
动物所报道BATF缺失可提高CAR-T细胞抗肿瘤活性

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20565.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！

动物所报道BATF缺失可提高CAR-T细胞抗肿瘤活性

。T细胞在抗原的持续刺激下会逐渐丧失对肿瘤细胞的杀伤能力，同时伴随多种抑制性受体的上调，增殖分化能力的下降，转录组和表观遗传组的重塑等，这一现象称T细胞耗竭。T细胞耗竭最初在慢性病毒感染环境中发现，后在肿瘤病人中亦被发现。T细胞耗竭是CAR-T等T细胞免疫疗法攻克实体肿瘤的主要障碍之一，进一步探索和调控这一过程是提高基于T细胞的免疫治疗临床效果的关键。

10月13日，中国科学院动物研究所、干细胞与生殖生物学国家重点实验室、北京干细胞与再生医学研究院王皓毅团队在Cancer Cell上，发表了题为Depletion of BATF in CAR-T cells enhances antitumor activity by inducing resistance against exhaustion and formation of central memory cells的最新研究成果。为了更好的探讨T细胞耗竭过程与机制，该研究通过降低CAR-T细胞与肿瘤细胞的比例并延长共培养，在体外获得具有典型耗竭特征的人原代CAR-T细胞耗竭模型。为了发现新的T细胞耗竭调控因子，该研究基于这一模型进行候选基因的筛选，发现敲除转录因子BATF可显著提高CAR-T细胞的体内、外抗肿瘤活性。后续的机制研究发现，BATF直接靶向结合耗竭相关的多个关键基因并上调其表达，同时BATF靶向并调控效应及记忆T细胞相关基因的表达。因此，敲除BATF在提高CAR-T细胞抵抗耗竭能力的同时使得CAR-T细胞产生更多的中央记忆细胞亚群，进而提高CAR-T细胞治疗实体瘤的效果。

近年来，已有研究表明多种转录因子参与调控T细胞耗竭过程如TOX、NR4A、c-jun等。关于转录因子BATF在T细胞耗竭中的作用存在争议，以往研究报道了不同结论。一方面，有研究称PD-1通过上调BATF的表达而导致T细胞耗竭，也有研究表明CAR-T细胞敲除BATF提高了效应因子IL-2及IFN γ 的分泌；另一方面，有研究发现BATF的缺失降低了T细胞分泌IFN γ 及增殖的能力。同时，亦有研究认为，BATF可阻断CAR-T细胞的耗竭，过表达BATF使CAR-T细胞具有更强的增值能力和肿瘤杀伤能力，并产生长期的肿瘤抑制效果。

为了进一步验证BATF的功能，该研究开展了深入研究。通过在人的6种不同CAR-T细胞及小鼠的OT-1

T细胞中进行BATF

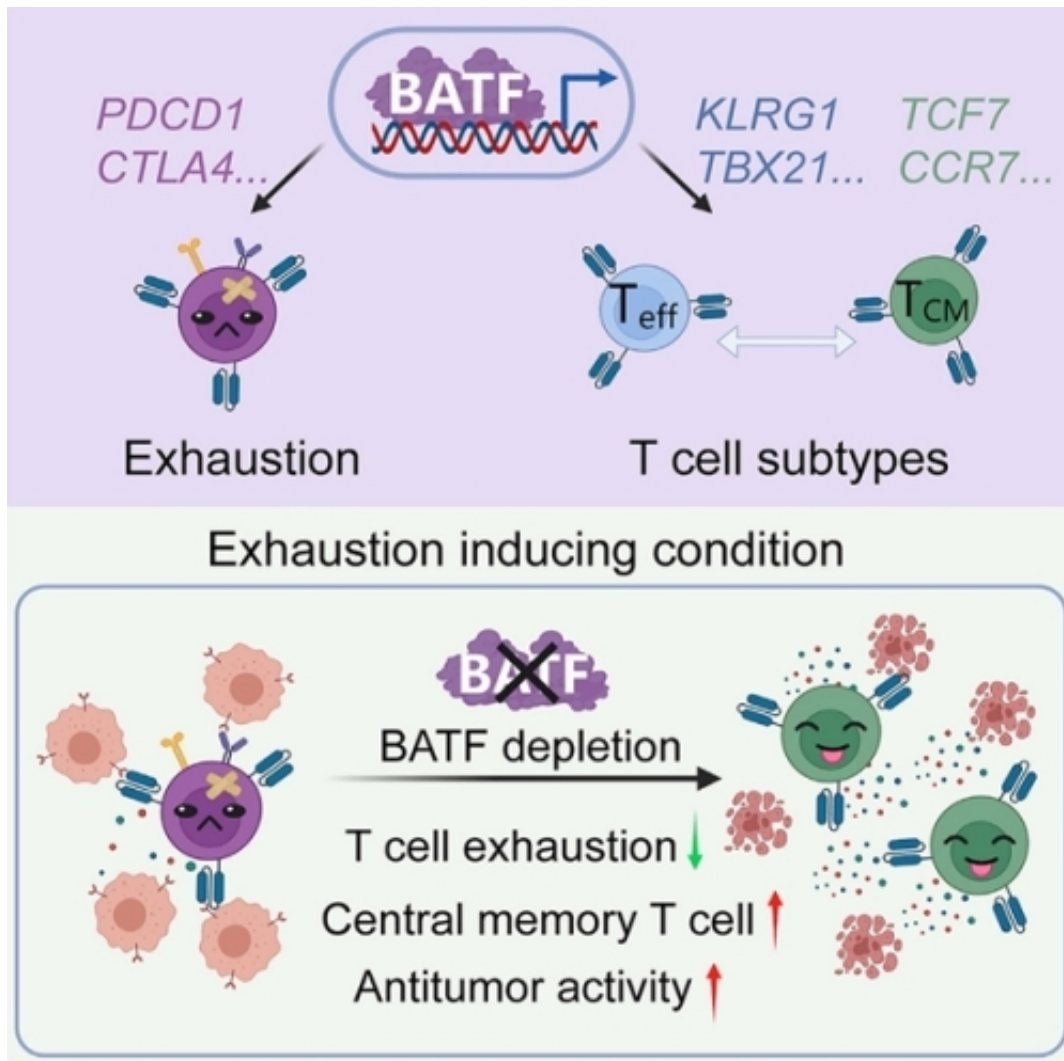
的敲除和过表达，在不同耗竭诱导的条件下，该研究发现BATF敲除可以提高CAR-T/OT-1 T细胞抗肿瘤活性，而BATF过表达则降低了CAR-T/OT-1 T细胞的杀伤能力。进一步分析发现，BATF在不同的CAR-T细胞耗竭情况下发挥的作用不同，随着耗竭程度的加深（效靶比的降低或肿瘤刺激轮次的增加），BATF对CAR-T细胞功能的影响愈加显著。同时，该研究表明BATF直接结合和上调一系列与细胞增殖有关的基因，因此，在非耗竭的实验条件下，BATF的过表达可促进T细胞增殖，进而在整体上增强了功能。然而，在引发T细胞严重耗竭的实验条件下，BATF促进耗竭的功能起到主导作用。该工作的数据说明了前期研究得出关于BATF功能相反的结论的原因。

作为转录调控因子，该研究表明BATF特异性的结合在T细胞耗竭、增殖以及亚型分化相关的基因上并调控其表达，体现出多方面的功能。基因总在与作用环境相互作用中发挥功能，因此，当阐释一个基因的功能时，选择不同的实验条件或得出不同结论。研究认为，在多数情况下浸润至肿瘤的CAR-T细胞会处于耗竭的状态，因而该研究建立的人原代CAR-T细胞体外耗竭模型是探究耗竭相关基因功能和机制的理想工具。

该研究发现转录因子BATF

在CAR-T细胞耗竭过程中的重要作用，敲除BATF可提高CAR-T细胞的抗耗竭能力及形成中央记忆细胞的能力，从而产生持久有效的抗肿瘤效果。BATF缺失的CAR-T细胞在未来的临床应用中具有持久性和有效性的优势。

[论文链接](#)



BATF在CAR-T细胞耗竭诱导条件下的功能

研究团队单位：动物研究所

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