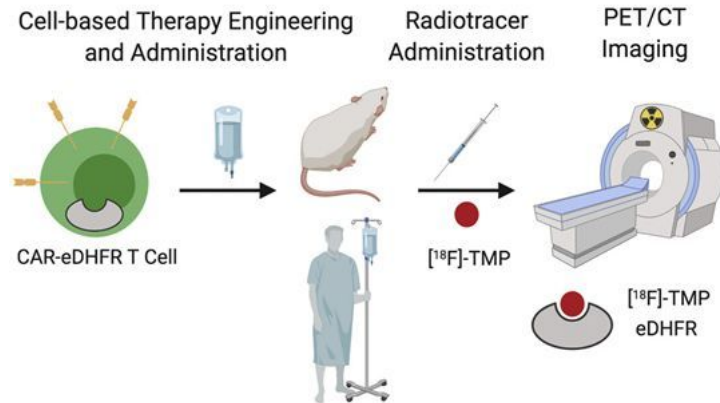


Cell子刊：给CAR-T细胞标记上成像示踪剂，可在体内实时追踪CAR-T细胞

发布时间：2019-11-18 13:45:10 分享到：

在CAR-T细胞疗法中，患者自身的T细胞经过基因改造后，被移植回患者体内以发现并杀死癌症。这类免疫疗法已引发了某些癌症的治疗变革，但是一旦CAR-T细胞进入患者体内，它们将去向何处？医生如何知道它们已成功地达到了目的地，并且在数周、数月甚至数年后仍在继续与疾病作斗争？

在一项新的研究中，来自美国宾夕法尼亚大学的研究人员发现了一种追踪体内CAR-T细胞的方法。他们对CAR-T细胞进行基因改造，使得它们携带分子标签，这样他们就能在动物模型中利用正电子发射断层成像（PET）监测它们。相关研究结果近期发表在Molecular Therapy期刊上，论文标题为“Imaging CAR T Cell Trafficking with eDHFR as a PET Reporter Gene”。



图片来自Molecular Therapy, 2019, doi:10.1016/j.ymthe.2019.10.007。

论文共同通讯作者兼论文第一作者、宾夕法尼亚大学放射学系助理教授Mark Sellmyer博士说，“目前，了解体内基因或细胞疗法仍然在体内存在的唯一方法是定期进行肿瘤活检或抽血，这提供了对治疗的非常粗略的测量。借助我们的技术，临床医生将能够定量地观察随着时间的推移，CAR-T细胞在体内持续存在的数量和位置，这是这种疗法的持久性和潜在功效的指标。对CAR-T细胞进行成像观察也将允许人们在研究环境下更轻松地进行测试和修改针对许多不同类型疾病的疗法。”

PET扫描通过使用放射性示踪剂产生彩色的多维人体图像，放射性示踪剂通常是在肿瘤中积累或与特定蛋白结合以指示疾病存在的小分子，比如葡萄糖。比如，当将放射性示踪剂氟脱氧葡萄糖（flourodeoxyglucose, FDG）注入体内时，癌细胞以比周围细胞更高的速率摄入这种分子。照相机拍摄这些癌症“热点”的图片，并在计算机上对它们进行重建，从而使临床医生可以看到疾病存在的地方。

但是，就细胞疗法（比如CAR-T细胞疗法）而言，这些治疗性细胞看起来就像人体的正常免疫细胞，这就使得PET扫描无法区分这两者。为了解决这个问题，这些研究人员选择一种不是来自人类而是来自细菌的酶---大肠杆菌二氢叶酸还原酶（E. coli dihydrofolate reductase, eDHFR）---对CAR-T细胞进行基因改造。为了体现CAR-T细胞和正常免疫细胞之间的区别，他们构建出一种源自抗生素甲氧苄啶（trimethoprim）的放射性示踪剂，它对eDHFR具有高亲和力，而对人二氢叶酸还原酶则具有低亲和力。

Sellmyer说：“这种亲和力上的差异使得我们认为表达eDHFR的CAR-T细胞将具有高对比度或高信噪比。”

在这项新的研究中，CAR-T细胞经过基因改造后被标记上细菌蛋白eDHFR（称为PET报告基因），然后被移植到小鼠模型中。在给这些小鼠注射甲氧苄啶后，CAR-T细胞亮了起来，这就使得这些研究人员可以通过PET/CT扫描实时追踪它们。而且，鉴于这些CAR-T细胞携带的分子标签是基因编码的，因此一旦它们发生增殖，新产生的细胞也携带这种相同的PET成像标记。

针对这些动物模型的PET/CT图像显示在七天后，CAR-T细胞在脾脏中积聚，到十三天时，它们开始在抗原阳性肿瘤中积聚。Sellmyer说，这些发现表明CAR-T细胞可能存在早期和晚期“港口”，而且他们了解了很多关于它们在人体中的位置和数量的信息。这些研究人员还吃惊地发现，他们的放射性示踪剂对于检测肿瘤内的CAR-T细胞具有极高的灵敏度---每立方毫米11000个细胞。

Sellmyer说，“如果我们只能观察到1000万个细胞，那将不是很有用；即便只有10000个细胞，也想要能够知道这些细胞仍然在那里存在。我们能够达到的定量成像水平显示了这是一种多么有用的工具。”

这些研究人员计划最终在人类患者的临床试验中测试这种配对的报告基因和放射性示踪剂。 Sellmyer指出，初步研究表明这种细菌蛋白标签似乎并未让CAR-T细胞具有免疫原性，这意味着人体免疫细胞不会将CAR-T细胞识别为外来入侵者，也就不会攻击它们。

他说：“对未来的希望是许多基因或细胞疗法，比如CAR-T细胞疗法，都将在体内进行标记和追踪。”

来源：生物谷

[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](#)

