
CAR-T细胞疗法最新研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/749.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！

2018年6月1日讯，CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)，即嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效，被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。正如所有的技术一样，CAR-T技术也经历一个漫长的演化过程，正是在这一系列的演化过程中，CAR-T技术逐渐走向成熟。这种新的治疗策略的关键之处在于识别靶细胞的被称作嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的人工受体，而且在经过基因修饰后，病人T细胞能够表达这种CAR。

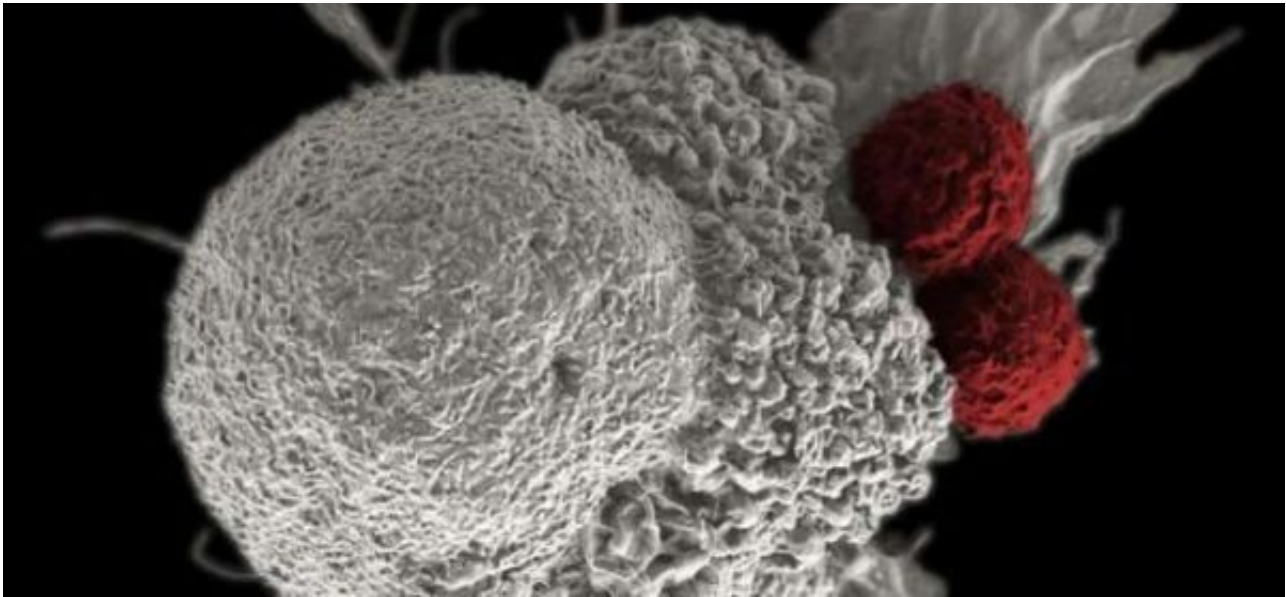
在人体临床试验中，科学家们通过一种类似透析的过程提取出病人体内的一些T细胞，然后在实验室对它们进行基因修饰，将编码这种CAR的基因导入，这样这些T细胞就能够表达这种新的受体。这些经过基因修饰的T细胞在实验室进行增殖，随后将它们灌注回病人体内。这些T细胞利用它们表达的CAR受体结合到靶细胞表面上的分子，而这种结合触发一种内部信号产生，接着这种内部信号如此强效地激活这些T细胞以至于它们快速地摧毁靶细胞。近年来，CAR-T免疫疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外，经改进后，也被用来治疗实体瘤、自身免疫疾病、HIV感染和移植排斥等疾病，具有更广阔的应用空间。

基于此，针对CAR-T细胞疗法取得的最新进展，小编进行一番盘点，以飨读者。

1.CAR T疗法新突破!

Nat Med背靠背发表两个研究团队发现避免细胞因子风暴的新方法 doi:10.1038/s41591-018-0041-7; doi:10.1038/s41591-018-0036-4

两个来自美国和意大利的研究团队分别提出了避免CAR T细胞疗法治疗白血病患者过程中出现细胞因子风暴(CRS)的新方法。在第一项研究中，来自纽约纪念斯隆凯特琳癌症中心的研究人员发展了一种小鼠模型模拟发生CRS的情况，他们找到了涉及这种副作用的关键分子，并成功找到一种药物抑制CRS;第二个研究团队则使用不同的动物模型发现了同样的分子，但是他们没有抑制这个分子，取而代之的是对T细胞进行遗传学修饰，从源头防止了这种情况的发生。两项研究成果于近日背靠背发表在《Nature Medicine》上。



为了治疗白血病，科学家们已经开发出了给病人来源的T细胞修饰上嵌合抗原受体(CAR)后再进行回输的技术，也叫作过继细胞转输，这整个过程叫做CAR T细胞疗法，已经被证明可以非常有效的治疗白血病。但是其使用面临着一个主要的障碍——几乎1/3的病人会发生CRS，这需要极其精细的个性化治疗才能避免病人死亡。一些病人还产生了神经毒性。这些综合征限制了这项技术的使用。而在这两项最新研究中，研究人员找到了克服这些问题的新方法。

在第一项研究中，研究人员在创建动物模型之后，他们发现IL-1是导致CRS的关键因子——而过去的研究已经表明这个分子参与炎症的发生，进一步研究则帮助研究人员发现一种叫做阿那白滞素的药物可以抑制这个分子。在第二项研究中，研究人员发现了相同的分子，他们给CAR T细胞添加了一个抑制基因以防止CRS产生。

2.Haematologica：首次!无需预先化疗，新型CAR T疗法治愈急性髓性白血病!

doi:10.3324/haematol.2017.186742

嵌合抗原受体T细胞疗法(简称CAR T疗法)被美国临床肿瘤学会评为2017年最大的研究突破。这种个性化基因疗法使用病人自身的免疫细胞对抗癌症。目前FDA已经批准了CAR T细胞疗法产品治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤成年患者以及急性成淋巴细胞性白血病儿童和年轻成年人患者。现在莫菲特癌症研究中心的研究人员正在将这项革命性的疗法扩展到其他癌症。一种可能获益的疾病是急性髓性白血病(AML)，这是成年人最常见的急性白血病。超过一半的AML患者在化疗后会消退。但是也有很多患者残余的癌细胞可以耐受化疗并躲过免疫系统，因此会复发。一项新的1期临床试验(Therapeutic Immunotherapy with NKG2D, THINK)正在研究Celyad公司的新型CAR T疗法(CYAD-01，对免疫细胞进行基因工程化修饰使之表达天然杀伤细胞受体)靶向白血病的疗效。根据一项最新发表在《Haematologica》上的案例研究，一个病人在接受CAD-01治疗后再进行骨髓移植，9个月之后仍然没有复发的迹象。

3.Cancer Immunol Res：CAR T细胞疗法成功清除小鼠转移性结直肠癌

doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0362

在一项最新研究中，来自美国宾夕法尼亚州费城托马斯杰斐逊大学的科学家们在药理学与实验治疗学系Adam E. Snook博士的带领下使用人类特异性的GUCY2C导向的单链可变区作为靶向人类

表达GUCY2C的转移灶的CAR的构成基础。研究人员通过检测活化标记物上调、细胞因子分泌和在体外对表达GUCY2C(而非GUCY2C缺陷)的癌细胞的杀伤表明靶向人GUCY2C的鼠源CAR T细胞可以促进抗原特异性的T细胞激活。在同源小鼠模型中,研究人员发现GUCY2C CAR T细胞可以长期保护小鼠发生结直肠癌的肺部转移。GUCY2C CAR T细胞可以识别并杀伤外源表达GUCY2C的人类结直肠癌细胞,使移植了人类肿瘤的免疫缺陷小鼠长期存活。总体而言,研究人员在本研究中找到了一种人类GUCY2C特异性的CAR T细胞疗法,或许可以发展成为治疗表达GUCY2C的转移性结直肠癌的有效疗法。

4.Nat Med : CAR T疗法新进展, Carl J领衔发现决定CAR T疗效的生物标记物
doi:10.1038/s41591-018-0010-1

对自身抗原的耐受导致了人体免疫系统无法清除肿瘤细胞。为了克服这种免疫耐受并使肿瘤消退,来自宾夕法尼亚大学病理学和实验医学部、细胞免疫治疗中心的研究人员设计了一种嵌合抗原受体(CARs)治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)病人。他们发现有部分病人的肿瘤消退了,但是大多数病人并没有响应。



图片来源: Penn Medicine。

而此前并没有研究对病人来源的CAR T细胞进行综合分析以判断治疗成功或者失败的机理。为此,研究人员进行了基因组学、表型和功能评估找到了决定治疗成功与否的决定因素,相关研究成果于近日发表在《Nature Medicine》上,研究通讯作者为J. Joseph Melenhorst教授,肿瘤细胞免疫治疗先驱Carl H. June参与了该研究。

转录组学分析显示完全响应的病人体内的CAR

T细胞富含记忆相关基因,包括IL-6/STAT3信号,而无响应的病人体内的CAR

T细胞中涉及效应细胞分化、糖酵解、耗竭和凋亡的信号出现了上调。持续的肿瘤消退与CAR T细胞产生之前CD27+CD45RO – CD8+

T细胞数量升高相关,这些细胞具有记忆样细胞的特性。来自病人的这些高度功能化的CAR T细胞会产生STAT3相关的细胞因子,而血清中的IL-6与CAR

T细胞增殖有关。抑制IL-6/STAT3可以消除CAR T细胞的增殖。

研究人员进一步进行了机理研究,他们发现高表达IL-6受体的CD27+PD-1 – CD8+ CAR

T细胞意味着治疗有效，也正是这群细胞负责控制了肿瘤的进展。

5.Cell重磅!美国科学家开发出通用型CAR T系统治疗癌症 doi:10.1016/j.cell.2018.03.038

近日，来自MIT的科学家们开发出了一种通用型CAR T细胞系统，相关研究发表在《Cell》上，文章题目为Universal Chimeric Antigen Receptors for Multiplexed and Logical Control of T Cell Responses。该研究亮点有开发了一种分离的、通用、可程式化(split, universal, and programmable, SUPRA)CAR系统用于T细胞治疗;SUPRA CAR可以很好地调控T细胞激活程度以消除毒性;SUPRA CAR可感知多种抗原并做出响应以对抗癌症复发;SUPRA CAR可以诱导控制细胞类型特异性的信号。表达嵌合抗原受体(CARs)的T细胞是一种很有潜力的癌症治疗性药物，有着完全治愈癌症的潜力。为了扩大CAR T系统治疗癌症的潜力，来自波士顿大学的Wilson W. Wong教授及其同事开发了一种SUPRA CAR系统，同时包含了多方面的升级，例如在不对T细胞再次重编程的情况下切换靶标，T细胞激活程度完全可控，可感知多种抗原并做出逻辑性响应等。这些特点可以用于对抗肿瘤复发，消除过度激活并增强CAR T细胞疗法的特异性。研究人员在两种肿瘤模型中对这种系统进行了测试，他们发现该系统展现出了广泛的抗癌能力，因此在考虑将该系统进行人源化以降低免疫原性。此外，研究人员还扩展出了一种正交的SUPRA CAR系统，可以独立调节不同的T细胞亚群，表明这是一种双重可诱导的CAR系统。

6.PNAS：CAR-T癌症免疫疗法机制新突破 doi：10.1073/pnas.1713301115

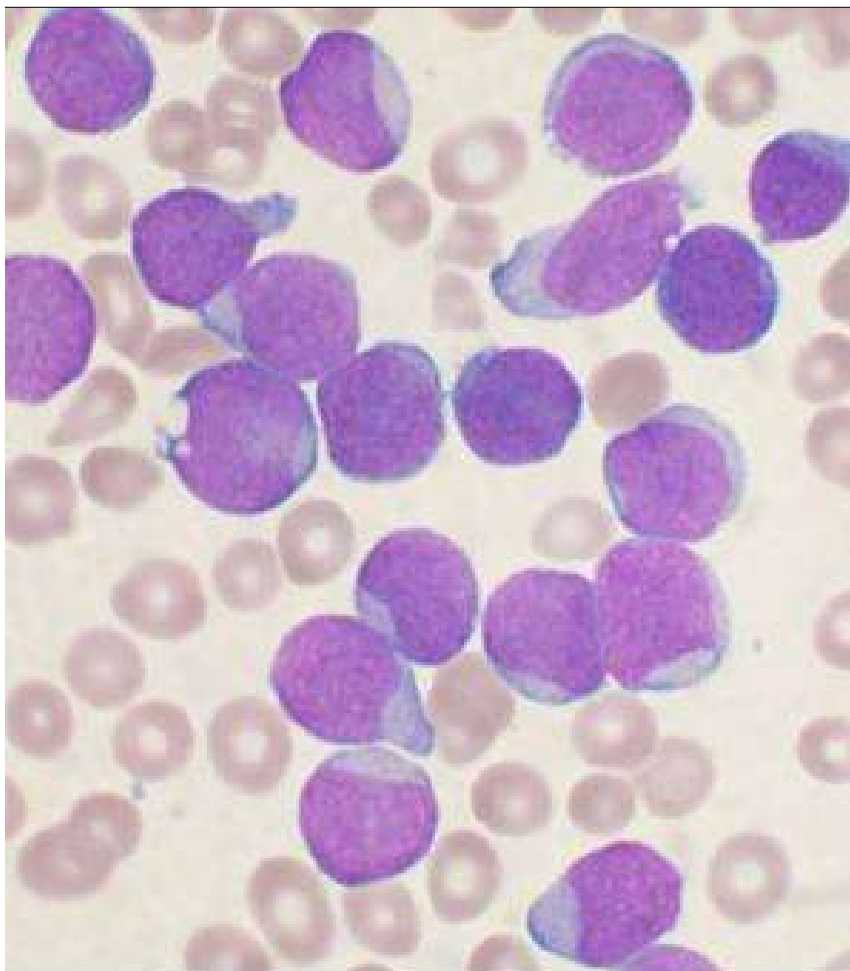
最近一项研究表明CAR-T免疫疗法不仅能够用于治疗血液疾病，还能够用于治疗实体瘤，其中一个例子就是难以治疗的脑癌。这项研究是由来自Walter and Eliza Hall研究所的Misty Jenkins博士等人做出的，该研究揭示了CAR-T疗法快速杀伤癌细胞的关键机制，以及为何会引发严重的负面效应。CAR-T疗法是一种革命性的免疫疗法，它利用工程化的T细胞诱导机体免疫系统杀伤癌症。目前美国FDA2017年批准了该疗法用于治疗血液癌症，例如儿童白血病以及特定类型的淋巴瘤。

7.PNAS重磅!研究人员开发出可以远程控制的CAR-T细胞免疫治疗系统!
doi:10.1073/pnas.1714900115

一个研究团队已经成功开发出了基于超声系统的远程免疫治疗系统，可以非侵入性地远程控制活的免疫T细胞的基因表达情况，从而识别并杀伤癌细胞。研究人员认为，对于在动物和人体中的临床转化而言，非侵入性地远程操纵细胞至关重要。该团队使用力学遗传学开发出了一种新方法用于远程控制基因表达和细胞活化，力学遗传学是一个新的科学领域，聚焦于细胞和组织中的机械力及其变化如何影响基因表达。研究人员使用超声扰乱T细胞，然后将这些力学信号转化为细胞的基因控制。在这项研究中，研究人员展示了他们远程控制的力学遗传学系统如何用于修饰出可以靶向并杀伤癌细胞的表达嵌合抗原抗体(CAR)的T细胞。这种工程化的CAR-T细胞具有力学传感器及基因转换元件，可以通过超声放大气泡进行远程控制。研究人员发现与链霉素亲和素结合在一起的微泡可以结合在细胞表面，这些细胞表达力学敏感的Piezo1离子通道。一旦超声作用，微泡就会震荡并刺激Piezo1离子通道，使得钙离子进入细胞。这就会触发下游信号，包括钙调磷酸酶激活、NFAT去磷酸化并转移至细胞核内，这些NFAT会结合基因转换元件的上游响应元件以启动CAR基因表达，从而识别并杀伤靶向的癌细胞。

8.3个月响应率81%，12个月生存率76%!NEJM公布CAR-T疗法治疗儿童白血病重磅结果!
doi:10.1056/NEJMoa1709866

一项全球、多中心的CAR-T细胞疗法的关键二期临床实验结果于近日发表在《New England Journal of Medicine》上，也正是该研究促使了美国FDA批准首个基因/细胞疗法。该疗法名为tisagenlecleucel，通过使用基因工程化的患者自身白细胞靶向并杀伤癌细胞。该疗法已于2017年7月被FDA批准用于治疗儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)，该疾病是最常见的儿童癌症。该研究通讯作者包括费城儿童医院Stephan A. Grupp博士和洛杉矶儿童医院(CHLA)Michael A. Pulsipher博士。



图片来源：VashiDonsk/Wikipedia。

Pulsipher还是小儿血液和骨髓移植协会主席，与Grupp及文章主要作者Shannon Maude(CHOP)以及英国、加拿大、欧洲、日本、澳大利亚的科学家们，携手研究赞助商诺华一起组织并执行了该研究。该研究总计在全球25个地区、11个国家进行。这篇研究报道了75例3-21岁之间患复发性或者难治疗的B细胞ALL病人的数据。61%的病人在异体骨髓干细胞移植后复发，已无其他疗法可选。为了对比，该文章引用了另一个FDA批准的用于治疗复发或难治愈的ALL的疗法：它的响应率为20%，中位生存期为13周。

最新的数据显示治疗3个月后总消退率为81%。流式检测显示所有对治疗产生反应的病人都没有残余的癌细胞，而流式分析是最灵敏的检测手段。6个月的总生存率达90%，12个月的总生存率达76%。目前还没到消退中位期，而血液中的tisagenlecleucel已经持续存在达20个月。当然这种疗法也存在很大的副作用：73%的病人出现了3-4级严重副作用。最大的副作用包括细胞因子释放综合征和神经活动紊乱(40%)，而前者通常需要ICU护理。

9.传奇生物宣布针对多发性骨髓瘤的CAR-T免疫细胞疗法

JNJ-68284528的临床试验申请获FDA许可

2018年5月30日于纽约皮斯卡塔韦，金斯瑞生物科技(股票代码HK.

1548)之子公司传奇生物宣布美国食品药品监督管理局(FDA)授权传奇生物的合作伙伴——Janssen Biotech, Inc. (Janssen)就其针对复发/难治性多发性骨髓瘤患者的CAR-T细胞疗法LCAR-B38M (JNJ-68284528)开展1b/2期临床试验，以评估该产品的安全性和有效性。预计1b/2的临床试验将于2018年下半年开始招募病人。1b/2期研究 (68284528MMY2001)是传奇与Janssen在2017年达成的共同开发针对多发性骨髓瘤的CAR-T细胞疗法全球战略合作的一部分。

LCAR-B38M (JNJ-68284528)是一种以B细胞成熟抗原(一种在成熟B淋巴细胞和恶性浆细胞表面表达的分子)为靶点的自体CAR-T细胞疗法。这一试验中的疗法所表达的嵌合抗原受体(CAR)与传奇公司在中国多个中心进行的首次应用于人体的临床研究(Legend-2)上使用的嵌合抗原完全一致。此次1b/2期所进行的非盲、多中心研究将评估JNJ-68284528对治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的成年患者的安全性和有效性。1b部分研究的主要目的是测试药物的安全性以及确定JNJ-68284528的使用剂量，试验的使用剂量来源于在Legend-2临床研究中所使用的剂量。而2期研究的主要目的是评估JNJ-68284528的有效性(主要临床终点为总体反应率(部分反应或更好效果)遵循国际骨髓瘤工作组(IMWG)定义的响应标准)。

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