
实体瘤“克星”，新疗法定向“杀伤”胃癌细胞

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/18294.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！

实体瘤“克星”，新疗法定向“杀伤”胃癌细胞。

5月9日，《自然—医学》杂志在线刊发北京大学肿瘤医院副院长沈琳教授团队最新成果。

第一期临床试验结果表明，靶向Claudin18.2（CLDN18.2）的CAR-T细胞疗法对消化道实体肿瘤治疗表现出了良好的疗效。所有病例患者的客观缓解率和疾病控制率分别为48.6%和73.0%，超过目前CAR-T细胞疗法在血液瘤治疗中的最好结果（30%以下）。

该研究的数据很可能将给该领域带来极大的信心。审稿人如此评价。

实体瘤治疗的创新

CAR-T细胞疗法在各种类型的血液系统恶性肿瘤中显示出显著的临床疗效，比如白血病、淋巴瘤等等，但其对实体肿瘤的疗效仍非常有限、应用也仍有待开发。

胃癌属于消化系统常见的实体肿瘤。在我国高发癌中，胃癌发病率仅次于肺癌，位列所有恶性肿瘤第二位，每年新发病例40至50万人。而在我国胃癌一旦临床确诊，通常为中晚期。

通讯作者沈琳告诉《中国科学报》，CAR-T细胞疗法就是嵌合抗原受体T细胞免疫疗法，人体内的T细胞也叫T淋巴细胞，能够识别患者身上特异性的抗原。

T细胞为战士，肿瘤嵌合抗原受体CAR为导航系统。

我们把患者体内正常的T细胞提取出来，通过基因技术在T细胞表面加上CAR，就形成了CAR-T细胞，等成熟、强壮了再把它们回输到体内，专门识别体内肿瘤细胞，大量的CAR-T细胞‘蜂拥而至’，从而把肿瘤细胞‘杀死’。沈琳教授解释说。

之所以选择CLDN18.2为靶标，是因为CLDN18.2作为紧密连接细胞间蛋白分子交换的胃特异性亚型，是一种高度选择性的分子，在胃癌细胞中广泛表达。CLDN18.2通常埋藏在胃粘膜中，正常组织中的单克隆抗体基本上接触不到，恶性肿瘤的发生会导致紧密连接的破坏，使肿瘤细胞表面的CLDN18.2表位暴露出来，成为特定的靶点。

CLDN18.2是人体内的天然标记，CAR-T细胞会杀伤带有该标记的细胞。如果大部分肿瘤细胞都有这个标记，理论上肿瘤组织就会被有效杀伤。论文第一作者、北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科主治医师齐长松告诉《中国科学报》。

从研究的结果来看,以CLDN18.2为靶标的CAR-T细胞避免了过去CAR-T产品所存在的两大问题,即一是选择的靶点在重要脏器组织当中也有表达,因此会带来严重的安全性风险;二是抗肿瘤活性低下。

沈琳表示,这是一种个性化疗法,每个患者采集的是自身T细胞,在体外诱导分化后再回到自身体内,有目标地识别带有CLDN18.2标记的特异性抗原。相比于传统疗法,CAR-T细胞疗法更精准地辨别敌军和友军。

第一期试验:重点是安全性

2019年,沈琳团队从科研团队手中接手该项目,开始I期临床试验。

第一阶段,我们主要关注安全性和质量控制。其次是疗效、药代动力学和免疫原性。沈琳说,实验室产品拿到临床后需要修饰组织抗原等一系列改进才能应用于人体,需要科研团队、各个学科的紧密配合。

比如量的把控:提取患者T细胞的量是有限的,需要首先在体外大量扩增,否则将难以达到杀伤肿瘤的效果。

由于在实体瘤治疗方面,靶向CLDN18.2的CAR-T细胞疗法在国际上尚未有成熟产品,沈琳团队参考血液瘤治疗的经验教训。

最困难的是首例患者,我们心里也没有底。沈琳回忆着试验过程,首先从伦理学的角度,我们选择的是常规治疗已经失败的患者,几乎没办法可治的。在他们其中筛选胃肠道内CLDN18.2高表达(大约70%)的患者,其次患者身体其它状况良好,可以忍受可能发生的安全风险。更关键的是,进入临床治疗前,认真复检所有研究结果,逐一制定安全风险预案等。

万事开头难,积累了一定的病例和经验后,沈琳团队和后续患者都更有信心了。她非常感谢参与研究的患者和家属,他们是勇敢的实践者,所有医学的进步,其实都伴随着患者的贡献。

最严重的患者原已病入膏肓,治疗后持续一年以上的生活,还有许多患者正在观察中。沈琳说,这种疗法杀伤效率高,并且作为一种活的药物,在体内有可能长期存活,起到治疗一次就可以长期杀伤体内肿瘤的作用。

第一期临床试验共有37例晚期消化道肿瘤患者,其中有28例是胃癌/胃食管交界处腺癌、5例胰腺癌(PC)和4例其他消化系统肿瘤。

试验结果表明,所有入组患者的肿瘤均已发生远处转移,其中50%患者远处转移累及至少3个器官,且全部是常规治疗失败的患者。所有患者的客观缓解率和疾病控制率分别为48.6%和73.0%,而过去常规药物的有效率约为10%,相关疗法的最好结果在30%以下。

在该试验的28例胃癌/胃食管交界处腺癌患者中,42.9%患者为印戒细胞癌,57.1%患者Lauren分型为弥漫型或混合型,42.9%既往接受过抗PD-1/PD-L1单抗治疗。18例既往至少2线治疗失败的胃癌患者接受 2.5×10^8 CAR-T细胞治疗,客观缓解率为61.1%,疾病控制率为83.3%,无疾病进展为5.6个月。

安全性分析也显示，该CAR-T细胞治疗副反应整体可控，有望为后线胃癌患者提供更好治疗选择。

万里长征第一步

该疗法最主要的作用是开拓性、引领和示范，是CAR-T细胞治疗实体瘤领域内的突破，提升了大家的信心。沈琳期待着下一阶段的试验。

沈琳坦承，这是万里长征第一步，作为国际上首个实体瘤CAR-T细胞疗法的研究，还存在着样本量偏低、与血液瘤治疗相比疗效和成熟度都有较大差距、疾病控制时间不够长久等局限性。

目前，沈琳团队目前已经入组了100多例患者，正在进一步扩大验证，不只局限于胃癌患者，凡是高表达CLDN18.2的实体瘤癌症患者均在他们的筛选范围内。他们希望通过更多的尝试，扩展更多适合指标的患者和病症，而针对晚期胃癌患者的II期关键性研究也已经开始。

我们也正在寻求一些合作，进一步优化我们的流程和产品，提高疗效、延长患者的生存时间。沈琳说。（来源：中国科学报韩扬眉）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01800-8>

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：沈琳等 来源：《自然—医学》

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