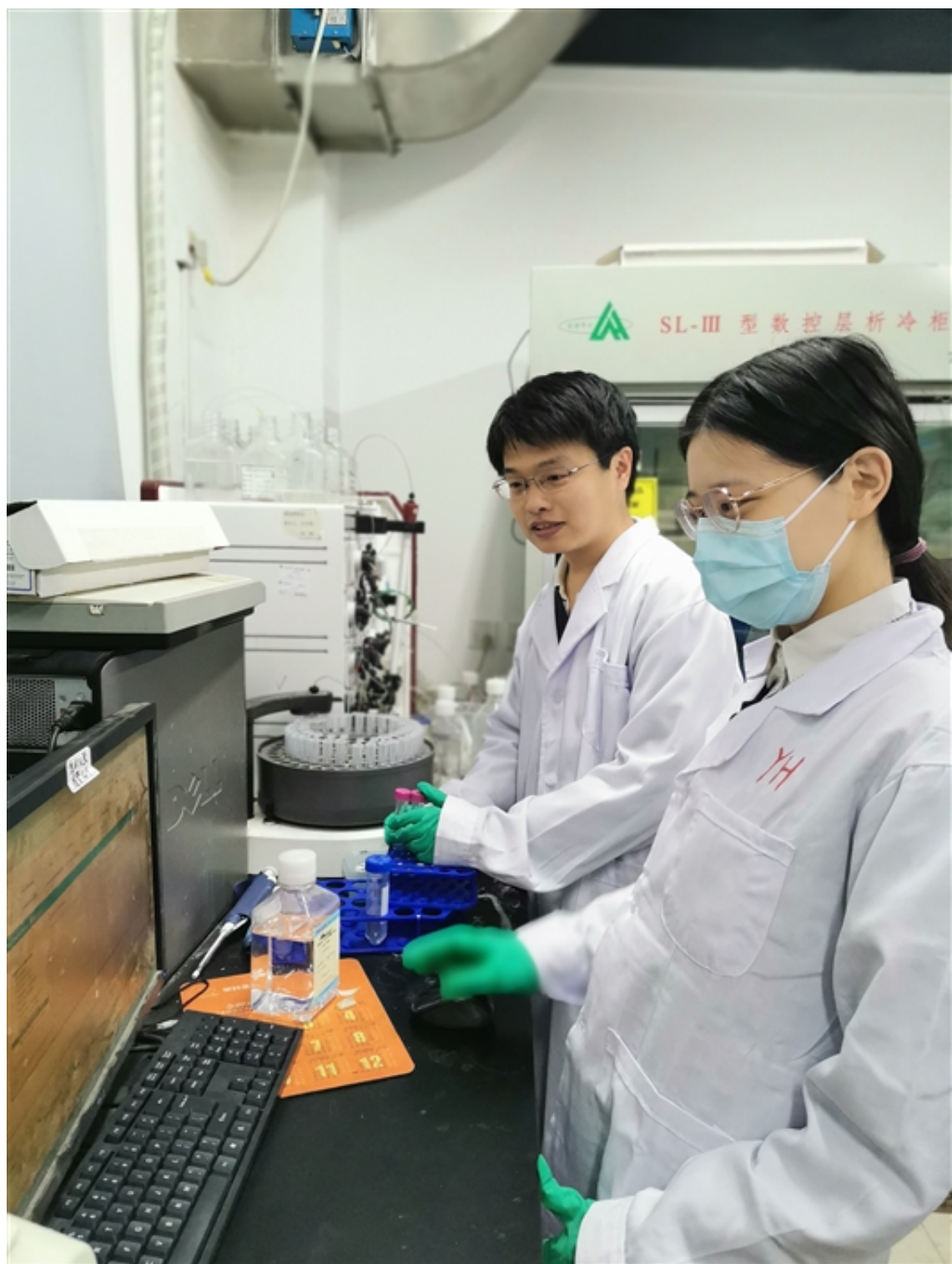

治疗自身免疫病有了“万能钥匙”

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/12266.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！

治疗自身免疫病有了“万能钥匙”。



张博（左）与团队成员进行实验。

近年来，CAR-T作为一种革命性的新型细胞免疫治疗方法，其通过基因工程技术为T细胞装上导航系统CAR并激活，可精准、高效地识别肿瘤细胞，进而通过免疫作用持久地杀灭肿瘤细胞，目前已经在肿瘤治疗中得到了较多应用。

但与肿瘤不同的是，自身免疫病如类风湿关节炎存在分泌多种自身抗体、具有特异性表面抗原受体的多种B细胞，CAR-T能否有效以及有选择性、特异性地攻击自身反应性B细胞未见报道。

据统计，我国有近2000万类风湿关节炎、强直性脊柱炎和银屑病患者。这类自身免疫性疾病虽不致命，但给患者带来长期疼痛和生理畸变，严重影响患者的生活质量。

鉴于此，北京协和医院教授张烜团队与北京大学药学院教授周德敏团队联合创新性地开发了基于自身抗原肽的可控、通用型嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）新技术，并将其应用于自身免疫病的治疗，通过应用化学生物学交叉学科手段，在国际上首次将光控开关分子应用于CAR-T中，实现CAR-T的精确调控以减少不良反应炎症因子风暴。

相关研究发表在《风湿病学年鉴》和《细胞化学生物学》上。

一把钥匙技术升级

众所周知，CAR-T因制备过程复杂、技术门槛高以及无法灵活控制和终止激活导致细胞因子风暴等问题，限制了其广泛应用。如何构建通用型、可调控的CAR-T技术成为当前免疫治疗的重要研究方向。

针对这一问题，上述两个团队成员展开反复讨论和艰苦实验研究，历时近4年，最终在国际上首先报道采用自身抗原特异性CAR-T治疗自身免疫病。

研究团队率先构建了特异性抗原的CAR-T细胞，可定向杀灭B细胞。而为解决传统上一种CAR-T只能杀灭具有同样受体的一类细胞的问题，研究团队又开发了基于连接臂分子的通用型CAR-T。

通用型CAR-T是一种可识别异硫氰酸荧光素（FITC）分子的惰性CAR-T，连接臂分子含FITC和特异性抗原肽分子双功能，一端可通过FITC连接CAR-T，另一端可通过抗原抗体特异性结合连接B细胞。张烜表示，该设计相当于将只能开一把锁的一把钥匙升级为万能钥匙，只需根据患者B细胞的抗体种类更换连接臂分子的抗原端，就可以定制化靶向杀灭不同种类的B细胞。

那么，这一模型是否能经得住考验？为此，研究团队通过杂交瘤细胞模型验证了该技术的有效性，并发现加入连接臂分子越多，杀灭杂交瘤B细胞的效应越强，呈现严格的连接臂剂量依赖效应。

随后，研究团队又通过胶原诱导关节炎的小鼠模型和体外实验，证明此技术可应用于分泌特异性抗体的免疫细胞群，能有效杀灭免疫细胞。

有广阔的临床应用前景

为探索此方案的临床转化潜能，张烜团队分离了类风湿关节炎患者B细胞群，并根据患者的自身抗体类型，将通用型CAR-T结合抗原表位肽，定制化杀灭分泌特异性表面抗体的不同自身反应性B细胞，实现了CAR-T对自身免疫病靶向、定制化治疗的概念验证。

为进一步提高该技术的安全性，避免因CAR-T持续激活导致的细胞因子风暴，研究团队将连接臂分子升级，在其中引入一个光控断裂基团，用开关的方式精确调控CAR-T的作用，相当于可随时熔断上述万能钥匙。

我们设计了可光控的连接臂分子FITC-O-Folate，即FITC和叶酸基团通过光敏结构连接在一起，光照时连接臂断裂，CAR-T与靶细胞分离。周德敏表示，借此新型设计，CAR-T的激活严格取决于连接臂分子，并呈现剂量依赖杀伤效应；CAR-T的关闭则不依赖连接臂分子的代谢，实现可任意时间精确关闭。

此外，研究还进一步发现，通过后续补充新的连接臂分子，CAR-T可继续发挥杀伤作用，从而实现CAR-T激活—关闭—再激活的可循环式精确调控。

业内专家表示，该研究以临床科学问题为导向，创新性地将CAR-T技术拓展应用到以类风湿关节炎为代表的系统性自身免疫病中，同时结合免疫学、化学、生物学等多个交叉学科，搭建了可控、通用的CAR-T平台方法，为更安全有效的CAR-T应用提供了新的技术储备，并为自身免疫病和肿瘤的精准治疗提供了新策略，具有广阔的临床应用前景。

据悉，北京协和医院疑难重症及罕见病国家重点实验室平台张博博士为论文第一作者，张烜、周德敏为共同通讯作者。（来源：中国科学报张思玮）

相关论文信息：<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217844>

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.10.004>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：张博等 来源：Cell Chemical Biology

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