富的妇产科专家一起参与会诊、讨论后,为阳阳安排了手术,术中切除阴道斜隔,保护宫颈完整。术后阳阳无不适,不日即出院,多年的困扰终于彻底解决。

复旦大学附属儿科医院于2020年开设上海首个青春期外科儿童妇科特色专科门诊,致力于为青春期孩子提供更安全、规范、专业的诊治。

来源:附属儿科医院

# 探究细胞微环境迁移模式

近日,复旦大学生物医学研究院刘妍君团队和复旦化学系刘宝红团队在PNAS发表研究论文,团队通过设计构建功能性DNA纳米器件,旨在精准追踪线粒体和灵敏感应ATP,以此揭示不同机械力微环境下细胞迁移模式适应

性能策略。该研究有助于深入理解能量自调节和迁移模式如何共同协调,在面临机械力挤压下驱动有效的转移逃逸,为深入了解胚胎发育、免疫反应和癌症转移过程中的能量机制提供一个新的视角。来源:生物医学研究院