

科研进展

广州健康院在提升CAR-T细胞抗异质性肿瘤活性方面取得新进展

发表日期: 2022-07-20

李尚霖, 胡朵

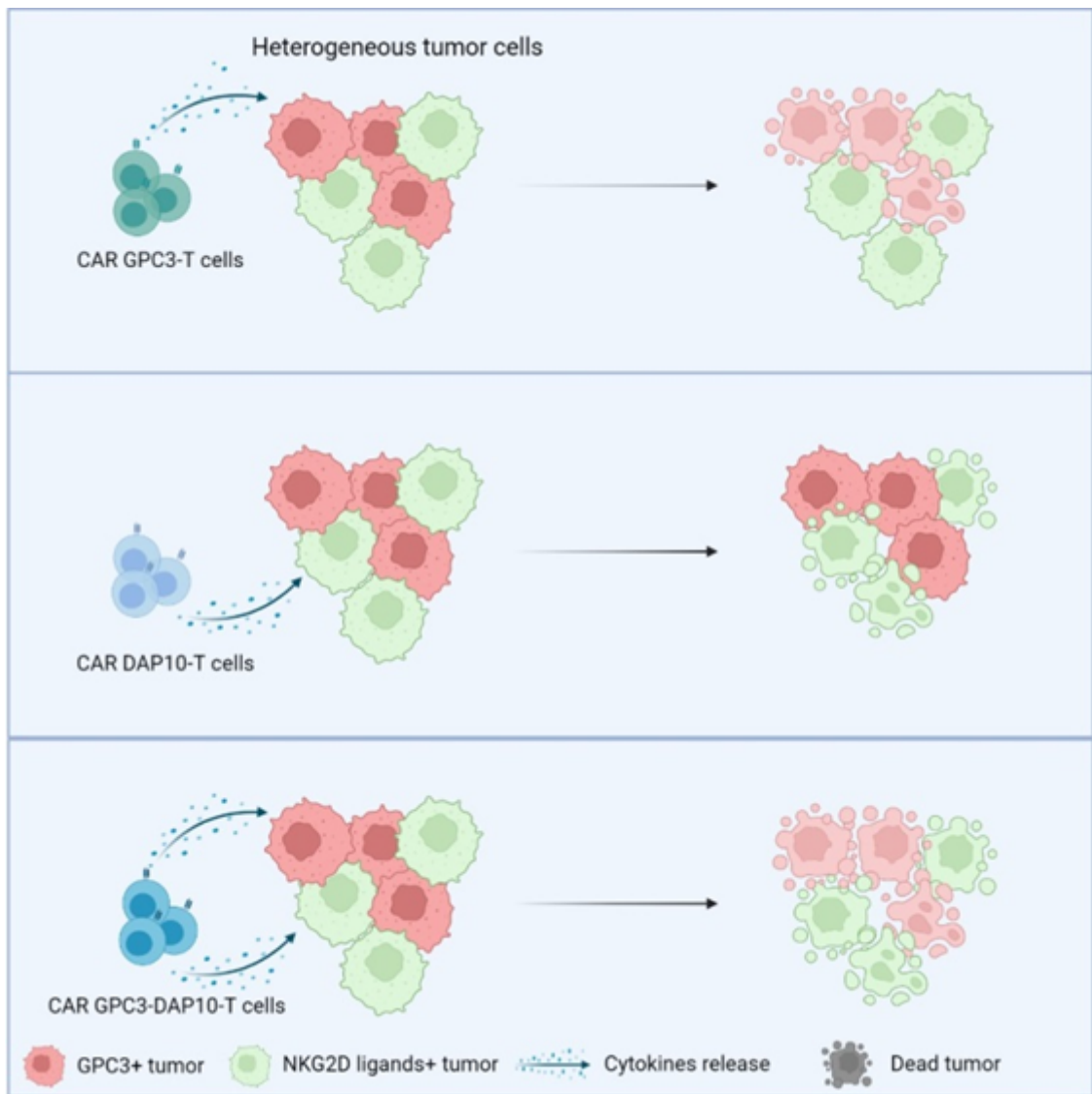
【放大 缩小】

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与暨南大学李扬秋课题组合作, 通过传统CAR分子内引入DAP10分子调动内源NKG2D的广谱抗原识别功能, 提升CAR-T细胞对异质性肿瘤的靶向能力。课题组近日在*Molecular Therapy – Oncolytics*上发表了题为*DAP10 integration in CAR-T cells enhances the killing of heterogeneous tumors by harnessing endogenous NKG2D*的研究。

CAR-T细胞在治疗血液肿瘤方面取得重大突破, 但是对实体肿瘤的疗效却不佳, 实体肿瘤的异质性是阻止CAR-T细胞治疗实体瘤的一大障碍, 为减少CAR-T疗法中因肿瘤异质性导致的免疫逃逸和肿瘤复发, 亟需改进和优化CAR分子对不同抗原的广谱识别功能。NKG2D是CD8阳性T细胞中表达的一种可识别多种配体的受体, DNAX激活蛋白10 (DAP10) 同NKG2D受体互作向T细胞传递信号。研究团队猜想可以利用这一受体的特性增强CAR-T细胞对异质性肿瘤的细胞毒性作用

首先, 研究团队设计了一种串联DAP10的嵌合分子, 实验表明该嵌合分子可利用T细胞上的天然NKG2D受体靶向表达NKG2D配体的肿瘤细胞; 之后将其与抗GPC3单链可变片段 (scFv) 串联, 构建双靶点嵌合抗原体系, 发现表达串联GPC3-DAP10嵌合受体的T细胞表现出双抗原靶向作用, 在体内外可明显抑制异质性肿瘤细胞生长。

以上结果说明, 使用全长DAP10分子替代传统CAR分子内部的跨膜序列, 可以让CD8阳性T细胞内源表达的NKG2D受体参与肿瘤的认识与杀伤。因为NKG2D受体是一个具有多抗原识别能力的受体, 所以该设计思路显著增加了传统CAR-T细胞对肿瘤细胞的广谱识别能力, 减小了在CAR-T治疗中肿瘤免疫逃逸的可能性。因此, 本研究中构建的双靶点CAR-T细胞具有提升CAR-T细胞抗异质性肿瘤细胞活性的能力, 为临床免疫细胞治疗实体肿瘤提供新策略。



双靶点CAR-T细胞杀伤异质性肿瘤细胞的示意图

该研究工作主要由广州健康院博士生李尚霖和暨南大学博士后赵若聪为共同完成，广州健康院李鹏研究员和暨南大学李扬秋教授为该论文的共同通讯作者。该研究成果得到了国家自然科学基金，国家重点研发计划，广东基础与运用基础研究基金和广东省新药创制项目的支持。

论文链接

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2372770522000808>)

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