
广州生物院发现靶向PD-L1的CSR提升CAR-T细胞疗效的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20601.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！

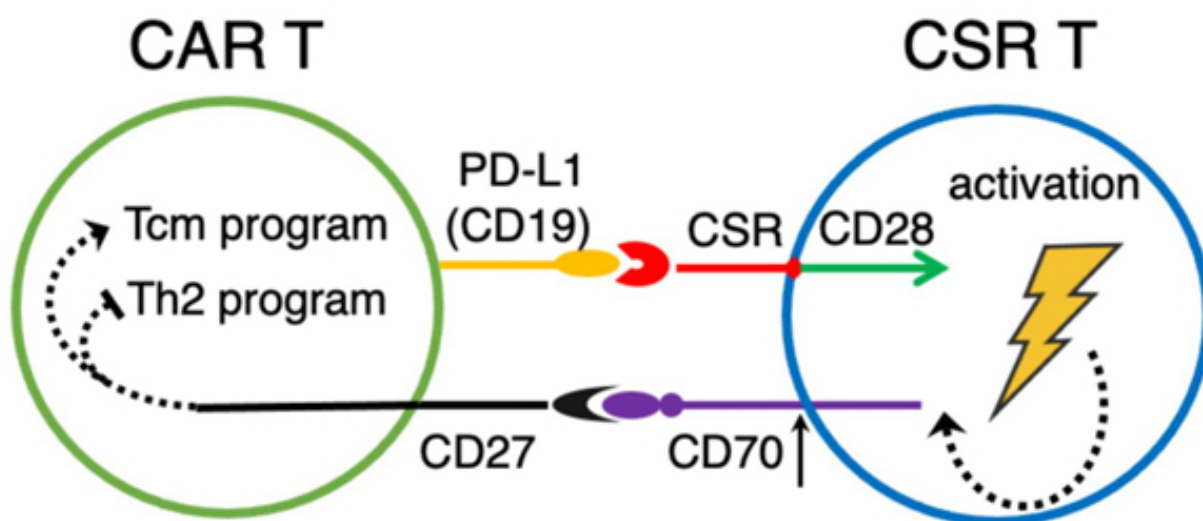
广州生物院发现靶向PD-L1的CSR提升CAR-T细胞疗效的分子机制

。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员李鹏课题组在《自然-通讯》(Naturecommunications)上，发表了题为Co-expression of a PD-L1-specific chimeric switch receptor augments the efficacy and persistence of CAR T cells via the CD70-CD27 axis的研究，为提升CAR-T细胞疗法的抗肿瘤活性提供了新策略。近年来，嵌合抗原受体T(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，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，致使CAR-T细胞功能受到抑制，这是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，有研究在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，且表达于激活CAR-T细胞表面，当前关于靶向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尚不清楚。

科研团队设计了靶向PD-L1的CSR分子CARP，其不含CD3 链，因而CARP-T细胞不具有肿瘤杀伤活性。研究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中枢记忆样CAR-T细胞的分化、降低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，研究发现，此类细胞间交流不局限于靶向PD-L1的CSR-T细胞，且靶向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。研究表明，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。目前，该研究处于基础研究阶段。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省等的支持。

[论文链接](#)



靶向CAR-T细胞表面抗原的CSR-T细胞经CD70-CD27信号通路提升CAR-T细胞抗肿瘤活性概念图

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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