

---

# Cell Stem Cell：暂时忘记CAR-T细胞吧，CAR-NK细胞疗法有望成为免疫治疗界的新宠

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1119.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！**

2018年7月10日讯，CAR-T细胞疗法(CAR-T therapy)---利用经过基因改造的T细胞杀死癌细胞---已经证实是当其他治疗方法都失败时的一种有前途的选择。然而，当前并没有一种适合所有人的CAR-T细胞疗法，每名患者都需要定制他们自己的CAR-T细胞。

如今，在一项新的研究中，来自美国加州大学圣地亚哥分校和明尼苏达大学的研究人员报道利用人诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPS细胞)培养出的并且以与CAR-T细胞相似的方式加以修饰的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)在小鼠模型中高效地抵抗卵巢癌。这一结果就为开发出无需为每名患者进行定制的现成免疫疗法铺平道路。相关研究结果于2018年6月28日在线发表Cell Stem Cell期刊上，论文标题为Human iPS Cell-Derived Natural Killer Cells Engineered with Chimeric Antigen Receptors Enhance Anti-tumor Activity。

对美国加州大学旧金山分校癌症免疫学项目负责人Lewis Lanier(未参与这项研究)而言，这些发现可作为概念验证，你能够获得iPS细胞，并且实际上利用它从中获取所需的产品。

论文通信作者、加州大学圣地亚哥分校细胞治疗主任Dan Kaufman说，NK细胞在肿瘤监测中发挥着重要的作用，这就提供了一个优于T细胞的关键优势，这是因为它们无需肿瘤特异性的细胞表面受体就能杀死一些癌细胞，这意味着它们能够在许多患者身上发挥作用。他说，我的NK细胞将会杀死你的肿瘤细胞，反之亦然。CAR-T细胞疗法的开发过程为通过收集患者的T细胞并对其基因进行修饰，从而让T细胞表达所谓的嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)，这些CAR可指导它们摧毁癌细胞。去年，美国FDA批准了两款这样的免疫疗法，如诺华公司的Kymriah和Kite制药公司(Kite Pharma)的Yescarta。

在一些临床试验(Blood, doi:blood-2013-10-532531;Cancer Immunology Research, doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0118)中，从外周血或脐带血中分离出的未经修饰的NK细胞也已经证实可有效地抵抗急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)，并且一些临床试验已开始测试表达CAR的NK细胞(CAR-NK细胞)在治疗其他的血癌类型上的疗效。Kaufman解释道，但是开发一种利用干细胞获得NK细胞的方法将使得科学家们产生数十万个标准化的剂量。

Kaufman从开发细胞免疫疗法的生物制药公司Fate治疗公司(Fate Therapeutics)获得研究经费，并担任该公司的顾问。在这项新的研究中，Kaufman及其团队设计出9种靶向间皮素(mesothelin)的CAR构造体，其中间皮素是一种在许多人类癌症中表达的抗原。在测试这些CAR在体外摧毁癌细胞的效果后，他们选择出最有效的CAR构建体，在人iPS细胞中表达它们，随后将iPS细胞分化为NK细胞。Kaufman团队通过将人卵巢癌细胞移植到免疫系统受

---

到抑制的小鼠中来构建出小鼠模型。他们随后将CAR-NK细胞灌注到这些小鼠体内，而且为了进行比较，也利用CAR-T细胞进行了同样的研究。这些研究人员使用生物发光成像监测肿瘤。他们指出，与接受不表达CAR的NK细胞灌注的对照小鼠相比，接受人ipsC衍生的CAR-NK细胞治疗的小鼠和接受CAR-T细胞治疗的小鼠在21天后都具有缩小的肿瘤。Kaufman吃惊地发现，与接受CAR-NK细胞治疗的小鼠相比，接受CAR-T细胞治疗的小鼠看起来状况更糟糕：它们的肝脏、肺部和肾脏等器官遭受损伤，而且它们体内的炎性细胞因子增加了。

Kaufman说，接受CAR-T细胞治疗的小鼠最终会生病，体重减轻，并且出现毒副作用，而接受CAR-NK细胞治疗的小鼠却没有出现这样情况。他补充道，NK细胞似乎没有与CAR-T细胞一样的毒性，并猜测CAR-NK细胞疗法可能要比CAR-T细胞疗法更加安全，后者有时导致不良副作用，比如患者血液中的细胞因子水平升高。

西班牙约瑟-卡雷拉斯研究所(Josep Carreras Institute)博士后研究员Beatriz Mart í n Antonio并不认为这些结果提示着CAR-NK细胞疗法更加安全。她认为CAR-T细胞疗法的毒性可能归于人细胞攻击小鼠免疫系统，毕竟这是物种特异性的差异。她补充道，应当利用来自小鼠的经基因改造后表达CAR的细胞重复相同的实验。美国加州大学戴维斯分校皮肤病学与内科学主任William Murphy教授担心将干细胞分化为NK细胞所需的遗传修饰可能会产生不良副作用。他说，你修饰的东西越多，你的遗传操作就越多，出现错误的可能性就会越大。至于为何ipsC衍生的NK细胞优于任何其他类型的NK细胞，这确实需要经过仔细的审查。Kaufman已申请了与这项研究相关的专利，而且他正在与Fate治疗公司合作，将这种ipsC衍生的CAR-NK细胞疗法转化为治疗卵巢癌和乳腺癌的临床疗法。

Murphy对在临床上使用这种方法仍然持谨慎态度，并指出相比于T细胞研究，这个研究领域是相当年轻的。他说，我们刚刚开始明白NK细胞并不是我们想象中的那么简单。它们最初因它们杀死肿瘤细胞的能力而被人描述，[因此人们]认为这是一种更好的细胞用于治疗。但我认为人们对它是否具有更低的毒性还没有形成统一的看法。在开展临床应用之前，还需要更谨慎一些，或者说这样会更好。

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](https://www.iikx.com)转发