



## 80%小鼠肿瘤完全消失！新型CAR-T细胞"咬死"致命脑瘤

发布时间：2019-07-24 08:45:50 分享到：

《自然》子刊Nature Biotechnology最新发表的一篇文章中，来自哈佛医学院麻省总医院（Massachusetts General Hospital）的科学家们展示了一项抗击大脑恶性肿瘤的研究结果。他们结合两种抗癌新技术，对胶质母细胞瘤展开有效攻击。利用可产生双特异性抗体的新型CAR-T细胞进行治疗，在80%的小鼠中，脑内的肿瘤完全消失！

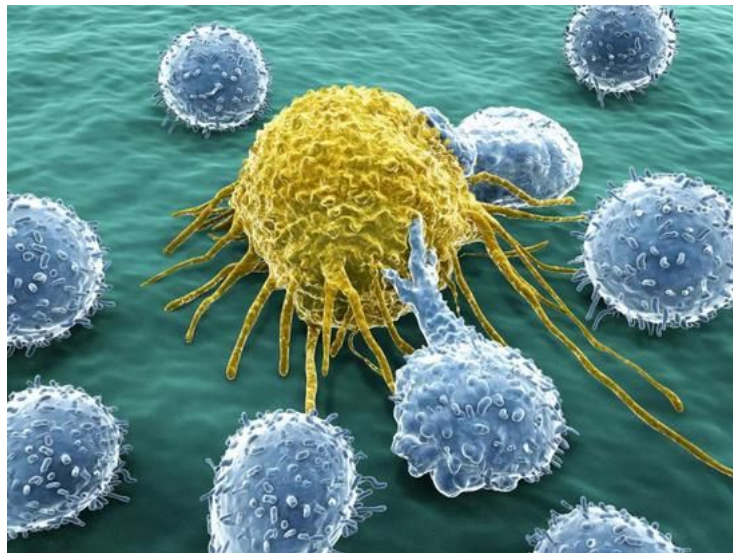


### CAR-T cells secreting BiTEs circumvent antigen escape without detectable toxicity

Bryan D. Choi<sup>1,2</sup>, Xiaoling Yu<sup>1</sup>, Ana P. Castano<sup>1</sup>, Amanda A. Bouffard<sup>1</sup>, Andrea Schmidts<sup>1</sup>, Rebecca C. Larson<sup>1</sup>, Stefanie R. Bailey<sup>1</sup>, Angela C. Boroughs<sup>1</sup>, Matthew J. Frigault<sup>1,2</sup>, Mark B. Leick<sup>1</sup>, Irene Scarfò<sup>1</sup>, Curtis L. Cetrulo<sup>4</sup>, Shadmehr Demehri<sup>2</sup>, Brian V. Nahed<sup>2</sup>, Daniel P. Cahill<sup>2</sup>, Hiroaki Wakimoto<sup>2</sup>, William T. Curry<sup>2</sup>, Bob S. Carter<sup>2</sup> and Marcela V. Maus<sup>1,3\*</sup>

胶质母细胞瘤是最常见的大脑恶性肿瘤。这种癌症侵略性极强，会迅速恶化，确诊后留给患者的时间平均只有15个月左右，5年生存率低于10%，论凶残程度，胜过被称为“癌中之王”的胰腺癌！而常规的手术、放疗和化疗，对胶质母细胞瘤的治疗效果十分有限。

免疫疗法、细胞疗法等革命性技术问世，让科学家们有了更有力的抗癌武器。例如嵌合抗原受体（CAR）T细胞，这是一种经过基因工程设计的免疫细胞，表面带有特制的抗体，能够识别癌细胞。像已获FDA批准的两款CAR-T细胞疗法（诺华的Kymriah和吉利德的Yescarta），就是针对癌细胞表面抗原CD19进行结合，用于治疗血液肿瘤。



图片来源：123RF

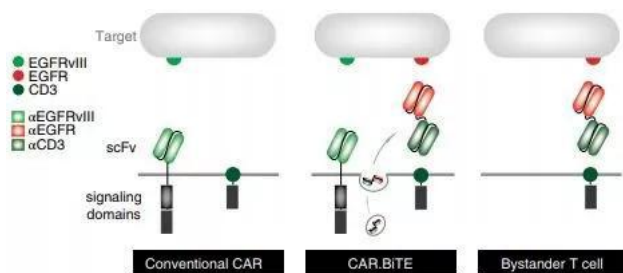
胶质母细胞瘤的细胞表面，也有特殊的受体分子可以作为识别抗原。比如，突变形式的表皮生长因子受体EGFRvIII。这些“致癌受体”介导了异常的生长因子信号通路，驱动癌细胞不受控制地疯长。

理论上说，可以让CAR-T细胞去识别EGFRvIII，对胶质母细胞瘤发起攻击。这也正是这项研究负责人Marcela Maus教授曾经尝试过的做法。可实体瘤之所以难治，一个很棘手的原因在于“异质性”，也就是说，这些癌细胞的分子特征不尽相同。在胶质母细胞瘤中，还有很多细胞不表达突变形式的EGFR，却大量表达正常的EGFR，它们同样会放大生长信号，造成肿瘤疯长。这时候，光靠识别EGFRvIII的CAR-T细胞还不能击退肿瘤。

怎么能再补上一拳、提高治疗效果？这时新型免疫疗法——双特异性T细胞接合器（BiTE）上场。所谓的“双特异性”，就是可以同时靶向两个分子，它就像两个分子挂钩，一个咬住肿瘤细胞EGFR，另一个咬住效应T细胞上的表面抗原，把T细胞激活，使之产生能杀伤肿瘤的蛋白质。

但BiTE要发挥作用，还有一个问题需要解决：胶质母细胞瘤位于脑中，抗体得通过血脑屏障才能起效，这对于分子量较大的BiTE有难度。

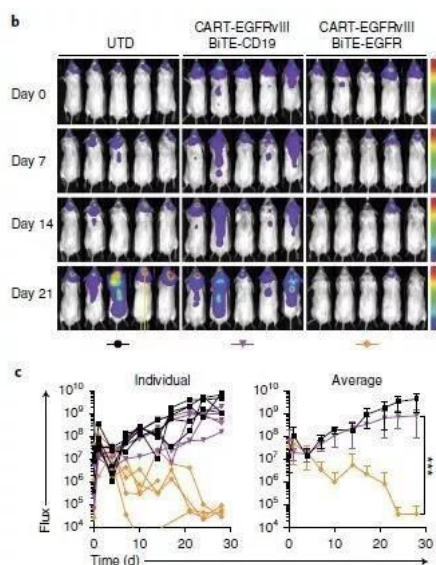
为此，研究团队设计了一个富有创意的方法。他们把表达BiTE的基因导入CAR-T细胞，当T细胞进入大脑后，再持续产生BiTE“咬住”肿瘤细胞。



▲表达双特异性抗体的CAR-T细胞示意图（图片来源：参考资料[1]）

接下来，研究团队在胶质母细胞瘤小鼠模型中检验了这种新CAR-T细胞的治疗潜力。

他们在免疫缺陷型小鼠脑中植入了人脑胶质瘤细胞，然后把分泌BiTE的CAR-T细胞注入小鼠体内，同时靶向表达EGFRvIII和EGFR的肿瘤细胞予以打击。经过3周时间，80%的小鼠表现出了“完全缓解”，体内已经看不到肿瘤！



▲分泌BiTE靶向EGFR的CART-EGFRvIII细胞，让小鼠脑内的肿瘤在3周之内显著缩小甚至完全消失（图片来源：参考资料[1]）

此外，由于针对EGFR的BiTE会局部地在CAR-T细胞到达的部位起作用，并不影响其他表达EGFR的正常组织，这一点研究者也在小鼠身上通过移植的人体皮肤进行了检验，为这种疗法的安全性提供了数据。

研究者为此种CART.BiTE细胞申请了专利，并希望开展进一步的临床试验。和其他癌症疗法一样，在最终确认适用于人类之前，这种新疗法还需要更多的实验证据。“考虑到胶质母细胞瘤的存活率非常低，任何有效的疗法，哪怕只能针对一部分病例，都可以造福患者。” Maus教授相信。

来源：新浪科技综合

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

