

Nat Cell Biol | 南模生物助力揭示PD-1阻断疗法在T-ALL治疗中的作用

南模生物为该研究提供了PD-1-CreERT2工具鼠。

白血病干细胞 (leukemic stem cell, LSC) 是具有疾病发生、化疗耐药和分化为群体白血病细胞能力的特殊细胞类型, 也是肿瘤治疗的关键。然而, 明确的LSC标记物和靶向治疗策略依然缺乏。急性T细胞白血病 (T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL) 是起源于T前体细胞的急性白血病, 临床治疗效果差、复发率高、靶向疗法缺乏, 且T-ALL的LSC尚不明确。

2023年1月9日, 中山大学大学赵萌和蒋琳加教授团队在 *Nature Cell Biology* 杂志在线发表题为 *PD-1 signaling defines and protects leukemic stem cells from T-cell-receptor-induced cell death in T-cell acute lymphoblastic leukemia* 的研究论文。该研究鉴定了PD-1分子是T-ALL白血病LSC的标记物, 发现PD-1是保护LSC避免TCR过度活化相关细胞死亡的重要分子, 并且证实PD-1阻断疗法是清除LSC治疗T-ALL的有效手段。

南模生物为该研究提供了PD-1-CreERT2工具鼠。

nature cell biology

Article

<https://doi.org/10.1038/s41556-022-01050-3>

PD-1 signalling defines and protects leukaemic stem cells from T cell receptor-induced cell death in T cell acute lymphoblastic leukaemia

Received: 15 January 2022

Accepted: 10 November 2022

Xi Xu^{1,2,3,12}, Wenwen Zhang^{1,2,12}, Li Xuan^{3,12}, Yanhui Yu⁴, Wen Zheng⁵, Fang Tao⁶, Jacqelyn Nemechek⁶, Chong He^{1,2}, Weiwei Ma², Xue Han^{1,2}, Siyu Xie¹, Minyi Zhao⁷, Jian Wang⁸, Yuhua Qu⁹, Qifa Liu³, John M. Perry^{6,10,11}, Linjia Jiang^{1,13} & Meng Zhao^{1,2,13}

肿瘤细胞的程序性死亡配体-1 (PD-L1) 与T细胞的程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 结合, 抑制T细胞对肿瘤细胞的免疫监视作用。阻断PD-1/PD-L1通路可以激活T细胞的免疫监视作用, 并被用于多种肿瘤的治疗。然而, PD-1在T-ALL白血病细胞中的作用尚不清楚。本研究发现T-ALL白血病中有少量细胞表达PD-1, 并且通过单细胞移植、谱系示踪、体内成像、细胞清除等一系列技术手段, 作者证实表

达PD-1的T-ALL细胞是具有疾病发生、化疗耐药和分化为群体白血病细胞能力的LSC，并在人T-ALL中验证了这一发现。作者还证实了肿瘤干细胞与群体肿瘤细胞的谱系层级关系，即PD-1+LSC可以分化为PD-1阴性的群体白血病细胞，但PD-1阴性的群体白血病细胞不能再成为PD-1+LSC。PD-1阴性的群体白血病细胞，细胞周期活跃、增殖快，但凋亡比例高、生命周期较短。PD-1+LSC细胞周期相对静止但可长期自我更新，可不断分化为PD-1阴性的群体白血病细胞，且PD-1+LSC对常规化疗不敏感，是导致化疗后复发的关键细胞群体。该研究揭示了PD-1在T-ALL中不依赖其肿瘤免疫作用的新功能。

机制研究发现，PD-1是Notch1的靶基因，因此PD-1+LSC富集了Notch1信号和同为Notch1靶基因的Myc通路。由于Notch1-Myc是T-ALL中LSC基因的关键调控信号，因此PD-1+LSC富集了肿瘤干性基因，具有极强的肿瘤发生能力。另一方面，在T-ALL细胞中PD-1信号可以抑制TCR过度活化，从而维持PD-1+LSC相对静止的细胞周期和低凋亡特性，赋予PD-1+LSC长期自我更新能力。利用PD-1的荧光报告小鼠，作者还解析了LSC的骨髓微环境。

最后，作者提出了利用常规化疗靶向快速增殖的群体白血病细胞，结合PD-1阻断靶向LSC的联合治疗方案，并证实此方案对小鼠和人的T-ALL都具有显著的治疗效果。这证实了同时清除快速增殖肿瘤细胞和相对静止的肿瘤干细胞，是抑制肿瘤复发的关键。

原文链接： <https://doi.org/10.1038/s41556-022-01050-3>