

---

# 研究揭示嵌合抗原受体T细胞疗效的分子机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20464.html>

**本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！**

## 研究揭示嵌合抗原受体T细胞疗效的分子机制

。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员李鹏团队发现靶向PD-L1的CSR提升嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞疗效的分子机制，为提升CAR-T细胞疗法的抗肿瘤活性提供了新的策略。相关研究发表于Nature communications。

近年来，CAR-T细胞疗法在血液恶性肿瘤领域中取得了突破性的疗效，然而其在实体肿瘤患者中的疗效仍不理想。实体肿瘤细胞表达PD-L1等抑制性分子，与CAR-T细胞表面PD-1结合，最终导致CAR-T细胞功能受到抑制是导致CAR-T细胞在实体肿瘤患者中疗效不佳的重要原因之一。

鉴于此，随后有多个研究组在CAR-T细胞中共表达靶向PD-L1的嵌合转换型受体(CSR)，旨在将PD-L1对CAR-T细胞的抑制信号转换为激活信号，并最终切实提升了CAR-T细胞的抗肿瘤活性。然而PD-L1除表达于实体肿瘤细胞外，还表达于激活CAR-T细胞表面，目前对于靶向PD-L1的CSR反式结合激活后CAR-T细胞表面PD-L1对CAR-T细胞抗肿瘤活性的影响仍不清楚。

在该项研究中，李鹏团队首先设计了靶向PD-L1的CSR分子CARP，由于其不含有CD3 链，因此CARP-T细胞不具有肿瘤杀伤活性。随后，他们在体外和肿瘤人源化小鼠模型中证明了CARP-T细胞能够提升CAR-T细胞的抗肿瘤活性，促进中枢记忆样CAR-T细胞的分化，同时降低CAR-T细胞IL5、IL10和IL13等Th2型细胞因子的分泌。相关机制研究发现CARP分子能够反式结合激活CAR-T细胞表面的PD-L1，导致CARP-T细胞与CAR-T细胞间发生连接。

单细胞RNA测序发现CARP-T细胞与CAR-T细胞间的连接促进了两种细胞间CD70与CD27分子的交流，而CD70-CD27信号通路进一步促进了中枢记忆样CAR-T细胞的分化和降低了Th2类细胞因子的分泌，最终提升了CAR-T细胞的抗肿瘤活性。此外，研究团队发现此类细胞间交流并不局限于靶向PD-L1的CSR-T细胞，靶向CD19的CSR-T细胞同样能够提升共表达CD19分子CAR-T细胞的抗肿瘤活性。

该研究结果表明，CSR分子反式结合CAR-T细胞表面靶抗原后可通过CD70-CD27信号通路提升CAR-T细胞的疗效和持久性。

上述研究工作得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省重大新药开发等项目的支持。其研究主要由中国科学院广州生物医药与健康研究院秦乐博士完成，李鹏研究员和广州实验室Jean Paul Thiery为该论文通讯作者。(来源：中国科学报朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33793-w>

---

作者：李鹏等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发