

科研进展

广州健康院发现靶向PD-L1的CSR提升CAR-T细胞疗效的分子机制

发表日期: 2022-10-18

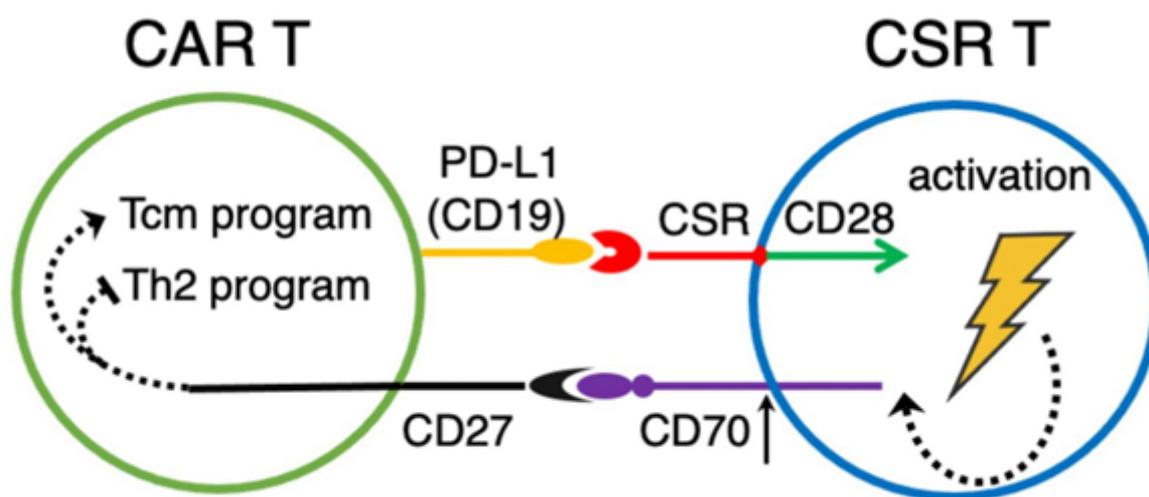
[【放大】](#) [【缩小】](#)

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院李鹏研究员课题组在 *Nature communications* 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的策略。

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，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。

研究团队首先设计了靶向PD-L1的CSR分子CARP，由于其不含有CD3ζ链，因此CARP-T细胞不具有肿瘤杀伤活性。随后，研究团队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。目前，该项研究尚处于基础研究阶段，而临床转化与成果落地是一条漫长且艰辛的路，需要科学家们不断为之奋斗。

该研究工作主要由广州健康院秦乐博士完成，广州健康院李鹏研究员和广州实验室Jean Paul Thiery为本文通讯作者。该研究成果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。



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

论文链接 (<https://www.nature.com/articles/s41467-022-33793-w>)

政府部门

事业单位等

科研机构

院内网站



中国科学院广州生物医药与健康研究院 版权所有 粤ICP备17053528号-3

地址：广州市黄埔区开源大道190号 邮编：510530 电话：86-020-32015300