
驯服“失控防线”：自身免疫病破局在望

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39244.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！

驯服“失控防线”：自身免疫病破局在望

东冬/编译很多常见病都源于免疫系统紊乱，致使人体遭遇漫长而痛苦的“自我攻击”。长期以来，传统疗法只是靠药物对免疫系统进行“无差别压制”，代价高昂却无法治本。但随着更多研究取得进展，攻克自身免疫病的转机已然出现——从借力CAR-T疗法实现“免疫重启”，到利用新药物、新疫苗优化“免疫记忆”机制，可以说，科学家们正本着“精准重塑”免疫系统的全新理念，引导机体学会“自我宽容”。——编者15岁那年，佩雷·桑塔马利亚被诊断出患有重症肌无力。这是一种自身免疫性疾病，不仅会导致肌肉极度无力，有时甚至会引发呼吸困难。“我不得不服用大量皮质类固醇药物，整个人肿得像个气球。”他回忆说。糟糕的是，这些药物只能暂时压制免疫系统的整体反应，并不能治愈疾病。随着时间推移，他又相继患上其他自身免疫性疾病。于是，他下定决心去追寻这些疾病的根源，“希望有一天能帮到别人。”如今，桑塔马利亚正不断接近这个目标——作为加拿大卡尔加里大学的免疫学家，他正站在新疗法研发的前沿，致力于通过重塑免疫系统，让人体终止对自身组织的破坏性攻击。这些新疗法正陆续进入临床试验阶段，并已初显成效。部分患者在接受一次治疗后，病情长期缓解、数年未复发。这是否意味着，自身免疫病的治疗终于要迎来转机？原因未明的自我“摧残”人体对抗病原体有多道防线。病原体入侵首先会受到皮肤等物理防线的阻挡；即便突破物理防线，诸如巨噬细胞等免疫细胞，也会迅速吞噬并分解这些入侵者——这些都属于先天免疫系统，高效却不精密。“它们会无差别地杀死所有不像人类自身分子的坏家伙。”美国匹兹堡大学的免疫学家丹妮拉·施瓦茨解释道。除此之外，人体还有一套更为复杂的防御机制——适应性免疫系统，由B淋巴细胞和T淋巴细胞组成，能精准识别病毒、细菌表面的抗原并发起攻击。更重要的是，它们拥有记忆，一旦识别过某种病原体，便能在下次遭遇入侵时迅速反应，这也是疫苗能起效的关键。然而，再精准强大的系统也可能出错。有时，B细胞或T细胞会误将人体自身细胞表面的分子识别为“自身抗原”，将其视为敌人并发动攻击，从而引发自身免疫性疾病。“适应性免疫系统的任何环节出问题，都可能导致自身免疫病。”施瓦茨举例说，系统性红斑狼疮通常源于B细胞功能紊乱，使其生成攻击自身DNA的抗体；而1型糖尿病则源于T细胞攻击胰腺中负责制造胰岛素的细胞。至今，科学家仍不清楚自身免疫病的确切诱因。“目前普遍认为它们是遗传与环境因素共同作用的结果，而这些因素因人而异。”美国国立卫生研究院前研究主管弗雷德里克·米勒指出，自身免疫病往往不是突然爆发的，而是历经数年甚至数十年演变。它们极具破坏性，“不仅摧残患者，也会让整个家庭陷入绝望。”传统疗法，如桑塔马利亚早年服用的免疫抑制剂，虽能缓解症状，却代价高昂。“这些药物会提高感染与癌症的风险，因为它们抑制的是整个免疫系统。”米勒解释。理想的解决方案，是让身体重新学会“自我宽容”：清除或重新编程那些发起错误攻击的免疫细胞。经过半个世纪的努力，科学家们终于接近了这一目标。CAR-T让免疫系统“重启”CAR-T细胞疗法（嵌合抗原受体T细胞疗法）最初用于血液癌症治疗，如今也显示出治疗红斑狼疮等自身免疫病的潜力。该疗法从患者体内提取T细胞，在实验室中进行改造，使其表达特殊受体（CAR）。重新注入体内后，它就可以精准识别并清除B细胞，包括那些制造自身抗体的异常细胞。换句

话说，它能让免疫系统按下“重启键”。“CAR-T疗法之所以令人振奋，在于它在某些患者身上似乎具有持久效果。”施瓦茨说，“它清除了大量异常B细胞，而这些细胞似乎再也无法重新生成。”2022年，德国弗里德里希-亚历山大大学的格奥尔格·谢特团队为5名重度红斑狼疮患者实施了CAR-T治疗。结果显示，所有患者的病情都得到缓解，停用了原先的免疫抑制药物。而且，部分患者仅仅接受一次治疗，之后近四年未复发。“这是真正意义上的免疫系统重启。”谢特说，“要重新发展出一种自身免疫病并不容易，因为这得跨越多个免疫检查点。这就是为何很多患者没有出现复发或病情加重”。受此鼓舞，谢特团队已启动针对多种自身免疫病的临床试验。英国伦敦大学学院正在开展针对红斑狼疮CAR-T的I期临床试验，以评估安全性和合适剂量。不过，CAR-T疗法也存在风险。比如，清除B细胞可能导致严重感染，甚至危及生命。同时，其长期后果仍未知。此外，目前其每次治疗费用超过60万美元。米勒坦言，短期内，这种疗法仍将非常昂贵，不可能适用于所有患者。教免疫系统学会“宽容”好消息是，一些更安全、成本更低的新疗法正在出现。它们的目标不是杀死免疫细胞，而是让免疫系统重新学会耐受。桑塔马利亚正在开发一类名为Navacims的新型纳米药物，能重新编程一类关键T细胞——滤泡辅助性T细胞。这类T细胞分布在脾脏、扁桃体和淋巴结中，帮助B细胞产生针对病原体的抗体。然而，在多种自身免疫病（如类风湿性关节炎）中，它们会失控，促使B细胞制造针对自身抗原的抗体，引来大批白细胞攻击身体组织。“Navacims可以中断这一过程。”桑塔马利亚解释，它能让这些滤泡辅助性T细胞“改邪归正”，变成抑制炎症的调节性T细胞。此后，这些调节性T细胞会增殖，形成一支抑制自身免疫炎症的细胞大军。由于它们只会前往与自身抗原相关的炎症部位，因此疗效具备靶向性，身体其他部位的免疫系统仍能正常抵御感染和癌症。目前，Navacims在肝脏自身免疫病、1型糖尿病、炎症性肠病、类风湿性关节炎与多发性硬化的动物模型中均已验证有效；针对肝脏自身免疫病的I期临床试验已在进行中。肝脏也是目前最令人兴奋的自身免疫治疗方向之一。它处于肠道与血液系统的关键交汇点，进入肝脏的血液有80%来自肠道，其中携带有多种来自食物和肠道细菌的抗原。此外，老化和损伤的血细胞也会在肝脏中被清除，这也使肝脏持续接触自身抗原。为了避免免疫系统过度反应，肝脏在进化中成了一个“宽容”的器官。“当抗原在肝脏被识别，免疫系统会更倾向于耐受而非攻击。”美国纽约大学的杰弗里·哈贝尔解释道。抗原进入肝脏后，会被一类称为抗原呈递细胞的免疫细胞捕获并展示给T细胞。在身体其他部位，这通常会引发免疫反应，但在肝脏中，免疫系统却会启动生成可抑制炎症反应的调节性T细胞——这与Navacims的机制相似。“反向疫苗”点燃治愈希望利用这一机制，哈贝尔希望能设计出一种“反向疫苗”。与传统疫苗教会免疫系统识别抗原并攻击病原体不同，反向疫苗的目标是抹除免疫系统对自身抗原的错误记忆。哈贝尔团队设计的反向疫苗，是将特定自身抗原与一种名为“N-乙酰半乳糖胺”的糖分子连接。由于这些分子类似衰老细胞残片的标记，机体会自动将其送往肝脏清除。因此，在肝脏中的抗原呈递细胞与调节性T细胞的共同作用下，免疫系统会对这些抗原“见怪不怪”，实现耐受。2023年，利用这一技术，该团队治疗了类似多发性硬化症的小鼠模型——这类病例中，T细胞会攻击包裹神经纤维的髓鞘，导致渐进性肌无力、麻木，甚至瘫痪与死亡。研究人员将髓鞘蛋白打上“标记”后注入小鼠体内，结果显示，免疫细胞停止攻击髓鞘，神经元功能得以修复，炎症显著减轻，症状逆转。“我们如此激动，是因为看到了真正的治疗效果，”哈贝尔说，“只需一次治疗，就能让原本完全紊乱的免疫系统恢复正常。”此外，目前一项针对乳糜泻（即对麸质不耐受的自身免疫病）的I期临床试验正在进行；另一项针对多发性硬化的I期临床试验已经启动，这些研究由瑞士制药公司Anokion SA（哈贝尔是联合创始人）负责。同时，德国生物科技公司BioNTech也在探索利用mRNA技术，诱导生成针对特定自身抗原的调节性T细胞，从而让机体学会不要攻击自己。这种思路有个显著优势：不需要完全理解所有致病机制。因为自身免疫病往往源于对一个抗原的攻击，而后逐渐波及更多目标，但只要针对其中一个抗原激活调节性T细胞，就有可能整体抑制炎症反应。“令人振奋的是，这些疗法能让免疫系统重新学会宽容。”哈贝尔说，“它们甚至可能抑制那些由我们尚未识别、甚至永远无法识别的抗原所引发的炎症反应”。经过半个世纪的探索，人类或许终于接近了让免疫系统恢复平衡的那一刻。桑塔马利亚谨慎而乐观地说：“未来，像我当年那样被诊断为重症肌无力的青少年，或许

能重新过上正常生活，同时避免额外的感染或癌症风险。”虽然，相关药物仍需在临床试验中验证安全性与疗效，但他相信前景可期，“从大量动物实验结果来看，我坚信我们已经找到了一条驯服这些疾病的道路”。

作者：东冬 来源：文汇报

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](http://www.iikx.com)转发