



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院

首页 组织机构 科学研究 成果转化 人才教育 学部与院士 科学普及 党建与科学文化 信息公开

首页 > 科研进展

动物所报道BATF缺失可提高CAR-T细胞抗肿瘤活性

2022-10-24 来源：动物研究所

【字体：大 中 小】



语音播报

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。

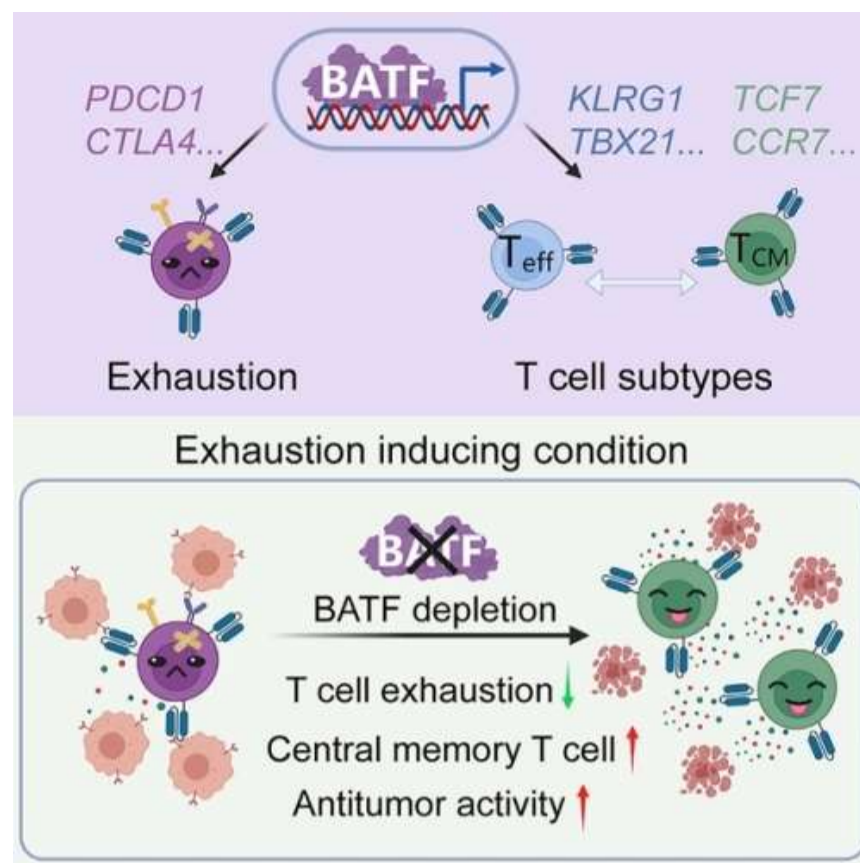
近年来，已有研究表明多种转录因子参与调控T细胞耗竭过程如TOX、NR4A、c-jun等。关于转录因子BATF在T细胞耗竭中的作用存在争议，以往研究报道了不同结论。一方面，有研究称PD-1通过上调BATF的表达而导致T细胞耗竭，也有研究表明CAR-T细胞敲除BATF提高了效应因子IL-2及IFN γ 的分泌；另一方面，有研究发现BATF的缺失降低了T细胞分泌IFN γ 及增殖的能力。同时，亦有研究认为，BATF可阻断CAR-T细胞的耗竭，过表达BATF使CAR-T细胞具有更强的增值能力和肿瘤杀伤能力，并产生长期的肿瘤抑制效果。

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。基因总在与其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

责任编辑：侯茜

打印

更多分享

- » 上一篇：心理所揭示皮层厚度异常在精神分裂症发病早期已存在且与精神病理症状相关
- » 下一篇：生物物理所等揭示环二核苷酸和叶酸的跨膜转运机制



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2022 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm48000002

地址：北京市西城区三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114 (总机) 86 10 68597289 (总值班室)

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

