
研究发现CAR-M高效再生技术可用于肿瘤治疗

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/27109.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！

研究发现CAR-M高效再生技术可用于肿瘤治疗。近日，中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）教授程涛、沈俊、王建祥团队及中山大学医学院教授李昕团队合作围绕效率和药效，开发了人多能干细胞（hPSC）定向嵌合抗原受体巨噬细胞（CAR-M）高效诱导分化体系，并通过联合激活固有-适应性免疫实现了hPSC-CAR-M的体内强劲抗肿瘤效应。相关研究发表于《细胞·干细胞》。

嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）疗法已在血液肿瘤治疗中取得了显著的疗效，但在实体瘤治疗中却进展缓慢。相比T细胞，巨噬细胞（M）在实体瘤微环境中不仅具有较强的肿瘤组织浸润能力，而且具有促进抗原提呈和增强T细胞杀伤活性的作用。

因此，巨噬细胞有潜力被开发为靶向肿瘤的CAR-M疗法，基于CAR-M的免疫细胞疗法是攻克实体瘤的重要途径。与原代巨噬细胞来源有限相比，hPSC具有自我更新和多向分化潜能且易于基因编辑，为现货型CAR-M的制备提供了可能。

当前，hPSC分化产生CAR-M的相关研究尚处于早期阶段，现有分化方法存在周期长、产量低和细胞功能差等难题。如何高效地将hPSC诱导分化为具有强抗肿瘤活性的CAR-M是hPSC-CAR-M疗法转化应用的关键。

此前，研究团队已成功建立了一套无血清、无基质细胞共培养，化学成分明确的hPSC体外单层造血分化体系。在此早期造血分化研究基础上，该团队进一步优化开发了hPSC定向巨噬细胞高效分化体系，该体系可在2-3周内诱导单个hPSC产生6000个左右的巨噬细胞，相比现有体系提升效率100倍以上。

为了探究hPSC-M的肿瘤靶向杀伤潜能，研究团队设计了针对巨噬细胞的不同CAR结构，最终发现基于UBC启动子的CAR能够持久稳定地表达在hPSC及其分化全过程，且CAR的转导不影响巨噬细胞分化。在此基础上，研究人员进一步评估了hPSC-CAR-M的体外肿瘤靶向杀伤潜能，发现hPSC-CAR-M不仅能吞噬和杀伤血液肿瘤细胞，而且能够杀伤乳腺癌和卵巢癌细胞。

为了探究hPSC-CAR-M的体内抗肿瘤活性，研究团队首先对hPSC-CAR-M的体内持久性及肿瘤浸润性进行了评价，发现hPSC-CAR-M具有较强的体内持久性（>60天）和肿瘤浸润性。然而，在荷瘤小鼠体内hPSC-CAR-M抗肿瘤活性受抑，显著下调M1型巨噬细胞相关表型和信号。通过进一步验证和优化发现单磷酸脂质A（MPLA）和干扰素 γ （IFN- γ ）体内联合注射可以激活hPSC-CAR-M，从而增强hPSC-CAR-M抗肿瘤功能，包括显著降低肿瘤负荷和延长小鼠生存期。

考虑到巨噬细胞具有促进抗原提呈和增强T细胞杀伤活性的作用，研究团队接下来探索了hPSC-CAR-M可否通过激活T细胞启动适应性免疫应答进一步增强抗肿瘤效应。

研究发现，联合hPSC-CAR-M共同输注的T细胞能获得部分脱颗粒潜能，并产生体外肿瘤杀伤能力。进一步，在淋巴瘤异种移植小鼠模型中，该团队发现联合T细胞输注，能进一步增强hPSC-CAR-M体内抗肿瘤疗效，包括显著降低肿瘤负荷和延长小鼠生存期。

最后，为了进一步评价hPSC-CAR-M的抗实体瘤作用，研究团队构建了人乳腺癌和卵巢癌异种移植小鼠模型，并发现联合激活固有-适应性免疫可显著降低实体瘤负荷和延长小鼠生存期。

研究人员表示，该研究提供了可显著提升hPSC-CAR-M分化效率和抗肿瘤活性的可行性策略，为探究CAR-M肿瘤免疫治疗奠定了方法学和理论学基础，具有较大的转化应用前景。（来源：中国科学报 张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.stem.2024.04.012>

作者：程涛等 来源：《细胞—干细胞》

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