大牛Carl June“现身”新论文：预测CAR-T疗效，它非常可靠！

作者：writer 来源：生物探索

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/481.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！

宾夕法尼亚大学的 Carl H. June教授是CAR-T领域公认的大牛。近日，他参与发表的一篇最新论文找到了一种能够预测慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者将如何响应CAR-T疗法的T细胞生物标志物。在小部分患者中的初步验证研究显示，该标志物的预测准确率高达100%。

近几年，CAR-T疗法的发展颠覆了部分血癌的治疗。然而，虽然80%接受CAR-T细胞疗法(Kymriah)治疗的晚期急性淋巴细胞白血病(ALL)患者能够产生显著的响应，但在临床试验中，只有26%的晚期CLL患者对这类疗法有反应。

4月30日，发表在Nature Medicine杂志上题为Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia的研究中，来自宾夕法尼亚大学的科学家们可能已经找到了一些晚期CLL患者不对CAR-T细胞疗法做出反应的原因。



图片来源：Nature Medicine (doi:10.1038/s41591-018-0010-1)

关键的T细胞子集

研究显示，在接受CAR-T细胞疗法之前拥有一个至关重要的、更健康的T细胞子集的CLL患者能够对治疗有部分或完全的临床响应，而缺乏这些T细胞的患者则不响应CAR-T疗法。

同时，由J. Joseph Melenhorst博士和Joseph A. Fraietta博士带领的团队发现，这些更加健康的早期记忆T细胞以CD8和CD27的表达以及CD45RO的缺乏为标志。他们还在小部分患者中验证了这一特征，并以100%的准确率预测了哪些患者将会达到完全缓解。



CAR T cells ready for infusion. Credit: Penn Medicine

研究内容

具体来说，在这项新研究中，科学家们回顾性研究了41名晚期的、接受了大量预处理的(heavily pre-treated)高风险CLL患者，他们至少接受了一剂靶向CD19的CAR-T疗法。

在几个实验中，研究小组比较了对CAR-T疗法有完全响应、部分响应和没有响应的患者的T细胞的基因表达谱和表型。分析结果显示，在完全响应者(complete responders)中持续存在和扩增的CAR-T细胞富含调节早期记忆和效应T细胞以及具有IL-6/STAT3特征的基因(早期T细胞中IL-6/STAT3信号通路水平的提高与患者对CAR-T疗法的临床响应有关)，而不响应者(non-responders)表达的基因则与晚期T细胞分化、糖酵解、耗竭和凋亡有关。

为了验证这些生物标志物，研究人员在CAR-T治疗前后对8名CLL患者的早期记忆T细胞进行了筛选。最终，他们以100%的特异性和敏感性鉴定出了完全响应者。

Fraietta博士说：先前已有研究指出，患者预先存在的T细胞质量与较差的临床响应有关。我们的研究的特别之处是找到了关键的细胞子集和特征。有了这样一个非常强健的生物标志物，我们可以采集患者的血液样本，测量这类T细胞群的出现率，从而决定是否给患者使用CAR-T疗法。筛选最有可能对治疗做出响应的患者的能力具有巨大的临床影响，因为，这样一来，不太可能响应这类治疗的患者就能尽早地寻求其他的选择。

小结

作者们认为，这项新发现不仅指出了一种作为急需患者筛选工具(much-needed patient-selection tool)的新T细胞生物标志物，也为在实施CAR-
T细胞治疗前通过新兴的细胞生产技术改善患者的免疫学健康带来了机会。

不过，研究人员也表示，他们目前还不清楚为什么一些患者的T细胞在治疗前比其他患者的T细胞更不理想，以及这种生物标志物是否可以扩展到其他癌症类型，尤其是实体瘤。未来，涉及更多CLL患者的临床研究将帮助回答这些问题。

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转发