

# 专题讲座二

## CAR-T和细胞治疗

华东理工大学生物工程学院

肖婧凡

# T细胞与肿瘤免疫治疗：下一个诺贝尔奖热门？

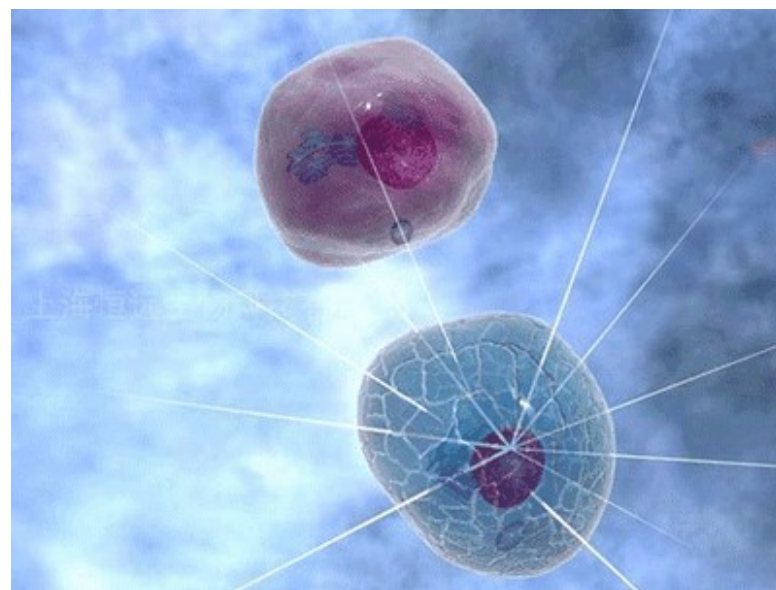
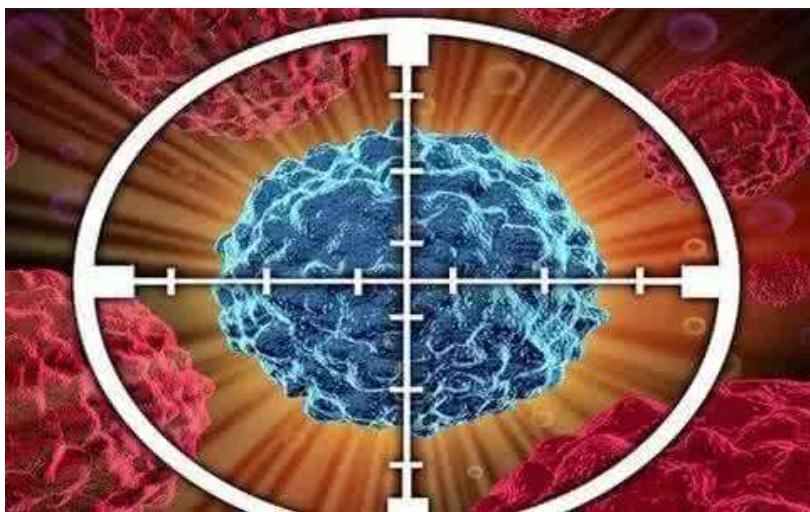


- 继美国食品和药品管理局（FDA）2011年批准**anti-CTLA4**（细胞毒性T细胞抗原-4抗体）用于治疗黑色素瘤。
- **PD-1**（程序性细胞死亡1）抗体也在2014年获准用于同类肿瘤，并提前结束肺癌第三期临床试验。
- **CAR-T**（嵌合抗原受体T细胞免疫疗法）技术在白血病治疗方面也有巨大成功。

# 肿瘤免疫治疗

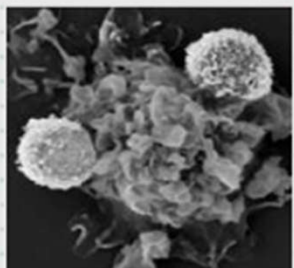
《科学》杂志评论作为2013年度最重要的科学突破榜首——癌症的免疫疗法。治疗的靶标是身体的免疫系统而不是针对肿瘤，利用T细胞和其他免疫细胞来对抗肿瘤。

CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy)  
嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。





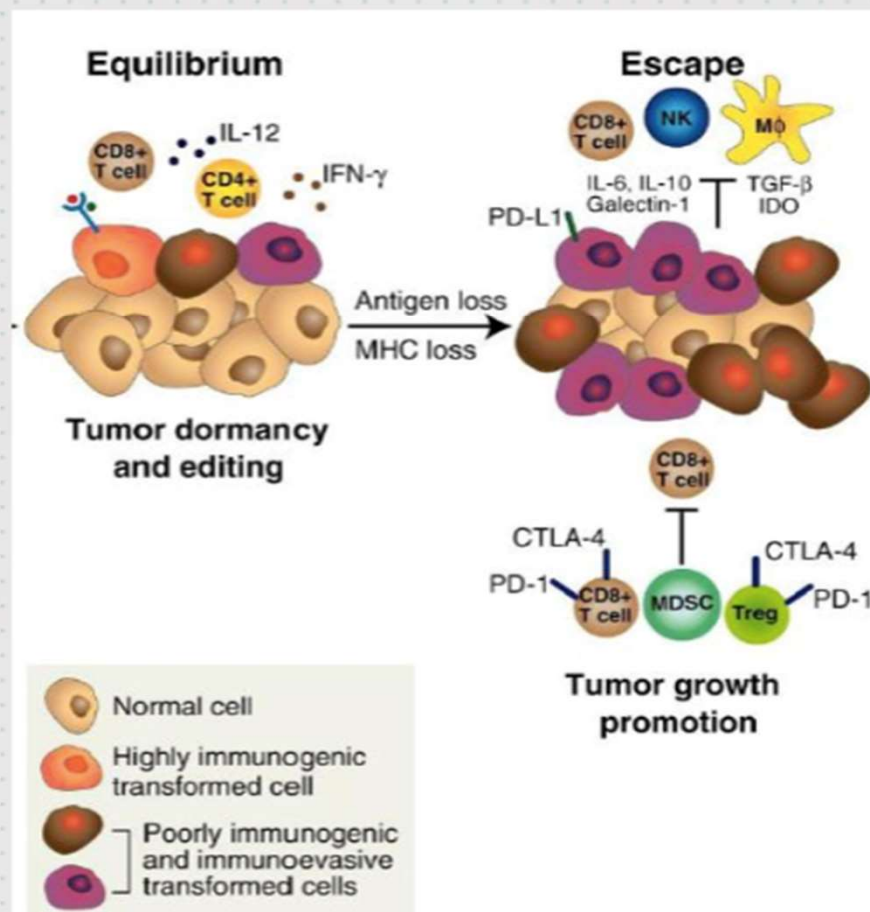
# 癌症的免疫编辑



- ✓ **T淋巴细胞是我们人体内最强大的杀伤细胞；**
- ✓ **杀伤性T细胞在肿瘤组织的存在与肿瘤患者生存期的延长紧密相关；**

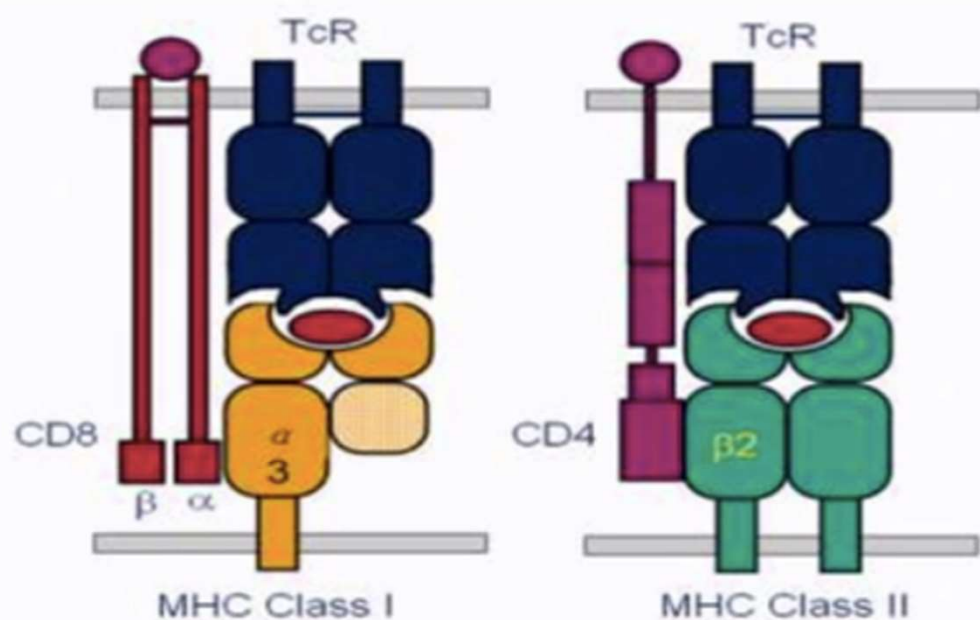
- ✓ 基于T细胞的免疫治疗在晚期癌症患者的临床试验中表现出非常好的治疗效果：

- **过继性自体T细胞治疗**
- **CAR-T细胞治疗**
- **抗CTLA-4、抗PD-1、抗PD-L1抗体治疗**
- **等等。**



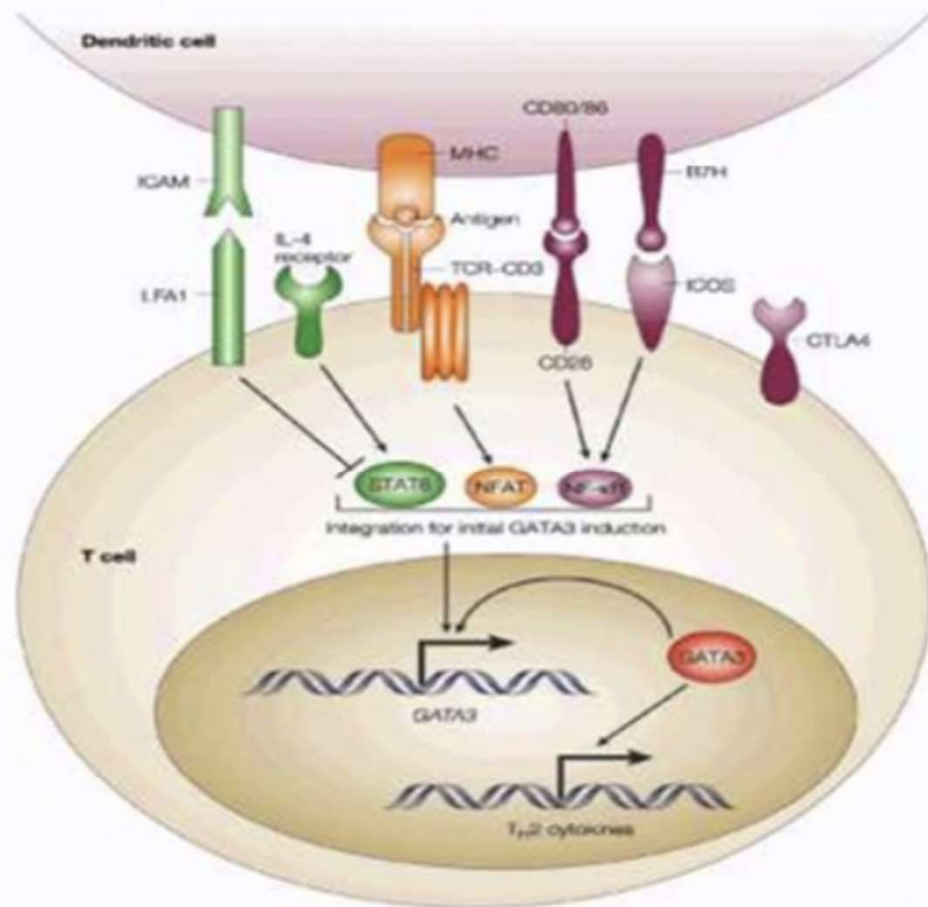
癌症免编辑

## T细胞受体及信号转导



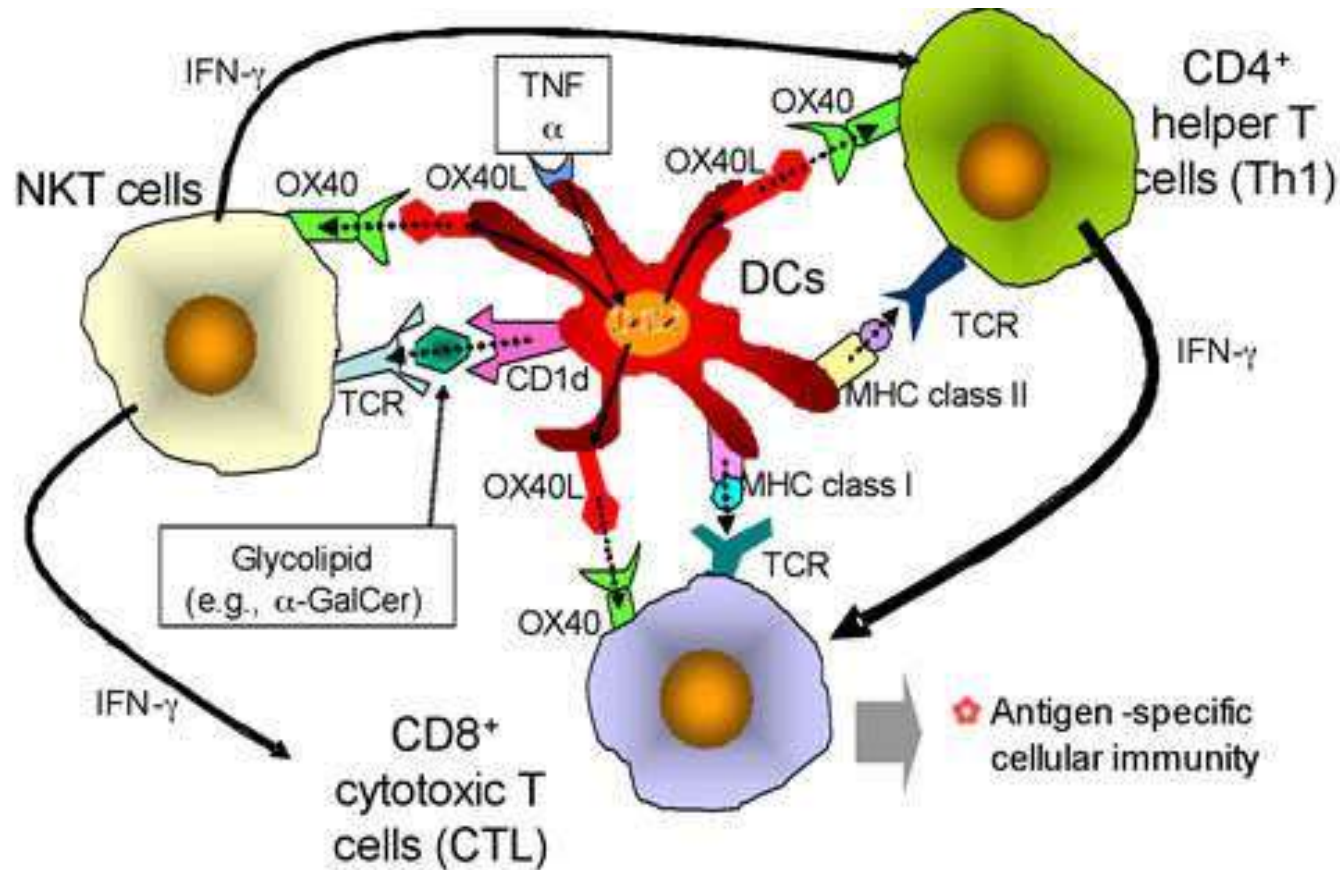
T细胞免疫识别特点给了肿瘤逃逸的机会：

- ✓ T细胞不能识别游离的抗原
- ✓ T细胞受体与抗原间亲和力较低





# T细胞疗法

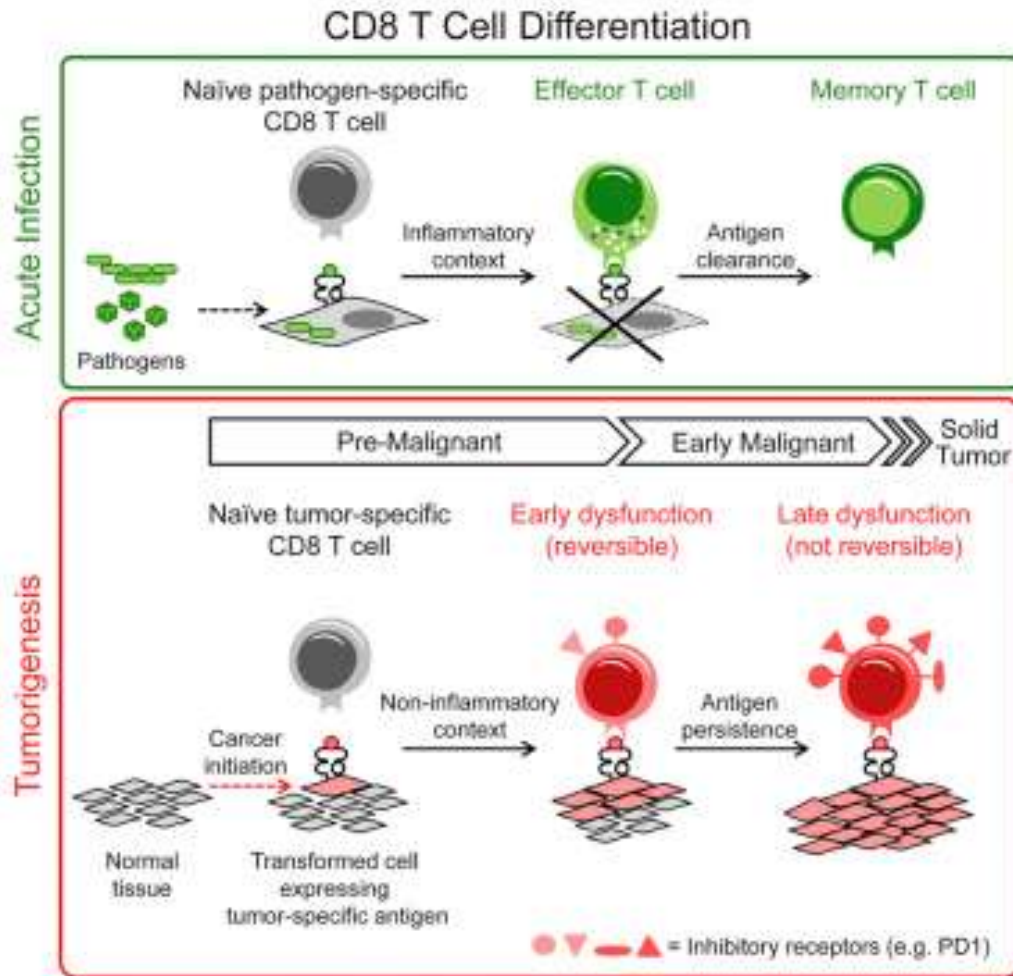


CD4 T细胞：主要分泌细胞因子来调节其它免疫细胞的功能，因此被称为辅助性T细胞。

CD8 T细胞；杀伤性T细胞，对于病毒感染的细胞，它们能特异性地识别并杀死它们

OX40 ligand on DC not only could costimulate CD4+ helper T cells, but also NKT cells to initiate robust immune responses.

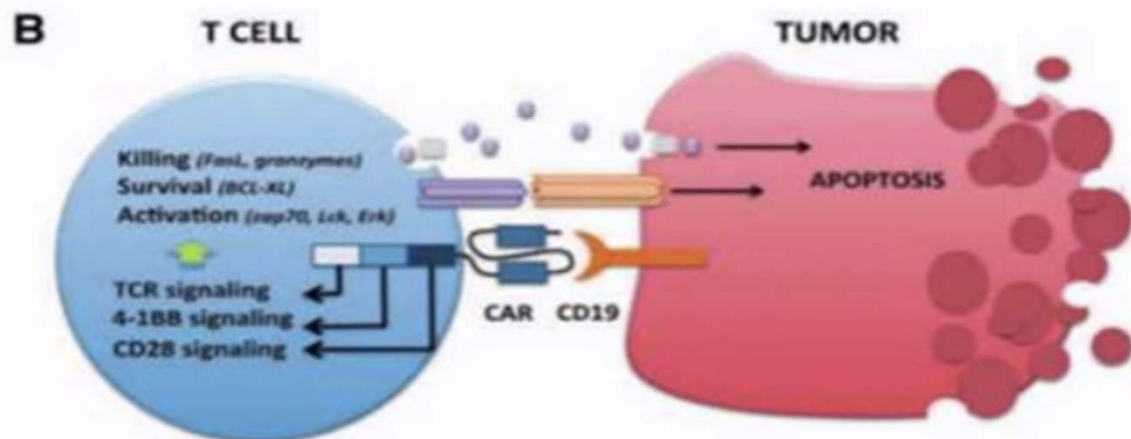
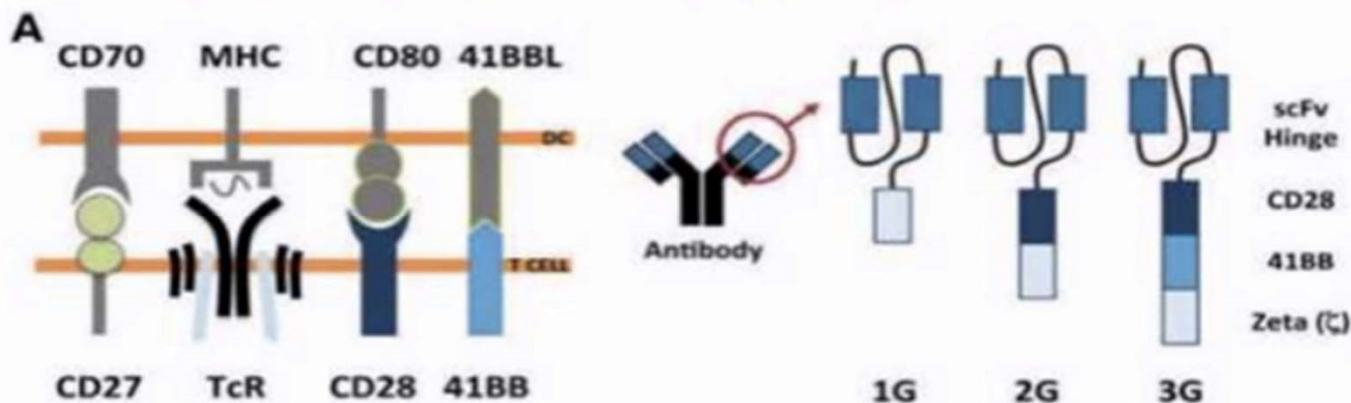
# Immunity: 肿瘤发生早期杀伤性T细胞就已被永久沉默



第一，发现导致具有肿瘤识别功能的T细胞出现功能紊乱的分子，最终干扰这些具有沉默作用的分子

第二，在实验室进行工程改造T细胞的开发，这些细胞不仅能够识别驱动性基因突变并且不能被肿瘤关闭，研究人员希望该策略能够最终应用于临床治疗。

# 嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T)



**CAR-T**：通过基因工程技术，使能够特异性识别肿瘤抗原的受体表达在T细胞表面。

使T细胞对肿瘤抗原的识别突避开抗原递呈及MHC的限制性，同时最大活化T细胞。

*JNCI J Natl Cancer Inst, 2016, Vol. 108, No. 7*



# CAR-T的发展历程

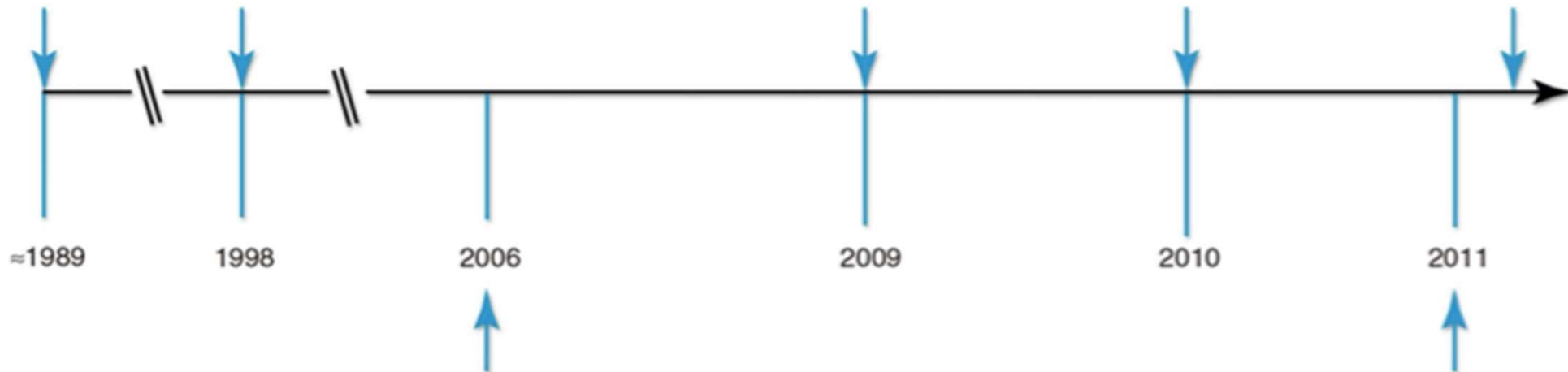
First proposal  
of CAR-T  
cell [10,11]

Preclinical studies  
with 2nd Generation  
CAR [17]

Preclinical studies with  
3rd Generation  
CAR [21,22]

Treatment related mortality  
in 1 patient treated with  
2nd generation CAR directed  
against Her2/neu (colon  
carcinoma) [27]

>20 CAR-T cell trials  
listed as open or  
due to open on  
clinicaltrials.gov  
database



1989

1998

2006

2009

2010

2011

1st Generation CAR trials directed against CAIX (renal cell carcinoma) [25] or Folate receptor (ovarian carcinoma) [24] reported:

- No clinical responses
- Poor CAR-T cell persistence

1st documented clinical evidence of CAR-T cell auto-toxicity [25]

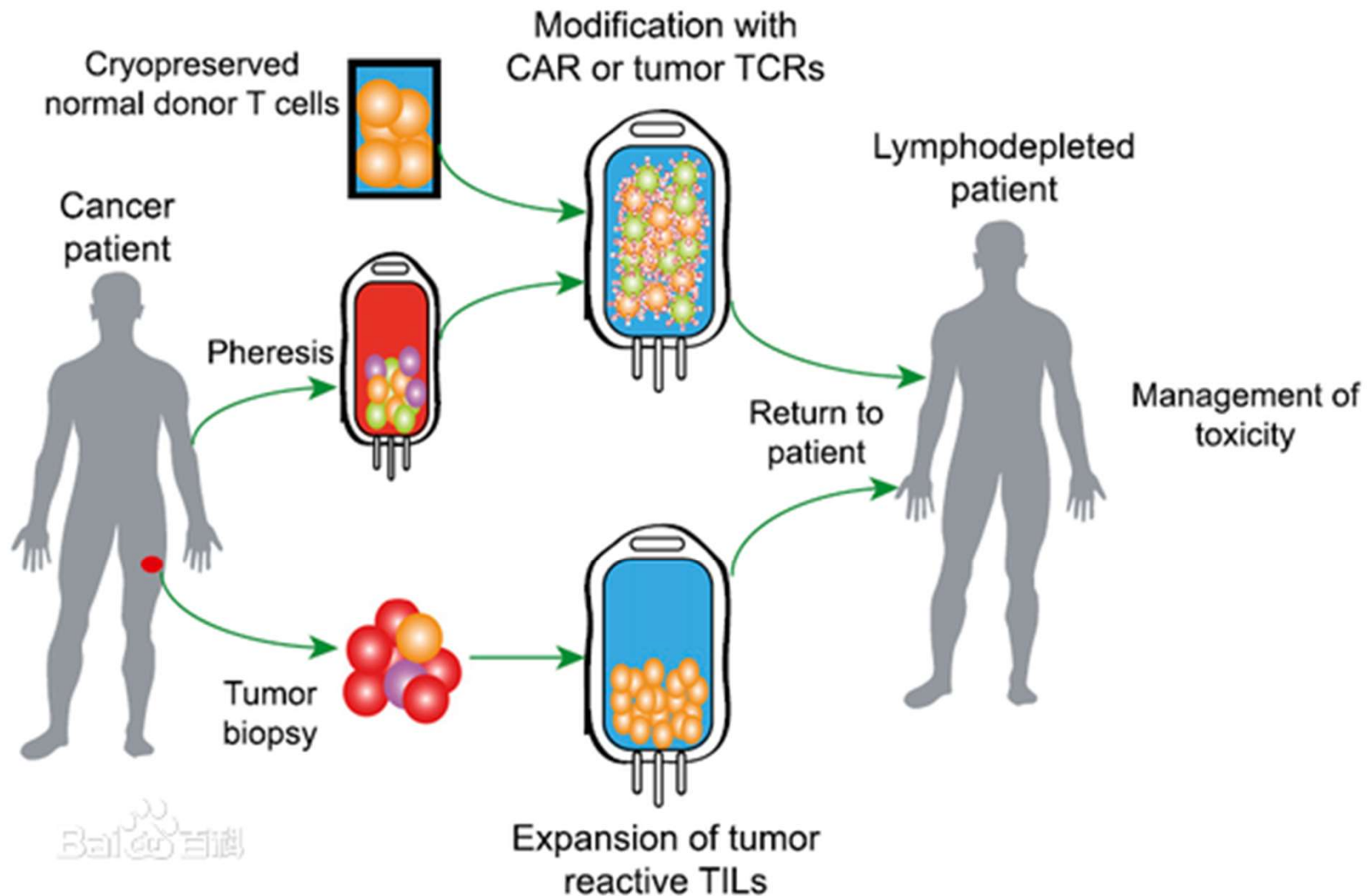
2nd Generation CAR:CD137- $\zeta$  trial directed against CD19 (CLL) [5,6] reported:

- Clinical responses
- Prolonged CAR-T cell persistence

These findings are extended by 2nd Generation CAR:CD28- $\zeta$  trials directed against CD19 (CLL) [7-9]

# CAR-T的治疗流程

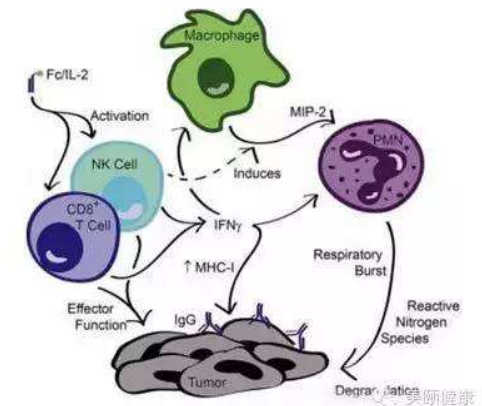
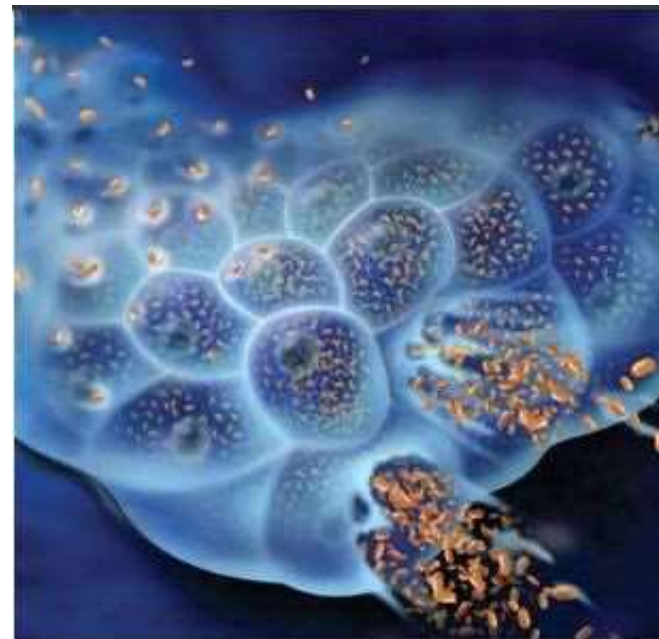
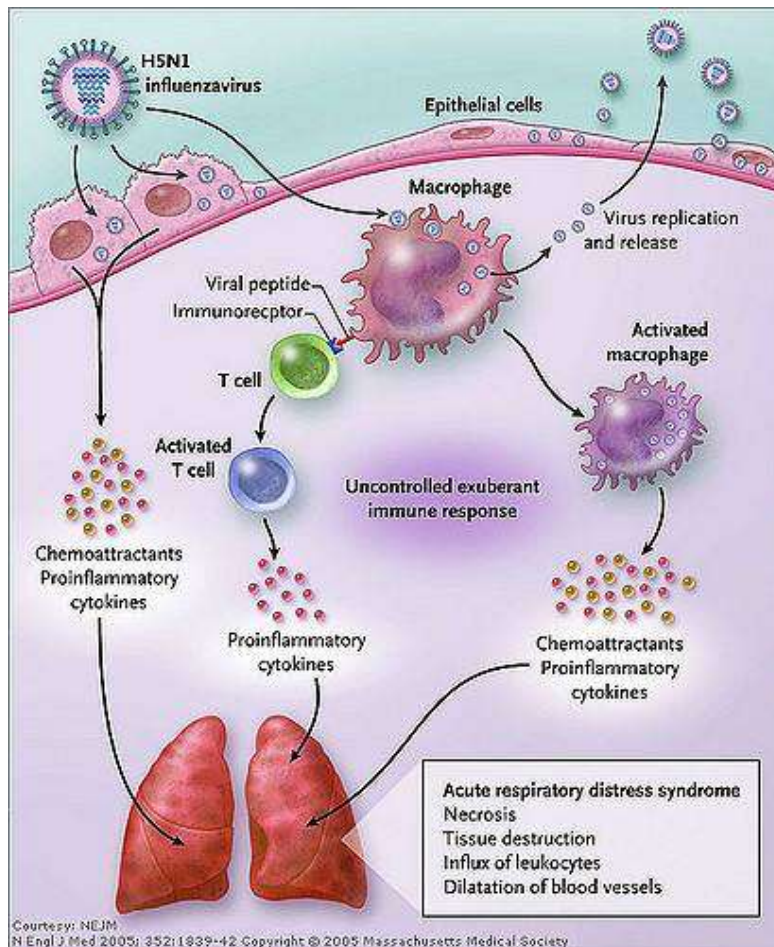
TRANSLATING IMMUNOLOGY: CAR- AND TCR-ENGINEERED T CELLS



# 细胞因子风暴

- CAR-T也不是完美的，病人接受CAR-T疗法有一个巨大的临床风险：细胞因子风暴，也叫细胞因子释放综合征

**细胞因子风暴 (cytokine storm)** 是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、MCP-1和IL-8等迅速大量产生的现象，是引起急性呼吸窘迫综合征和多器官衰竭的重要原因。





# CAR-T成功治疗的案例

## Emily的故事



患有急性淋巴细胞白血病（ALL）的7岁女孩Emily Whitehead，接受了CD19-CAR-T细胞治疗，获得**完全缓解**。

2013年3月 NEJM报道

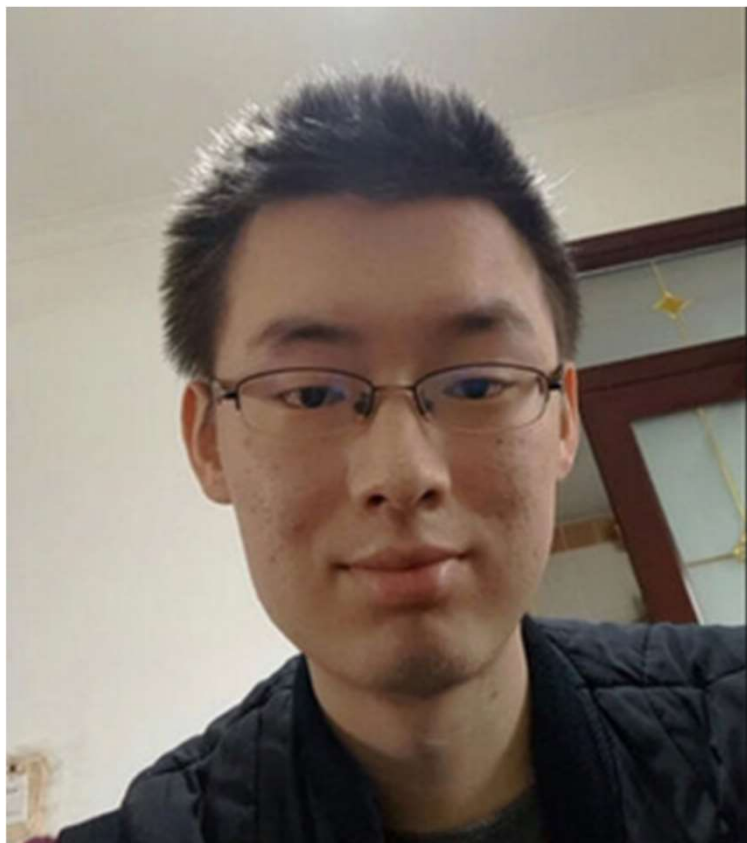
# CAR-T成功治疗的案例

靶向CD19分子的CAR-T细胞治疗在复发性、难治性慢性淋性白血病（CLL）和急性淋性白血病（ALL）病人上成功诱导出持久的免疫应答、以及瞬间的细胞因子释放综合征





# 魏则西事件首末



魏则西，1994年出生于陕西咸阳，籍贯河南省扶沟县，西安电子科技大学2012级学生，当时以600多分的高考成绩考入计算机系，其后因患滑膜肉瘤去世。





## CAR-T，路漫漫兮

### 目前的困难：

- ☒ 实体肿瘤效果欠佳
- ☒ 脱靶效应
- ☒ 细胞因子释放综合症
- ☒ 个体化定制成本高

### 未来的方向：

- ☑ 继续发现肿瘤特异性抗原
- ☑ 高效安全的转染方法
- ☑ 精确调控CAR-T活性的方法
- ☑ 更多的CARs：CAR-NK, CAR-CIK
- ☑ 功能持续的CARs：CAR-HSCs？