

原位细胞疗法像打疫苗一样治疗癌症

长期以来,嵌合抗原受体T细胞(antigen receptor t-cell immunotherapy, CAR-T)疗法虽在血液肿瘤治疗中屡创奇迹,但其高昂的成本与复杂的体外制造工艺却如同“达摩克利斯之剑”。传统的CAR-T需要将患者的T细胞提取出体外,在实验室进行数周的基因改造与扩增后再回输。这不仅导致每剂疗法售价高达数十万美元,长达3~6周的等待周期也让许多急重症患者失去了生存机会。

由加州大学与格拉德斯通研究所(Gladstone Institutes)的Justin Eyquem、Jennifer Doudna等人领衔的团队,成功开发出一种创新的“双载体系统”。该系统结合了工程化包膜递送载体(enveloped delivery vehicle, EDV)与定向进化的腺相关病毒(adeno-associated virus human T-cell targeted variant 7, AAV-hT7),首次实现了在生物体内直接对T细胞

进行原位、位点特异性的大片段DNA整合。这一技术突破意味着,癌症治疗有望从昂贵的“定制服务”转变为像注射疫苗一样便捷的“现成”给药,正式开启了细胞治疗的“体内制造”元年。2026年3月18日,相关研究成果发表于《Nature》。

该研究的核心精妙之处在于将基因编辑的“手术刀”与“修复模板”分别装载。EDV负责运送预先组装好的蛋白复合体,其表面修饰的特异性抗体如同精准的全球定位系统(global positioning system, GPS),确保载荷仅进入T细胞并提供初始激活信号。与此同时,进化版的AAV-hT7则克服了人类血清的拦截,高效地将CAR基因模板送达靶点。这种双管齐下的策略,在复杂的血液环境中实现了纳米级的精确手术,成功将CAR基因精确插入到T细胞受体的关键位点。

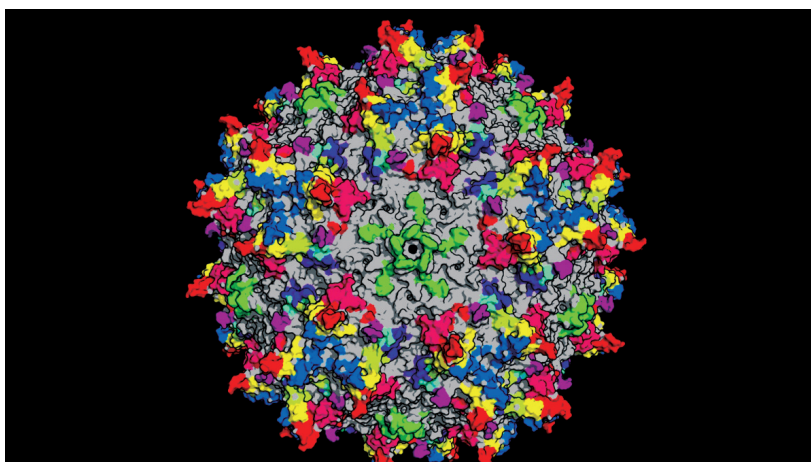
与传统方法不同,这项新技术选择在体内利用内源性启动子驱动CAR的表达。这种“生理化”

的调节方式模拟了天然免疫反应,避免了传统CAR-T因信号持续开启而导致的细胞过早“衰竭”。实验数据显示,在体内原位生成的CAR-T细胞由于从未离开过自然的生理微环境,保留了更强的生命力与杀伤力。这种“原生态”的免疫战士即便在较低剂量下,也能展现出比实验室制造产品更强大的肿瘤监视与清除能力。

在针对急性白血病和多发性骨髓瘤的小鼠模型中,单次注射该双载体系统便能在2周内彻底清除癌细胞。更令人振奋的是,该技术在一直被视为CAR-T“禁区”的实体瘤领域也取得了重大进展。研究证明,体内生成的靶向T细胞能够成功穿透物理屏障,消除恶性肉瘤。这一成果为占癌症总数85%的实体瘤治疗点燃了全新的希望,也证明了体内重编程技术在应对复杂肿瘤环境时的巨大潜力。

这一技术的潜在影响已不限于肿瘤治疗。已有研究和综述显示,CAR-T平台正被拓展至自身免疫病中的“免疫重置”、基于工程化调节性T细胞的免疫耐受重建,以及面向衰老细胞清除和慢性炎症控制的非肿瘤应用。

(来源:《Nature》)



经过基因工程改造的 AAV 变体,旨在通过 CD7 受体进入 T 细胞,从而实现
CAR-T 疗法至关重要的免疫细胞的精确递送

(图片来源:杜克大学官网)

从太空“聆听”到全球河流的潮汐脉动

“河口”一词源于拉丁语“潮汐出没之地”,潮汐作为塑造沿海生态与水文过程的关键力量,不仅控制着湿地分布、调节咸淡水