

·科技风云·

免疫疗法或是癌症的“终结者”

最近几十年,在癌症的研究中,利用人体自身的免疫系统来对抗癌细胞是当前肿瘤研究的热点,免疫疗法备受关注,并被寄予了很大的希望。其中,T细胞是特异性免疫系统的代表,其免疫效果强烈,且特异性强,近几年,免疫肿瘤学的关注焦点基本都集中在T细胞上。近期,基于T细胞的免疫疗法取得重大进展。

7月12日,美国食品和药品监督管理局(FDA)下属肿瘤药物咨询委员会(ODAC)以10:0的投票确定了一种嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法的好处大于风险。FDA的许多顾问对这一方法赞叹不已,ODAC成员之一、美国国立卫生研究院儿科肿瘤学家Malcolm Smith说,“这是一个重大的进

步,它正在开创一个新时代”。他说这是他一生中所见过的最令人兴奋的事情之一。FDA将在10月3日前,对瑞士诺华制药公司的CAR-T疗法Tisagenlecleucel(CTL-019)做出最终的审批决定。该方法有望广泛用于白血病患者治疗。

CAR-T疗法大致过程是,先从癌症患者体内分离出免疫T细胞,然后给T细胞增加一个嵌合抗体(能激活T细胞并杀死肿瘤细胞),使之变为CAR-T细胞,在体外对CAR-T细胞大量培养后再输回患者体内。CTL-019申请的适应症是复发或难治性儿童和年轻人急性淋巴细胞白血病(ALL)。之前ALL的治疗方法很有限且容易复发,而诺华公司针对CAR-T疗法在2015年开展的一项试验显示,63例ALL患者中有52例实现应答,病情得到缓解,占82.5%,其中40例在治疗后的前3个月就实现完全缓解。在治疗1年后,ALL的复发率为64%,存活率为79%。(7月17日《中国科学报》)

据媒体报道,早在2012年,年仅6岁的艾米丽在生命垂危之际接受了CAR-T疗法,是全球首位接受试验性CAR-T疗法的儿童患者。经治疗后,她癌症完全消失,如今,艾米丽已经12岁了。CAR-T疗法显而易见的疗效令医生与研究人员感到无比兴奋,但是,它的一些不确定的

副作用也令人担忧。这种疗法最常见的副作用是细胞因子综合征,患者临床表现是高烧不退,严重时将死亡;还可能引发神经毒性,暂时出现意识混乱或出现脑肿胀,严重时也会导致死亡。艾米丽当时在接受CAR-T疗法时就出现迅速发烧、重度昏迷的症状,在重症监护室熬过了两周之后,使用了一种免疫抑制药物才得以好转。密苏里州圣路易斯华盛顿大学医学院肿瘤学家、FDA肿瘤药物咨询委员会主席Bruce Roth认为,患者活下来比副作用更应摆在优先位置,他说,“虽然我对晚期毒性有一些担忧,但你必

在癌症的研究中,利用人体自身的免疫系统来对抗癌细胞是当前肿瘤研究的热点,免疫疗法备受关注,并被寄予了很大的希望。

须首先成为一个长期的幸存者才有机会担心晚期的毒性。”虽然如此,但安全性仍需要全面关注。

CAR-T疗法在血液肿瘤的治疗中展现了优良的治疗效果,而对实体瘤来说,这种疗法的效果却微乎其微。6月21日,发表在《Cell》子刊《Current Biology》上的一篇文章显示,通过改造巨噬细胞可使实体瘤减小。

巨噬细胞属于非特异性免疫系统,覆盖面广,但是特异性差,且相对温和。巨噬细胞很容易渗透到肿瘤组织中,在一些肿瘤中,巨噬细胞甚至能占肿瘤总重量的一半。巨噬细胞一般不会消灭癌细胞,因为癌细胞会表达CD47蛋白分子,与巨噬细胞表面的SIRPA相互作用抑制了巨噬细胞的吞噬功能。之前的研究已经证实,阻断CD47与SIRPA的相互作用能够使小鼠模型的肿瘤减小。

宾夕法尼亚大学的一个研究组从人类捐赠者和小鼠捐赠者中采集了新鲜、年轻的巨噬细胞,并直接抑制了它们的SIRPA。为了激活巨噬细胞,他们注射了与癌细胞相结合的抗体。结果表明,改造后的巨噬细胞在小鼠体内侵入了实体肿瘤,并使肿瘤减小,两次注射后,肿瘤减小了80%,而血细胞没有受到影响。文章的通讯作者Dennis E. Discher教授

说:“令人惊讶的是,注射的巨噬细胞在体内到处循环,但只在肿瘤内积累。”(7月18日 生物探索网)

目前,巨噬细胞与肿瘤相关的研究已经成为新生热点,越来越多的医药公司专注于巨噬细胞抗体药物免疫治疗的研究,巨噬细胞正逐渐成为免疫治疗的“新星”。

将疫苗与免疫疗法结合也是治疗癌症的有效方法。7月5日,发表于《自然》的两篇文章报告了为患者量身定做的个性化疫苗可抵制癌症。

美国马萨诸塞州波士顿达纳—法伯癌症研究所的Catherine Wu带领的研究团队治疗了6名皮肤癌黑色素瘤患者。他们为每位患者制作了一种

含有与其肿瘤变异相一致的20个蛋白片段的疫苗。在接受肿瘤摘除手术后,两年后有4名患者的肿瘤没有复发,而另外两名复发的患者在经一种能够唤醒免疫系统的药物治疗后得到完全缓解。德国美因兹大学癌症研究肿瘤免疫学和癌症基因组学的生理学家Ugur Sahin带领的团队用疫苗治疗了13名黑色素瘤患者,这些疫苗中含有每位患者10个以上变异蛋白的RNA编码。8名当时尚未出现可见肿瘤的患者在接种疫苗1年后,仍未出现可见肿瘤;而其他5名已经发生扩散的患者在接受疫苗之后,有2名肿瘤出现缩小。(7月16日 科学网)

虽然这些试验的规模较小、缺乏对照组,并且这种疗法也不确定哪些癌症会对此产生应答,但密苏里州圣路易斯华盛顿大学癌症免疫学家Robert Schreiber说,其结果令人鼓舞,他表示更大规模的试验正在进行,他相信个性化疫苗是一条可行之路。

癌症的治疗中,通常会多种治疗手段综合运用,科学家们在免疫治疗研究中不断涌现的成果让我们看到癌症被治愈的曙光。

文/王丽娜