

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第5期 总第53期 2021年5月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 1

医学动态

- 1、研究揭示新冠病毒核衣壳蛋白通过相变促进宿主炎症反应的新机制..... 4
- 2、Science 子刊：我国科学家开发出比 CAR-T 细胞疗法更有效摧毁实体瘤的 STAR-T 细胞疗法..... 5
- 3、CAR-T 细胞疗法最新研究进展（第 21 期）..... 9
- 4、中国学者率先发现“杀死”前列腺癌细胞新策略..... 22
- 5、J Hematol Oncol:探索急性髓系白血病的新治疗方式..... 23
- 6、新型癌症疗法！歧化酶模拟物 GC4419+立体定向体部放射治疗(SBRT)治疗胰腺癌：生存期延长一倍!..... 25
- 7、基因魔剪！CRISPR/Cas9 基因编辑造血干细胞疗法 CTX001 获欧盟优先药物资格 (PRIME)：治疗 2 种血红蛋白病!..... 28

临床药物

- 1、德瓦鲁单抗联合化疗显著改善 ES-SCLC 患者 OS！或为一线治疗新标准！..... 32
- 2、PD-L1 阳性三阴性乳腺癌(TNBC)免疫治疗！美国 FDA 咨询委员会：支持维持罗氏 Tecentriq+化疗加速批准!..... 35

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2021年5月版)

尊敬的各位老师：

图书馆从最新出版的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位临床老师参考使用。

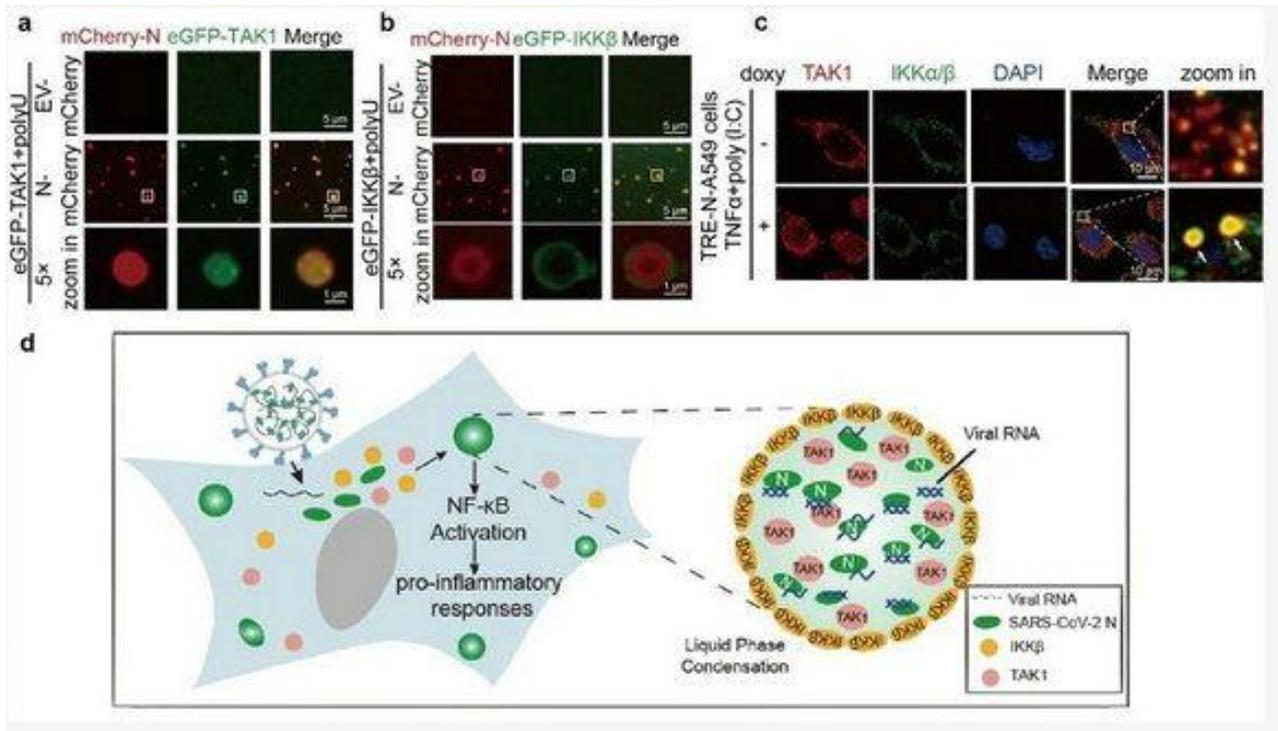
序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	中国胆胰消化内镜诊治专家共识(2020, 北京)	临床肝胆病杂志	2021.37(4):798
2	中国胰脾消化内镜诊治专家共识(2020, 北京)	临床肝胆病杂志	2021.37(4):803
3	晚期上皮性卵巢癌新辅助化疗指征的快速指南(2021年版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(4):444
4	子宫外产时处理技术规范(2021年更新版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(4):449
5	前列腺癌睾酮管理中国专家共识(2021版)	中华泌尿外科杂志	2021.42(4):241
6	肥胖合并腹壁疝外科治疗中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(4):361
7	WHO 女性生殖肿瘤分类第5版关于子宫体及宫颈腺癌分类的解读	中华病理学杂志	2021.50(5):437
8	2020 甲状腺结节超声恶性危险分层中国指南: C-TIRADS	中华超声影像学杂志	2021.30(3):185
9	连续性血液净化在儿童危重症应用的专家共识	中华儿科杂志	2021.59(5):352
10	黏多糖贮积症IVA型诊治共识	中华儿科杂志	2021.59(5):361

11	妊娠期及产褥期静脉血栓栓塞症预防和诊治专家共识	中华妇产科杂志	2021.56(4):236
12	获得性免疫缺陷综合征相关脑弓形虫病的影像诊断专家共识	中华放射学杂志	2021.55(4):347
13	孤立性肠系膜上动脉夹层诊治专家共识	中华放射学杂志	2021.55(4):352
13	基于免疫联合靶向方案的晚期肝细胞癌转化治疗中国专家共识(2021 版)	中华肝胆外科杂志	2021.27(4):241
14	原发性肝癌二级预防共识 (2021 年版)	中华肝脏病杂志	2021.29(3):216
15	131I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)	中华核医学与分子影像杂志	2021.41(4):218
16	131I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021 版)	中华核医学与分子影像杂志	2021.41(4):242
17	中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识	中华结核和呼吸杂志	2021.44(4):292
18	中国成人支气管扩张症诊断与治疗专家共识	中华结核和呼吸杂志	2021.44(4):311
19	成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识	中华结核和呼吸杂志	2021.44(4):322
20	直肠癌手术盆腔器官功能保护中国专家共识	中华胃肠外科杂志	2021.24(4):283
21	世界卫生组织 2020 年《整合版结核病指南模块四：耐药结核病治疗》解读	中华结核和呼吸杂志	2021.44(4):349
22	牙体牙髓病诊疗中口腔放射学的应用指南	中华口腔医学杂志	2021.56(4):311
23	显微牙体预备手术操作规范	中华口腔医学杂志	2021.56(4):318
24	2020 中国结缔组织病相关肺动脉高压诊治专家共识	中华内科杂志	2021.60(5):406

25	糖尿病患者合并心血管疾病诊治专家共识	中华内科杂志	2021.60(5):421
26	中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)	中华内分泌代谢杂志	2021.37(4):311
27	恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识 (2021 年版)	中华血液学杂志	2021.42(3):185
28	中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版)	中华老年医学杂志	2021.40(3):269
29	造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识 (2021 年版) 免费	中华血液学杂志	2021.42(3):177
30	阴道松弛症整形外科治疗指南	中华整形外科杂志	2021.37(3):244
31	基于人工智能平台的直肠癌分期识别系统外科临床应用专家建议 (2020 版)	中华外科杂志	2021.59(5):321
32	中国胸腺上皮肿瘤临床诊疗指南(2021 版)	中华肿瘤杂志	2021.43(4):395
33	转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识	中华心血管病杂志	2021.49(4):324
34	中国儿童弱视防治专家共识 (2021 年)	中华眼科杂志	2021.57(5):336
35	I~IIIB 期非小细胞肺癌完全切除术后辅助治疗指南 (2021 版)	中华医学杂志	2021.101(16):1132
36	乳腺癌靶向药物静脉输注规范专家共识	中华医学杂志	2021.101(16):1143
37	中国恶性胸膜间皮瘤临床诊疗指南(2021 版)	中华肿瘤杂志	2021.43(4):383
38	中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京)	中华肿瘤杂志	2021.43(4):357
39	血友病的胚胎着床前遗传学检测专家共识	中华医学杂志	2021.101(14):995

医学动态

1、研究揭示新冠病毒核衣壳蛋白通过相变促进宿主炎症反应的新机制



新冠病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2， SARS-CoV-2）引发的新冠肺炎（coronavirus disease 2019， COVID-19）疫情目前仍在全球肆虐。研究表明，病毒引起的异常炎症反应与 COVID-19 疾病进展密切相关。在病毒感染过程中，病毒会诱导机体免疫系统产生趋化因子及炎症因子，招募免疫细胞清除病毒。然而，在部分患者中，病毒介导的免疫反应会过度激活，导致严重的炎症反应，并产生“炎症因子风暴”，造成组织损伤，多器官衰竭，甚至患者死亡。因此，探究新冠病毒引起过度炎症的途径及机制，并以此为基础减轻新冠病毒引起的炎症反应，有望改善患者临床预后。然而，新冠病毒感染过程中激活宿主炎症反应的具体分子机制目前尚不明确。

核衣壳（N）蛋白是冠状病毒中含量和保守性最高的蛋白，是病毒粒子的核心成分。N 蛋白不仅能识别病毒 RNA 并将其包装成核糖核蛋白（RNP）复合体，还能通过与病毒或宿主蛋白结合，参与病毒转录、复制、免疫调节等多个进程。近数月内，国内外多个研究组发现新冠病毒 N 蛋白能与病毒 RNA 形成“液-液相分离”这一现象¹⁻⁴。“液-液”相分离（LLPS）是在生命科学领域迅速发展起来的新概念。在一定条件下，溶液中的生物大分子会因相互作用而高度聚集浓缩，从普通溶液相中分离出来，形成独立而粘稠的液体相（LLPS 液滴）。生物大分子相分离被认为是介导细胞内无膜细胞器及无膜颗粒形成的重要机制。LLPS 相继

被发现参与基因调控、信号转导、应激反应等多个关键细胞进程，并迅速成为生命科学领域的研究前沿。那么新冠病毒 N 蛋白形成的 LLPS 是否参与病毒介导的炎症反应进程呢？

中山大学生命科学学院崔隽教授团队和广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室赵金存教授团队合作，该研究在新冠病毒 N 蛋白与病毒 RNA 结合形成 LLPS 的基础上，进一步探究了新冠病毒 N 蛋白 LLPS 与宿主炎症反应的关联情况，揭示了新冠病毒利用 N 蛋白 LLPS 促进宿主 NF- κ B 通路的过度活化及炎症反应的分子机制。

此前，崔隽教授团队及国内外不同团队的研究成果表明，新冠病毒中多个蛋白参与抑制宿主固有免疫反应 5-8。本研究发现，与过去具有负向调控宿主免疫的病毒蛋白不同，新冠病毒的 N 蛋白能在病毒感染后期促进宿主的炎症反应，这可能与新冠病毒引起的细胞因子风暴相关。进一步机制研究表明，新冠病毒 N 蛋白能招募 NF- κ B 通路中的关键激酶 TAK1 及 IKK β ，促进 TAK1 与 IKK β 的相互作用，并激活 IKK β 磷酸化。通过促进 TAK1 与 IKK β 相互结合，N 蛋白促进宿主 NF- κ B 通路的激活，诱导细胞分泌大量促炎性细胞因子，包括 IL-6、IL-1 β 、IL-8 和 TNF α 等。

进一步研究表明，新冠病毒的 N 蛋白能结合病毒单链及双链的 RNA 并形成“液-液相分离聚集体”。细胞内及体外重构实验表明，病毒 RNA-N 蛋白相分离聚集体能招募 TAK1 及 IKK β ，并把 TAK1 与 IKK β 带入 RNA-N 蛋白聚集体中。而 RNA-N 蛋白的相分离具有一定选择性，RNA-N 蛋白能把 TAK1 带入相分离聚集体内，形成激活核心，同时把 IKK β 结合在相分离液滴的外围，形成特殊的外环结构，这种结构可能增大 IKK β 与下游分子的结合面积，并增强 IKK β 的激酶活性（如图）。此外，使用 1, 6 己二醇（LLPS 抑制剂）处理抑制 N 蛋白相分离形成，不仅减弱病毒感染过程中 TAK1 与 IKK β 的相互作用，而且能抑制新冠病毒感染抑制的炎症反应及炎症因子释放。

综上所述，该研究发现了新冠病毒及编码的 N 蛋白对宿主 NF- κ B 通路及炎症反应的促进作用，揭示了 N 蛋白通过 LLPS 招募 NF- κ B 关键激酶 TAK1 及 IKK β 并形成相分离复合体的分子机制，并为新冠肺炎治疗提出靶向相分离的新型抑炎策略。

原文出处：中山大学 2021-05-04

2、Science 子刊：我国科学家开发出比 CAR-T 细胞疗法更有效摧毁实体瘤的 STAR-T 细胞疗法

当前的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法主要用于破坏血液中的癌症。从患者的血液中分离出 T 细胞，并在实验室里进行基因改造使之表达 CAR。这些经过特殊改

变的 T 细胞（CAR-T 细胞）在实验室中大量增殖。它们表面上表达的受体 CAR 是至关重要的，因为它与患者癌细胞表面上的一种特定蛋白结合，从而摧毁癌症。

一旦装备了受体 CAR，CAR-T 细胞会被重新注入患者体内，成为一个强大的战斗单位，数量达数百万个细胞。一些医生将这些特殊武装的 T 细胞称为“活的药物”，因为它们可以全天候地抗击癌症。还有人认为 CAR-T 细胞疗法是细胞疗法、基因疗法和免疫疗法合而为一。

无论如何定义这种疗法，CAR-T 细胞疗法已经成为治疗 B 细胞淋巴瘤和某些形式的白血病的一种突破性形式。儿童患者一直是最大的受益者之一，因为与成人患者相比，该疗法在年轻人中特别成功。两种 CAR-T 细胞产品已经被美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市。Kymriah（tisagenlecleucel）是诺华公司的一种 CAR-T 细胞产品，于 2017 年 8 月获得批准上市，随后 Yescarta（axicabtagene ciloleucel）也于同年 10 月获得批准。Yescarta 由位于加州的 Kite Pharmaceuticals 公司开发。

然而，不论是儿童患者还是成人患者，实体瘤巧妙地避开了 CAR-T 细胞疗法阻止癌症的能力。脑部、乳腺、结肠、肺部和前列腺恶性肿瘤是这些 CAR-T 细胞无法渗透的。科学家们说，对于这些类型的癌症，CAR-T 细胞并没有持续足够长的时间来摧毁肿瘤细胞。

在一项新的研究中，来自中国清华大学、清华大学-北京大学生命科学联合中心、首都医科大学和华夏英泰（北京）生物技术有限公司的研究人员合作开发了一种用于抗癌治疗的合成 T 细胞受体，以不同的方式增加 T 细胞的效力，有望对抗实体瘤。通过解决 CAR-T 疗法中的两个明显的弱点，该合成 T 细胞受体不仅具有寻找和摧毁实体瘤同时让健康组织不受影响的能力，而且还赋予这种抗癌武器强大的持久性来完成这项工作。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors”。

16.304 1区 > *Sci Transl Med.* 2021 Mar 24;13(586):eabb5191. doi: 10.1126/scitranslmed.abb5191

Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors

Yue Liu^{1,2}, Guangna Liu¹, Jiasheng Wang^{1,2}, Zhe-Yu Zheng¹, Lemei Jia¹, Wei Rui³, Daosheng Huang¹, Zhi-Xiao Zhou^{1,2}, Liqun Zhou¹, Xin Wu¹, Song Lin⁴, Xueqiang Zhao⁵, Xin Lin^{5,2}

Affiliations – collapse

AFFILIATIONS

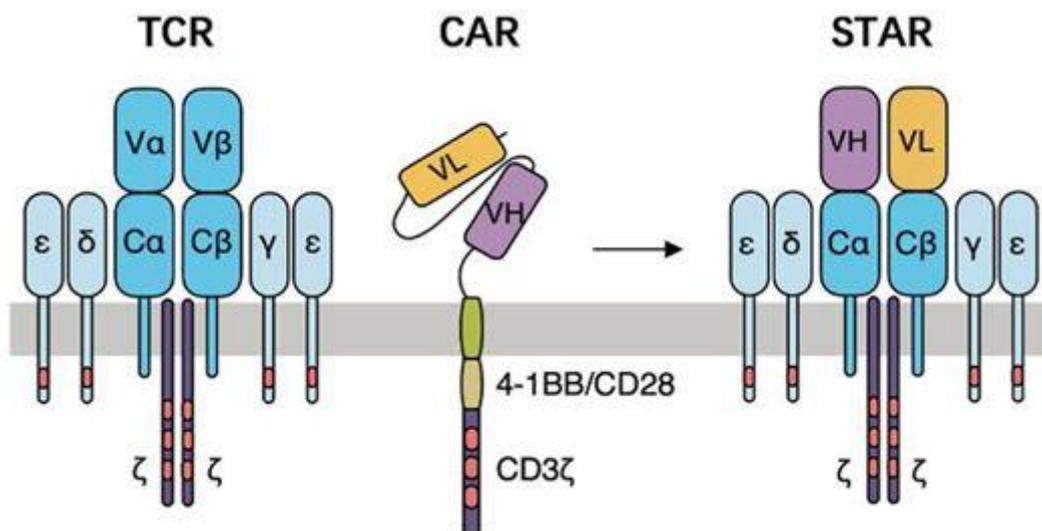
- 1 Institute for Immunology and School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China.
- 2 Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Beijing 100084, China.
- 3 China Immunotech (Beijing) Biotechnology Co., Ltd, Beijing 102206, China.
- 4 Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China.
- 5 Institute for Immunology and School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China. linxin307@tsinghua.edu.cn zhaoxueqiang@mail.tsinghua.edu.cn.

PMID: 33762437 DOI: 10.1126/scitranslmed.abb5191

这项新研究尽管仅在动物模型中开展，但是它是向针对实体瘤的新型 CAR-T 细胞疗法迈出的诱人一步，而这正是近年来全球竞赛的热门课题之一。这种新方法称为 STAR-T 细胞疗法，它与 CAR-T 细胞疗法的不同之处在于它的开发方式（使用合成受体）以及它如何利用强大的细胞信号转导活性来瞄准癌抗原。与 CAR-T 细胞一样，STAR-T 细胞经激活后追捕肿瘤细胞并杀死癌症。

这些作者写道，CAR-T 细胞疗法已在治疗 B 细胞恶性肿瘤方面显示出较高的反应率和持久的疾病控制；然而，在实体瘤方面，CAR-T 细胞显示出有限的疗效，这部分上归因于 CAR 信号转导的内在缺陷。

这些作者没有修改 CAR-T 细胞疗法来产生 STAR-T 细胞疗法。相反，他们设计了一种合成 T 细胞受体（Synthetic T cell receptor）和一种抗原受体（Antigen Receptor），经过基因改造后表达这两种受体的 T 细胞（即 STAR-T 细胞）结合了 CAR-T 细胞的特征，但增加了内部的信号转导机制来模拟天然的 T 细胞。



TCR、CAR 和 STAR 受体的结构示意图，图片来自 *Science Translational Medicine*, 2021,
doi:10.1126/scitranslmed.abb5191

在多种小鼠模型中，相比于 CAR-T 细胞，STAR-T 细胞能够更好地控制多种实体瘤类型。在这些实验中，STAR-T 细胞并没有像 CAR-T 细胞用于对付实体瘤时那样，变得功能衰竭。这些作者指出，CAR-T 细胞的功能衰竭和无效是由于一种称为抗原非依赖性信号转导（tonic signaling）的现象，这是一种不协调的 T 细胞信号持续激活。当 CAR-T 细胞用于治疗实体瘤时还存在其他问题：它们会被肿瘤内部和周围的分子所抑制。

在这项新的研究中，STAR-T 细胞通过迅速诱导患有胶质母细胞瘤以及肝癌和肺癌的试验小鼠体内的肿瘤消退，显示了对抗实体瘤细胞的强大活性。这些小鼠都没有显示出副作用的证据。STAR 介导强而灵敏的 T 细胞受体样信号转导，STAR-T 细胞表现出比传统 CAR-T 细胞更少的功能失调和更好的增殖。此外，STAR-T 细胞比 CAR-T 细胞显示出更高的抗原敏感性，这在临床使用中具有减少抗原丢失和诱发肿瘤复发风险的潜力。

当这些作者专注于小鼠模型中的实体瘤作为他们的 STAR-T 细胞研究的目标时，来自北京陆道培血液病研究院的研究团队正在开展一项涉及 STAR-T 细胞疗法的人体 1 期临床试验，以确定人们对 STAR-T 细胞的耐受性。

该临床研究没有分析 STAR-T 细胞治疗实体瘤的疗效，但测试了 STAR-T 细胞输注用于治疗复发性 B 细胞急性淋巴细胞白血病。陆道培博士及其团队称，这项临床试验是“首次人体研究，旨在确定 STAR-T 细胞的技术可行性、临床安全性和疗效”，它有可能比传统的 CAR-T 细胞更好地识别和靶向肿瘤细胞内抗原。此外，STAR-T 细胞更容易构建，这对治疗实体瘤有很大希望。

原文出处: Yue Liu et al. Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors. *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abb5191.

3、CAR-T 细胞疗法最新研究进展 (第 21 期)

CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy), 即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。正如所有的技术一样, CAR-T 技术也经历一个漫长的演化过程, 正是在这一系列的演化过程中, CAR-T 技术逐渐走向成熟。

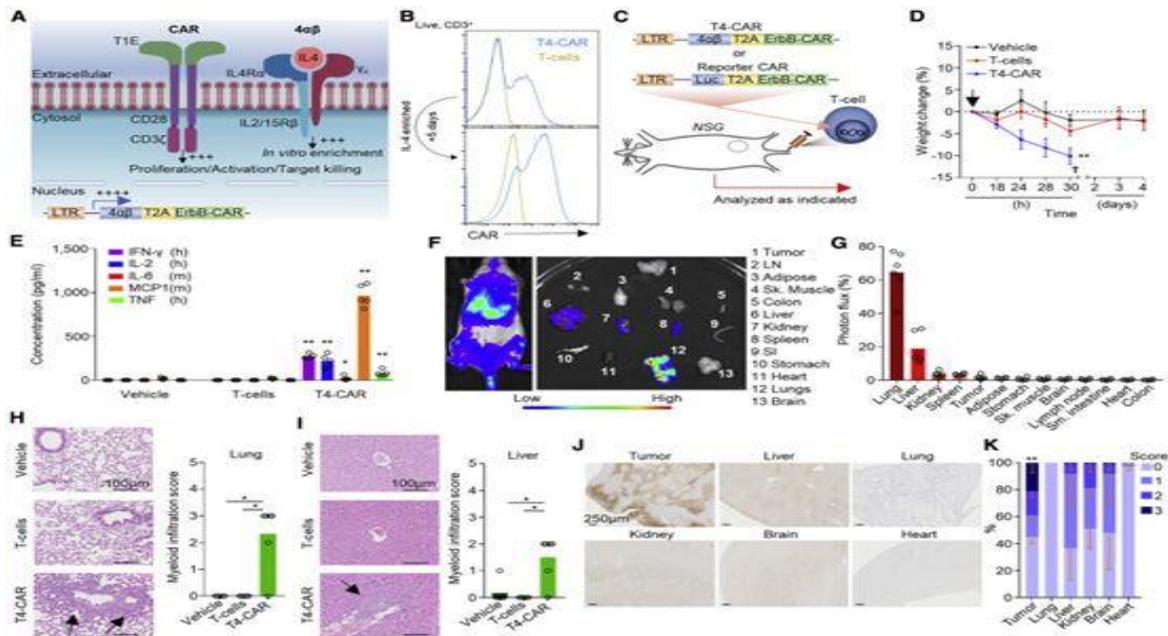
这种新的治疗策略的关键之处在于识别靶细胞的被称作嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的人工受体, 而且在经过基因修饰后, 病人 T 细胞能够表达这种 CAR。在人体临床试验中, 科学家们通过一种类似透析的过程提取出病人体内的一些 T 细胞, 然后在实验室对它们进行基因修饰, 将编码这种 CAR 的基因导入, 这样这些 T 细胞就能够表达这种新的受体。这些经过基因修饰的 T 细胞在实验室进行增殖, 随后将它们灌注回病人体内。这些 T 细胞利用它们表达的 CAR 受体结合到靶细胞表面上的分子, 而这种结合触发一种内部信号产生, 接着这种内部信号如此强效地激活这些 T 细胞以至于它们快速地摧毁靶细胞。

近年来, CAR-T 免疫疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外, 经改进后, 也被用来治疗实体瘤、自身免疫疾病、HIV 感染和心脏病等疾病, 具有更广阔的应用空间。基于此, 针对 CAR-T 细胞疗法取得的最新进展, 小编进行一番盘点, 以飨读者。

1) *Cell* 子刊: 新研究揭示双缺氧感应的 CAR-T 细胞治疗实体瘤的安全性和有效性
doi:10.1016/j.xcrm.2021.100227

人们对嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 治疗实体恶性肿瘤的前景产生了极大的兴趣, 多项临床试验正在进行中。然而, 由于缺乏肿瘤特异性靶点, 这些临床试验的范围受到了限制。一旦与抗原结合, CAR 就会启动强劲的 T 细胞激活, 随后通过通常包含 CD3 ζ 和共刺激序列元件的细胞内信号转导结构域对靶细胞进行杀伤。肿瘤特异性对于 CAR 疗法的成功和安全使用至关重要。静脉注射抗 ErbB2 CAR-T 细胞导致了转移性结肠癌患者出现致命性毒副作用, 因为 CAR-T 细胞在肺部激活后出现了不受控制的细胞因子释放综合症 (细胞因子风暴)。然而, ErbB 受体仍然是有吸引力的肿瘤相关靶点, 因为它们在许多癌症中都有表达或过度表达。

在一项新的研究中，英国研究人员研究了利用肿瘤缺氧作为 CAR-T 细胞在肿瘤微环境（TME）中特异性激活的物理线索的机会，其中肿瘤缺氧是大多数实体瘤的共同特征。他们发现，在严格的缺氧感应安全开关（hypoxia-sensing safety switch）的控制下表达 CAR，可以避免 CAR-T 细胞在非肿瘤组织在靶激活（on-target, off-tumor activation，即脱靶激活），同时提供高效的抗肿瘤杀伤。这项研究提供了一种方法来克服利用 CAR-T 细胞治疗实体恶性肿瘤的一个主要障碍。相关研究结果发表在 2021 年 4 月 20 日的 Cell Reports Medicine 期刊上，论文标题为“Hypoxia-sensing CAR T cells provide safety and efficacy in treating solid tumors”。



静脉注射的 T4-CAR-T 细胞会引起健康器官的炎症，图片来自 Cell Reports Medicine, 2021, doi:10.1016/j.xcrm.2021.100227。

为了研究 CAR-T 细胞脱靶激活的问题，这些作者使用了第二代泛抗 ErbB CAR T1E28z，即 T4-CAR，它对 9 种可能的 ErbB 受体同源和异源二聚体中的 8 种具有特异性，并能跨越物种屏障，与人类和小鼠 ErbB 受体等效结合。T4-CAR 共同表达一种嵌合细胞因子受体（4 α β ），当与 IL-4 结合时，就将 IL-2/IL-15 信号传递到细胞外结构域，从而提供了一种在体外扩增时选择性地富集 CAR-T 细胞的方法，而不影响这些细胞的 CAR 依赖性杀伤能力。T4-CAR 已被证明对头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）患者的瘤内递送是安全的，但治疗转移性疾病的患者需要静脉注射。

为了开发一种严格的缺氧调控的 CAR 表达系统，这些为 T4-CAR 开发了一种双缺氧感应方法。这是通过在 CAR 上附加缺氧诱导因子 HIF1 α 羧基末端长 203 个氨基酸的氧依赖

性降解结构域 (oxygen-dependent degradation domain, ODD) 来实现的, 同时在载体的长末端重复序列 (LTR) 增强子区域修改 CAR 的启动子, 使其包含一系列连续的 9 个缺氧反应元件 (9xHRE), 从而允许 HIF1 α 介导的 CAR 转录。这种称为 HypoxiCAR 的 CAR 在体外显示了 CAR 分子在人类 T 细胞细胞表面上的严格的缺氧特异性表达。表达 HypoxiCAR 的 T 细胞 (下称 HypoxiCAR-T 细胞) 在低氧 (0.1% O₂) 条件下激活时, 每个细胞表达的 CAR 分子与组成型 T4-CAR-T 细胞相当。事实证明, 整入 HypoxiCAR 的双缺氧感应系统优于 9xHRE 盒 (9xHRE cassette) 或 ODD 的单缺氧感应模块, 后者在常氧条件下表现出 CAR 表达和肿瘤细胞杀伤的不严密性。使用双缺氧感应系统的 HypoxiCAR 的表达严格限制在缺氧环境中, 同时也是高度动态的, 这代表了一种可以以 O₂ 依赖的方式开启和关闭的开关。

这种双缺氧感应系统作为一种实现癌症选择性免疫治疗的替代方法, 利用了肿瘤微环境的最固有的特征之一: 缺氧。它取得了令人信服的抗肿瘤疗效, 同时消除了识别正常组织中多个靶点时出现的脱靶毒性。渗入肿瘤微环境的 T 细胞可以向外迁移, 这突出了一个潜在的安全问题: 感应缺氧的 HypoxiCAR-T 细胞有可能重新进入健康的常氧组织。然而, CD8⁺T 细胞迁移已被证明在遇到表达其同源抗原的肿瘤细胞时停止, 这表明, 当 HypoxiCAR-T 细胞表达它们的 CAR 并与表达 ErbB 受体的肿瘤细胞接触时, 它们向外迁移的能力可能受到限制。此外, 根据这些作者的体外观察, CAR 的表达在可能离开肿瘤时迅速减少, 从而大大限制了注入的 CAR T 细胞在肿瘤外被激活的风险。

2) .PLoS Pathog: 开发出第二代 CD4CAR-T 细胞, 可以更有效更持久地对抗 HIV 感染
doi:10.1371/journal.ppat.1009404

在之前的研究和临床试验中, 第一代 CD4CAR (基于全长 CD4 构建出的 CAR) 的一种不好的特性是 CD4 受体本身能够介导 HIV 感染。CD4 分子含有 4 个细胞外结构域, 依次命名为 D1、D2、D3 和 D4。D1 结构域离跨膜结构域最远, 含有 HIV 包膜结合区。HLA II 类结合位点主要在 D1 和 D2 结构域发现。D4 结构域介导 IL-16 结合和 CD4-CD4 二聚化。IL-16 是一种免疫调节性的细胞因子, 主要在炎症位点作为 CD4 细胞的趋化因子发挥作用。在第一代 CD4CAR 中, IL-16 在 D4 结构域上的结合可导致基于 IL-16 的潜在非特异性的 CD4CAR 信号转导。CD4 受体的 D3 结构域也在 TCR:CD4 复合物形成和 TCR 刺激中发挥重要作用。为此, 需要开发一种不与 IL-16 发生交叉反应的降低与 HLA II 和内源性 TCR 之间相互作用的 CAR, 从而潜在地增加 CAR 的安全性。

为了克服这些问题, 来自美国加州大学洛杉矶分校的研究人员在一项新的研究中, 利

用基于造血干细胞 (HSC) 的方法开发并测试了第二代基于 CD4 的 CAR (下称 D1D2CAR) 抵抗 HIV 感染。在第二代 CD4CAR 中, 他们剔除了 CD4 的 D3 和 D4 结构域, 仅留下允许 HIV 包膜识别的 D1 和 D2 结构域, 从而制造出截断的 CD4CAR 分子, 即 D1D2CAR。相关研究结果于 2021 年 4 月 2 日发表在 PLoS Pathogens 期刊上, 论文标题为“Robust CAR-T memory formation and function via hematopoietic stem cell delivery”。

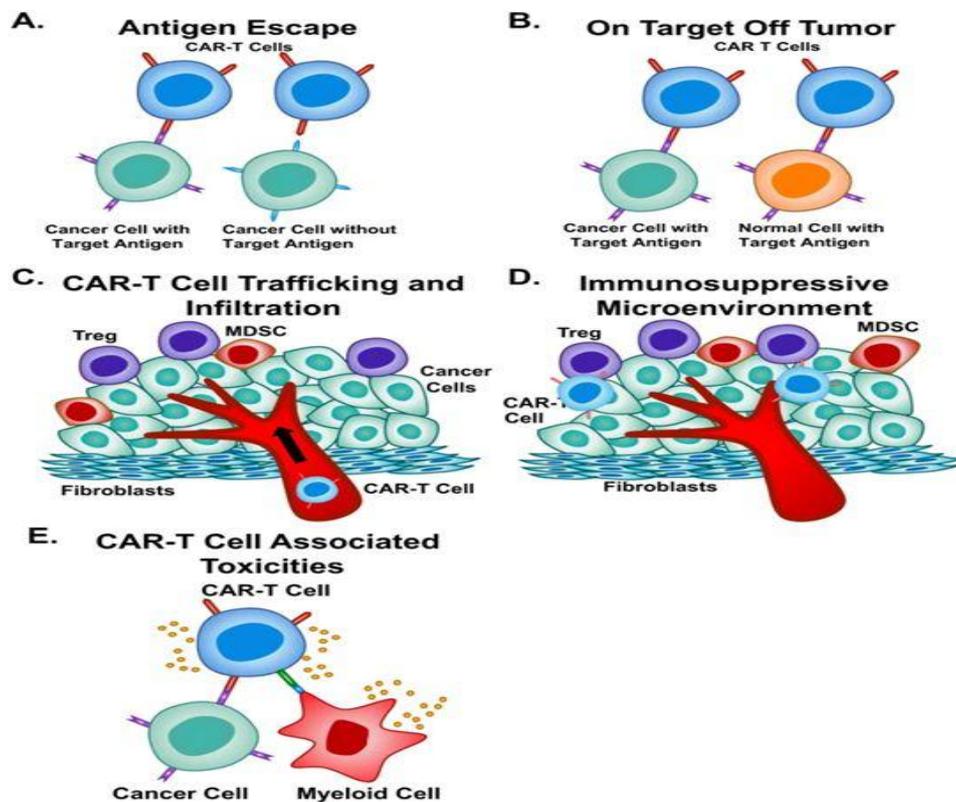
在体外实验中, 这些作者发现表达第一代 CD4CAR 导致 HIV 成功地感染宿主细胞, 相反之下, 表达 D1D2CAR 并不允许宿主细胞被 HIV 感染。这表明尽管能够结合 HIV 包膜, 但是 D1D2CAR 并不允许病毒入侵宿主细胞。更重要的是, 表达第一代 CD4CAR 的 T 细胞 (下称 CD4CAR-T) 和表达 D1D2CAR 的 T 细胞 (下称 D1D2CAR-T) 对 HIV 感染细胞表现出相当的细胞杀伤活性。这表明 D1D2CAR 在功能上能够诱导与第一代 CD4CAR 类似的抗病毒反应。

为了研究由造血干细胞分化产生的 D1D2CAR-T 细胞是否能够在体内抑制 HIV 复制这些作者让植入未经修饰的造血干细胞 (作为对照) 或经修饰后表达第一代 CD4CAR 或 D1D2CAR 的造血干细胞的人源化 BLT 小鼠被 HIV 感染 10 周。在 HIV 感染后每两周检测血浆病毒载量。相比于对照小鼠, 植入表达第一代 CD4CAR 或 D1D2CAR 的造血干细胞的小鼠在 10 周内表现出较低水平的病毒载量。然而, 由造血干细胞分化产生的 CD4CAR-T 细胞通过 IL-16 介导的 CD4-CD4 二聚化对 Env+靶细胞 (即表达 HIV 抗原 Env 的靶细胞) 和 IL-16 刺激作出反应, 相比之下, 由造血干细胞分化产生的 D1D2CAR-T 细胞仅对 ENV+靶细胞作出反应, 而不对可溶性 IL-16 作出反应。

之前的研究表明给 CAR 添加共刺激结构域可能会促进 CAR 阳性细胞更快速产生初级反应, 但是这种添加对造血干细胞定植和胸腺淋巴细胞产生的影响是未知的。为此, 这些作者构建出含有 4-1BB 或 CD28 共刺激结构域的第一代 CD4CAR 和 D1D2CAR, 然后将表达第一代 CD4CAR、D1D2CAR、第一代 CD4CAR-41BB、D1D2CAR-41BB、第一代 CD4CAR-CD28 或 D1D2CAR-CD28 的造血干细胞移植到人源化 BLT 小鼠的骨髓中, 发现 4-1BB 共刺激结构域而不是 CD28 共刺激结构域允许成功的造血分化, 并改善由造血干细胞分化而来的 CAR-T 细胞的抗病毒功能。加入 4-1BB 可导致更快速的病毒血症抑制。D1D2CAR 4-1BB 和 cART 联合使用可导致这些小鼠更快实现病毒抑制, 而且在 ART 治疗期间, CAR-T 细胞更持久地存在。

3) .Nature 子刊: CAR-T 细胞疗法目前的局限性和潜在策略
doi:10.1038/s41408-021-00459-7

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法是革命性的, 因为它已经产生了非常有效和持久的临床反应。CAR 是一种工程化的合成受体, 其功能是重新引导淋巴细胞 (最常见的是 T 细胞) 识别和消除表达特定靶抗原的细胞。CAR 与细胞表面上表达的靶抗原的结合不依赖于 MHC 受体, 从而导致强有力的 T 细胞活化和强大的抗肿瘤反应。抗 CD19 CAR-T 细胞疗法治疗 B 细胞恶性肿瘤的空前成功导致它在 2017 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市。然而, CAR-T 细胞疗法仍有重大的局限性必须解决, 包括危及生命的 CAR-T 细胞相关毒性, 对实体瘤的疗效有限, B 细胞恶性肿瘤中的抑制和抵抗性, 抗原逃逸, 有限的持久性, 较差的迁移和肿瘤浸润, 以及免疫抑制性微环境。此外, 技术人员必须适应这个不断增长和发展的领域的需要, 为此需要制定教育计划来培训他们。



CAR-T 细胞疗法的局限性。图片来自 Blood Cancer Journal, 2021, doi:10.1038/s41408-021-00459-7。

人们已经提出许多方法, 包括将 CAR-T 细胞疗法与其他抗癌疗法相结合, 或采用创新的 CAR 工程策略, 以提高抗肿瘤疗效, 扩大临床疗效, 并限制毒性。在这篇综述文章中, 美国威斯康星大学麦迪逊分校的 Robert C. Sterner 和梅奥诊所的 Rosalie M. Sterner 讨论了 CAR-T 细胞工程的最新创新, 以提高对血液恶性肿瘤和实体瘤的临床疗效, 以及克服当前存在的包括抗原逃逸、CAR-T 细胞迁移、肿瘤浸润、免疫抑制性微环境和 CAR-T 细胞相关毒性在内的局限性的策略。

CAR 是一种模块化的合成受体, 主要由四个部分组成: 一个细胞外靶抗原结合结构域、

一个铰链区、一个跨膜结构域和一个或多个细胞内信号转导结构域。CAR-T 细胞已经彻底改变了某些血液恶性肿瘤的治疗。然而，仍然存在障碍。对技术人员进行培训使之满足这个复杂和不断发展的领域的需求是具有挑战性的，需要开发创新的课程。抗原选择对 CAR-T 细胞功能至关重要。由于 CAR-T 细胞的选择性压力，肿瘤细胞可以下调抗原表达。即使有适当的抗原靶向，脱靶效应也会发生，并引起相关的毒性。在实体瘤中，让 CAR-T 细胞迁移到肿瘤并浸润肿瘤是一大挑战。恶性肿瘤的免疫抑制性微环境会加剧这一障碍。有效的治疗也会导致 CAR-T 细胞相关毒性（比如 CRS 和神经毒性）的风险。然而，虽然存在挑战，但新的策略和潜在的解决方案仍在不断发展，并且可能为未来更有效和更安全的治疗提供一条道路。

4) *Nat Med*: 多发性骨髓瘤患者在接受 BCMA CAR T 细胞治疗后出现 BCMA 基因缺失 doi:10.1038/s41591-021-01245-5

B 细胞成熟抗原 (BCMA) 是多种免疫疗法的靶点，也是多发性骨髓瘤 (MM) 的生物标志物。在最近发表的一项研究中，来自德国维尔茨堡大学的 Leo Rasche 团队报道了参与 KarMMa 临床试验 (NCT03361748)，并在抗 BCMA CAR T 细胞疗法治疗后出现恶化的 MM 患者中不可逆 BCMA 丢失的情况，相关结果发表在《Nature Medicine》杂志上。

在这项研究中，作者对正在进行的 KarMMa II 期临床试验 (NCT03361748) 的 71 岁男性免疫球蛋白 G (IgG)- κ MM 患者的 BCMA 丢失情况进行了深入分析。磁共振成像 (MRI) 显示了患者在接受治疗之前位于骨盆和脊柱的多个病灶以及左腋窝区域的 EMD。用氟达拉滨和环磷酰胺进行淋巴清除后，向患者体内输入 450×10^6 CAR + T 细胞，患者经历了 I 级细胞因子释放综合征。1 个月后，M 蛋白从 $4.2 \mu\text{g/dl}$ 下降至 $0.8 \mu\text{g/dl}$ 。此外，MRI 显示局灶性病变和 EMD 完全消失。

经过 3 个月的随访，根据国际骨髓瘤工作组的指导方针，M 蛋白进一步降低至 $0.2 \mu\text{g/dl}$ ，并且仍未检出 MRD，这与非常好的疗后反应相符。但是，MRI 检测发现一名患者左腋窝区域存在一个大小为 0.8 cm 的单个淋巴结，怀疑为早期局部复发。CAR-T 细胞输入后五个月，部分患者出现明显复发，M 蛋白水平为 3.8 g dl^{-1} ，骨髓浆细胞浸润 (BMPC) 达到 90%，广泛的 EMD 影响淋巴结，肝脏和脾脏。细胞动力学分析显示 CAR T 细胞的大量扩增，患者在两周后因难治性疾病死亡。

为了阐明抗 BCMA CAR T 细胞疗法复发的潜在机制，作者使用单细胞 RNA 测序调查了试验早期和进展后收集的骨髓样本。结果显示：TNFRSF17 在基线时在骨髓瘤细胞中高水平表达，但在进展时几乎无法检测到。使用免疫组织化学在蛋白水平上证实了基因表达

结果。其他浆细胞标志物和潜在的免疫治疗靶标，例如 CD38 和 SLAMF7，在进展过程中仍稳定表达。尽管所有出现恶化的细胞均为 TNFRSF17 隐形，但作者仍注意到这些细胞转录组水平的异质性，并将其进一步分为八类，例如高度增殖性细胞（MKI67）或 CD27 + 细胞。此外，作者注意到与治疗初期相比，复发时骨髓浸润性 T 细胞中的耗竭标志物表达增加。

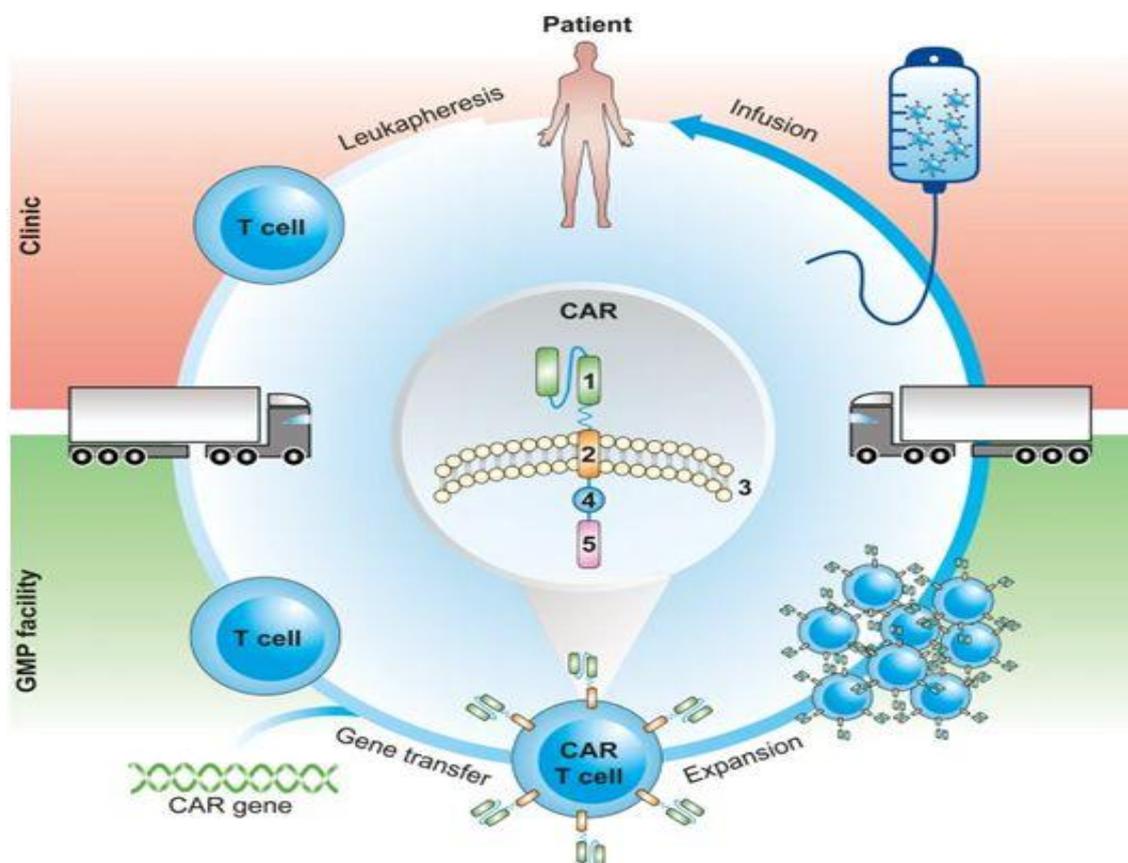
进一步，作者研究了导致 TNFRSF17 基因表达完全丧失的分子机制，对此，作者对疾病进展过程中的 MM 细胞进行了全基因组测序（WGS），进而揭示了许多基因组畸变，包括 1q 扩增，1p 缺失，TP53 的双等位基因失活和 p53 的双等位基因失活。复杂的 IGH-MYC 重排等。研究表明：16 号染色体存在 21.3 2megabases(Mb)的杂合性缺失和 91 kilobases (kb) 的纯合缺失，导致 TNFRSF17 基因在 16p13.13 丢失双等位基因。这些数据表明在 CAR T 细胞治疗后观察到的 BCMA-进展的基因组机制。

5) .Nature 子刊：首个用无病毒睡美人基因转移制备的 SLAMF7 CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤的人体临床试验 doi:10.1038/s41434-021-00254-w

基于经过基因改造的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）的过继性免疫疗法在细胞疗法和基因疗法领域取得重大突破和成功。靶向 CD19 抗原的 CAR-T 细胞疗法已被批准用于治疗急性淋巴细胞白血病（ALL）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）和套细胞淋巴瘤，而且靶向其他抗原的 CAR-T 细胞产品正在血液学和肿瘤学领域进行研究。人们对促进 CAR-T 细胞疗法的制造和供应有着强烈的兴趣和需求，以确保这种疗法确实可以整合并成为临床实践的“常规”，并确保患者能够适当平等地接受这种治疗。科学家们认为，无病毒基因转移技术是一种关键手段，可以通过以精简的具有成本效益的方式制造经过基因改造的治疗性细胞来确定 CAR-T 细胞产品的可持续市场价格。因此，德国研究人员在一篇新的论文中，专注于将无病毒睡美人（Sleeping Beauty, SB）基因转移应用于 CAR-T 细胞工程。CARAMBA 项目开创了这种前沿的技术在首次人体临床试验中的应用。

CARAMBA 项目的核心目标是在多发性骨髓瘤患者中进行首个通过无病毒 SB 基因转移技术制备的 SLAMF7 特异性 CAR-T 细胞的人体临床试验。CARAMBA 联盟包括来自六个欧盟国家的十个合作伙伴。其中包括四个卓越的骨髓瘤临床护理和研究领域的临床中心：维尔茨堡大学医院（德国）、圣拉斐尔科学研究医院（意大利）、纳瓦拉大学（西班牙）和里尔大学地区医院中心（法国）。其他项目合作伙伴包括患者组织“欧洲骨髓瘤患者（Myeloma Patients Europe）”、良好生产规范（GMP）制造商 BSD-BRK（德国）、保罗埃利赫研究院-联邦疫苗与生物医学研究所（德国）、位于瑞士的生物技术公司

NBE-Therapeutics 和位于德国的 T-CURX，以及法国项目管理供应商 ARTTIC 公司。欧盟委员会在地平线 2020 研究和创新计划（Horizon 2020 Research and Innovation program）中呼吁对“罕见疾病进行创新治疗（Innovative treatments for rare diseases）”，从大量具有高度竞争性的项目提案中选择了 CARAMBA 项目。CARAMBA 项目于 2018 年 1 月启动，项目期限为 52 个月。



CAR-T 细胞制造管道，图片来自 Gene Therapy, 2021, doi:10.1038/s41434-021-00254-w。

CARAMBA 临床试验包括 I 期剂量递增部分和 IIa 期剂量扩大部分，将招募多达 38 名多发性骨髓瘤患者。CARAMBA 临床试验将在德国、西班牙、法国和意大利的特定地点招募。为了参加 CARAMBA 临床试验，患者必须满足一些纳入和排除标准，例如患者之前至少接受过三种治疗方案，包括蛋白酶体抑制剂（如硼替佐米和卡非佐米）、免疫调节剂（如来那度胺或泊马度胺）、单克隆抗体（如达雷木单抗），而且大多数患者都接受过高剂量化疗，随后进行了自体造血干细胞移植，才有资格参加这项临床试验。此外，患者必须有可测量的骨髓瘤疾病标志物。以前接受过埃罗妥珠单抗（一种针对 SLAMF7 的单克隆抗体）治疗的患者，有资格参加 CARAMBA 临床试验。

由于 CAR-T 细胞疗法可能是一种强化的治疗方法，具有潜在的副作用，如细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性，因此还要求患者具有良好的表现状态，这种表现状态可用

东部合作肿瘤组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）评分来衡量。患者的 ECOG 评分必须低于 2 分，意味着有较强的体能水平，才能参加这项临床试验。在确定 CARAMBA 临床试验的资格之前，患者必须有足够好的心脏、肝脏和肾脏功能，这些功能可由超声波和血液检查来评估。以前接受过异体造血干细胞移植的患者，如果这种移植在白细胞分离日期至少 12 个月前进行，那么就有资格参加 CARAMBA 临床试验。患有 GvHD 和服用药物抑制免疫系统的患者或有活动性感染（包括 HIV、梅毒、乙肝和丙肝）的患者不符合参加 CARAMBA 临床试验的条件。CARAMBA 临床试验的关键分析终点包括衡量使用 SLAMF7 CAR-T 细胞治疗骨髓瘤的可行性，由不良事件（如 CRS 和神经毒性）的数量和严重程度评估的安全性，以及抗骨髓瘤疗效。另外，在 CARAMBA 临床试验中，将对 CAR-T 细胞治疗背景下的生活质量和医院资源利用进行测量。

6) .Science 子刊：肿瘤无处逃！临床前研究表明三特异性 duoCAR-T 细胞可有效治疗抗原异质性癌症 doi:10.1126/scitranslmed.abc6401

随着靶向 CD19 的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法（CAR19 T 细胞）和靶向 CD22 的 CAR-T 细胞疗法（CAR22 T 细胞）的出现，对 B 细胞白血病和淋巴瘤的治疗有了明显的改善。然而，CAR-T 细胞治疗后的复发仍是一个障碍，而且有多达 50% 的接受 CAR19 T 细胞治疗的患者在治疗后第一年内复发，这些复发患者的相当一部分人表现出 CD19 抗原丢失。同样地，CAR22 T 细胞治疗急性淋巴细胞白血病（ALL）后的复发与恶性肿瘤细胞的 CD22 蛋白下调有关，以至于 CAR22 T 细胞无法再识别和杀死它们。在先利用 CAR19 T 细胞治疗再利用 CAR22 T 细胞治疗的过程中，CD19 和 CD22 肿瘤表面抗原的顺序丢失也在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中有报道。同样地，在 CD20 靶向抗体利妥昔单抗（Rituximab）治疗过程中，CD20 抗原丢失在非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病（CLL）和滤泡性淋巴瘤中有报道。为了解决肿瘤抗原逃逸的问题，来自美国 Lentigen 公司的研究人员之前已经开发了一种靶向 CD19 和 CD20 抗原的串联双特异性 CAR20-19 构建体，并在 1 期临床试验中显示出有前景的疗效和耐受性。

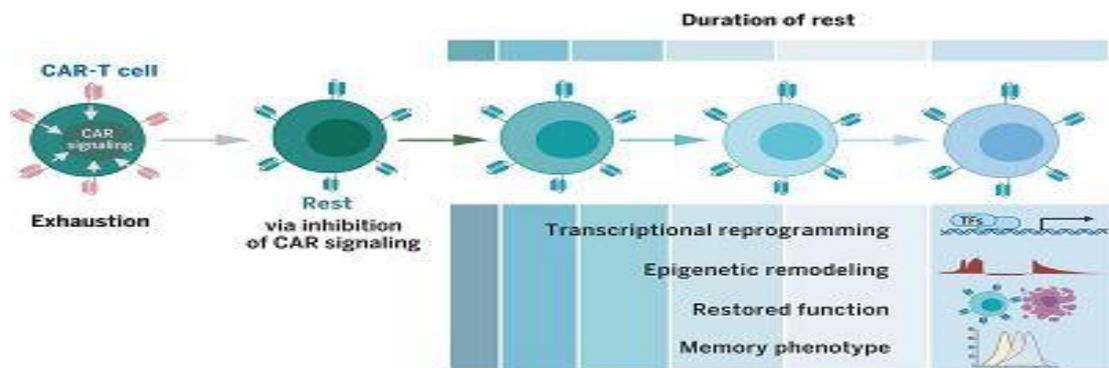
利用多特异性 CAR-T 细胞靶向肿瘤细胞据推测可减轻肿瘤抗原逃逸，提高治疗效果。此前，Lentigen 研究人员已在人源化小鼠异种移植模型中证实，duoCAR-T 细胞（双 CAR-T 细胞，即表达两个串联在一起的 CAR 的 T 细胞）在控制 HIV 感染方面比 monoCAR-T 细胞（单 CAR-T 细胞，即表达单个 CAR 的 T 细胞）更有效。如今，在一项新的研究中，Lentigen 研究人员让表达靶向 CD19 和 CD20 的串联 CAR 的慢病毒载体转导原代 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞，所表达的串联 CAR 通过 P2A 自切割肽与靶向 CD22 抗原的 monoCAR

操作性连接在一起，据此开发出三特异性 duoCAR-T 细胞，并评估了这种三特异性 duoCAR-T 细胞解决抗原逃逸问题的能力。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“Trispecific CD19-CD20-CD22 - targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models”。

这项研究在体外和体内证实了 duoCAR-T 细胞的高功能性。这种方法广泛解决了抗原异质性的紧迫问题。此外，这些作者发现了一个未预料到的不包括 CD28 或 4-1BB 结构域的最佳共刺激结构域的组合，这表明科学家们对与高活性和长期持久性相关的 T 细胞信号转导的理解仍在继续完善。在 CAR-T 方法被认为得到真正优化之前，必须考虑到激活（由 CD3 磷酸化可知）、长期持续性（由 Akt 激活所示）以及对通常由细胞因子介导的生理信号作出的反应（比如 STAT5 磷酸化）。此外，从 p38 和 Erk1/2 磷酸化来看，duoCAR 中一些激活信号的减少表明，最大的初始激活可能与疾病控制不相关。这项研究开发的 duoCAR-T 细胞方法在当前 CAR-T 细胞疗法的基础上进行了改进，克服了肿瘤异质性和肿瘤抗原逃逸的临床挑战，同时保较高的抗肿瘤效力和持久性。

7) *.Science*: 间歇性“休整”通过表观遗传学重塑过程恢复 CAR-T 细胞功能
doi:10.1126/science.aba1786; doi:10.1126/science.abh0583

嵌合抗原受体 T 细胞疗法（简称“CAR-T”）正越来越多地被应用于肿瘤患者的治疗。CAR-T 细胞疗法在血液系统癌症患者中显示出令人鼓舞的结果，但其抗癌活性可能受到 CAR-T 细胞功能有效性的限制。在最近一项研究中，来自斯坦福大学医学院的 Crystal L. Mackall 教授课题组表征了连续活动引起的 CAR-T 细胞衰竭相关的表型和表观基因组变化，以及短暂休息对于恢复其功能的有益作用。作者测试了不同类型的“间歇性休息”处理，例如使用药物 dasatinib 暂时抑制 T 细胞活性，这有助于防止 CAR-T 细胞衰竭并能够有效改善小鼠模型中的 CAR-T 细胞抗肿瘤活性。相关结果发表在最近的《*Science*》杂志上。



给衰竭 CAR-T 细胞提供“刹车”，图片来自 *Science*, 2021, doi:10.1126/science.aba1786。

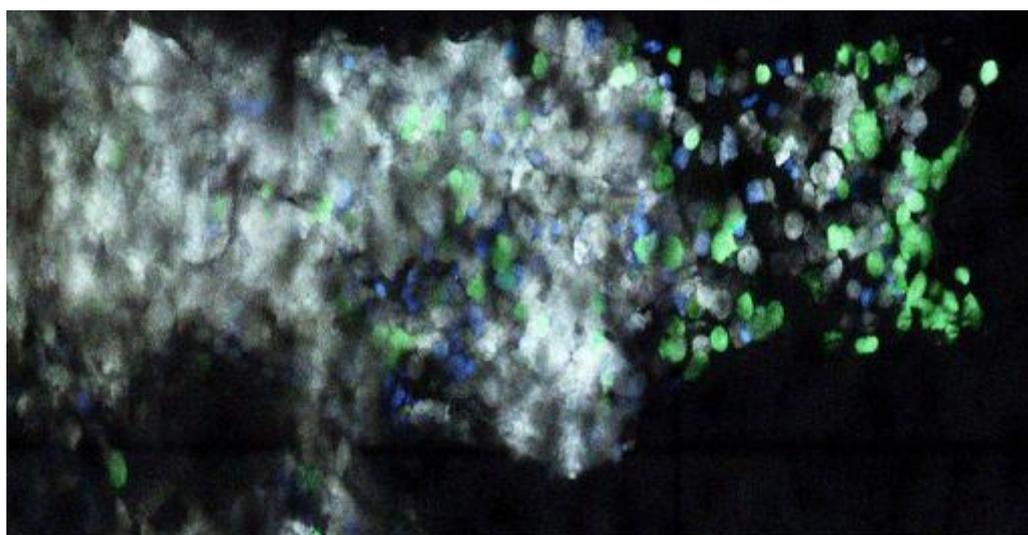
首先，作者发现 CAR-T 细胞在持续刺激状态下离体扩增后，会进一步表现出“衰竭”相关的表型，转录和表观遗传学标志，而 CAR-T 细胞在 dasatinib 诱导“休整”之后则会出现“记忆”细胞相关特征，其在被过继转移到带有肿瘤移植物的老鼠体内后中同样表现出记忆样表型以及更为优异的抗肿瘤活性。

此外，作者通过诱导“衰竭”的 CAR-T 细胞间歇性静息，它们的命运从衰竭转移到记忆样状态。在已经具有“衰竭”特征的 CAR-T 细胞中，静息诱导仅 4 天就使其表型逆转，并诱导转录重编程和整体表观遗传重塑。此外，“衰竭”的 CAR-T 细胞经过休息后，其抗肿瘤活性得到充分地恢复，功能恢复的程度与休息的时间长短有关，并且与疲惫相关的转录因子 TOX 的表达减少和记忆相关的转录因子 LEF1 和 TCF1 的表达增加有关。

之后，作者发现 CAR-T 细胞功能的恢复取决于组蛋白甲基转移酶 EZH2 的活性，这与表观遗传重塑的现象相符。通过使用小鼠肿瘤移植模型，作者发现：与对照 CAR-T 细胞相比，通过 CAR 表达的振荡或 dasatinib 在体内进行诱导间歇性“休整”的 CAR-T 细胞表现出更好的抗肿瘤能力和更高的存活率。单细胞分析表明，单次 dasatinib 刺激足以诱导“衰竭”的肿瘤浸润性 CAR-T 细胞产生记忆表型并增强其抗肿瘤功能。

8) .Science 子刊：CAR-T 细胞亚群和肿瘤微环境之间的相互作用对于维持细胞毒性活性至关重要 doi:10.1126/sciimmunol.abd4344

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法依赖于大量靶向肿瘤的细胞毒性效应细胞的活性。CAR-T 细胞疗法在治疗 B 细胞恶性肿瘤方面取得了临床成功。但是，CAR-T 细胞是自主行动还是需要与肿瘤微环境 (TME) 的相互作用仍未完全了解。



CAR-T 细胞衍生的 IFN- γ 与宿主产生的 IL-12 之间的交谈是维持 CAR-T 细胞在体内的杀伤潜力所必需的。图片来自 Science Immunology, 2021, doi:10.1126/sciimmunol.abd4344。

在一项新的研究中，来自法国巴斯德研究所的研究人员在具有免疫活性的小鼠 B 细胞淋巴瘤模型中，利用活体显微镜检术可视化观察肿瘤与抗 CD19 CD4⁺或 CD8⁺ CAR T 细胞之间的原位相互作用，并利用单细胞转录组学研究肿瘤微环境的后续变化。他们报告了在接受抗 CD19 CAR-T 细胞治疗的小鼠中，CAR-T 细胞亚群和肿瘤微环境之间用于肿瘤控制的重要交谈。相关研究结果近期发表在 *Science Immunology* 期刊上，论文标题为“*A cross-talk between CAR T cell subsets and the tumor microenvironment is essential for sustained cytotoxic activity*”。

利用单细胞 RNA 测序，这些作者发现在 CAR-T 细胞治疗过程中，肿瘤微环境发生了实质性的改变。CAR-T 细胞产生的干扰素- γ (IFN- γ) 不仅能增强内源性 T 细胞和自然杀伤细胞的活性，而且对维持 CAR-T 细胞的细胞毒性也是必不可少的，这一点在活体成像中得到了揭示。CAR-T 细胞衍生的 IFN- γ 促进宿主白细胞介素-12 (IL-12) 的产生，从而支持宿主免疫反应和 CAR-T 细胞反应。与 CD8⁺ CAR-T 细胞相比，CD4⁺ CAR-T 细胞对宿主免疫激活的效率更高，但直接杀伤肿瘤的能力较差。

9) JCO: CD19-CAR-T 细胞治疗后的异基因造血干细胞移植可阻止相当一部分 B-ALL 患者出现疾病复发 doi:10.1200/JCO.20.02262

嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 免疫疗法将患者自身的 T 细胞进行基因改造，使之更有效地杀死癌症。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞 (下称 CD19-CAR-T) 在儿童和青少年 (children and young adult, CAYA) B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患者 (下称 CAYA B-ALL 患者) 中给送 28 天后，其缓解率高达 100%。但是，有限的证据表明，复发的人数相当多。之前的一项研究发现，超过 40% 的人在 13.1 个月后复发。CD19-CAR-T 细胞治疗后的异基因造血干细胞移植 (alloHSCT) 在改善 B-ALL CAYA 患者的长期临床结果中的作用尚未被研究。

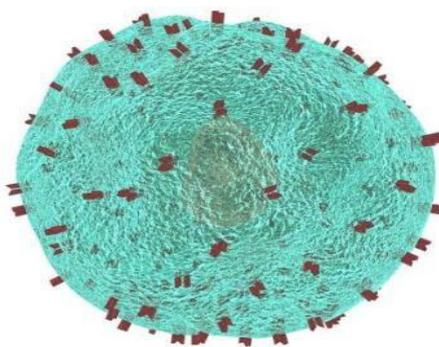
在一项新的研究中，来自美国国家癌症研究所和弗吉尼亚大学等研究机构的研究人员在复发性或难治性 CAYA B-ALL 患者中进行了自体 CD19.28 ζ -CAR-T 细胞的 I 期临床试验。他们评估了与疾病和治疗变量相关的反应和长期临床结果。相关研究结果近期发表在 *Journal of Clinical Oncology* 期刊上，论文标题为“*Long-Term Follow-Up of CD19-CAR T-Cell Therapy in Children and Young Adults With B-ALL*”。

这些作者提供了迄今所报道的对 CD19-CAR-T 细胞治疗后的 B-ALL CAYA 患者的最长随访，并证明 CD19.28 ζ -CAR T 细胞治疗后再进行 alloHSCT，可以使得相当一部分复发性或难治性 B-ALL CAYA 患者的疾病得到持久的控制。他们还展示了 CD19-CAR-T 细胞

治疗活动性中枢神经系统疾病的可行性和有效性。他们的数据支持对活动性中枢神经系统疾病的治疗，从而扩大了 CAR-T 细胞的治疗指数。

10) .科学家成功开发出新型数学模型来分析癌症患者接受 CAR-T 细胞疗法时机体反应的动态学变化 doi:10.1098/rspb.2021.0229

嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T, Chimeric antigen receptor T-cell therapy) 是一种当前相对比较新的疗法, 目前已经获批用于治疗多种恶性 B 细胞白血病和淋巴瘤, 许多患者都对 CAR-T 疗法的反应强烈, 然而仅有一小部分患者会产生较短暂的反应, 而且这类患者病情进展很快, 不幸的是, 目前研究人员还不能完全理解这些患者的疾病为何会发生进展。近日, 一篇发表在国际杂志 *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 上题为 “The roles of T cell competition and stochastic extinction events in chimeric antigen receptor T cell therapy” 的研究报告中, 来自 H. Lee Moffitt 癌症研究中心等机构的科学家们通过研究利用数学模型解释了为何 CAR-T 细胞仅在部分患者机体中能发挥疗效。



图片来源: CC0 Public Domain。

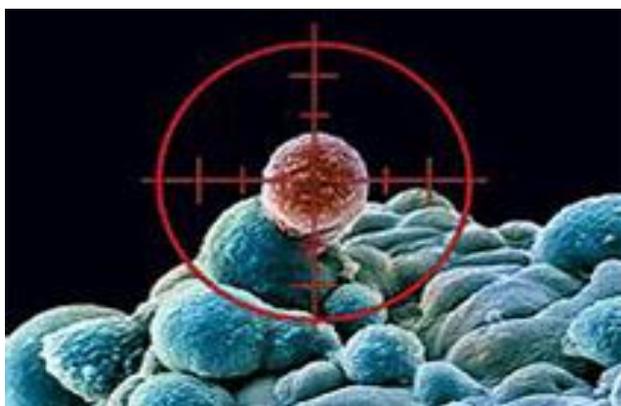
如今研究人员利用数学建模的手段就能帮助预测当被输注回患者机体后 CAR-T 细胞的行为方式, 然而并没有研究分析正常 T 细胞和 CAR-T 细胞之间的相互作用到底是如何影响患者所接受疗法的动态学变化的。尤其是非线性的 T 细胞动力学因素如何改善疗法成功的几率, 这项 研究中, 研究人员利用数学和统计学模型将临床数据进行了整合从而就能解决这些未知的因素和问题。

研究者指出, CAR-T 细胞能够非常有效地发挥作用, 因为当其被输注回患者体内后其就能快速扩增, 然而, 这些被改造修饰后的 T 细胞能与患者体内现存的正常 T 细胞相互竞争, 这或许就会限制其扩张的能力。医学博士 Frederick Locke 说道, 疗法的成功依赖于 CAR-T 细胞在 患者体内繁殖的能力, 而这直接取决于在 CAR-T 细胞被输注回患者体内之

前机体减少正常 T 细胞的淋巴消耗的能力。

在这种新型模型中，研究人员发现，肿瘤根除或许是一种随机但又潜在的高概率事件；尽管患者的治疗存在一定的随机性，但他们的研究依然表明，患者至于的事件和概率的差异主要是由患者和疾病因素之间的差异性所决定的。而且利用该模型进行研究后，研究人员还证实，患者的治愈往往发生在早期，即在 CAR-T 细胞数量下降之间的 20-80 天内，而疾病的进展往往趋向于在治疗后的 200-500 天的更广泛的时间范围内。这一模型还能帮助研究人员测试新型疗法的治疗效果或者帮助剔除更加完善的临床试验设计；比如，研究人员利用这一模型进行研究证明，另一轮的 CAR-T 细胞疗法或许需要第二次的化疗淋巴消耗来改善患者的治疗效果。

4、中国学者率先发现“杀死”前列腺癌细胞新策略



上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科薛蔚教授与上海交通大学生物医学工程学院张春富教授合作研究获得新成果——外源性热触发铁死亡策略，有望为前列腺癌治疗提供新途径。

据透露，外源性热触发铁死亡策略也成功在肾癌及乳腺癌细胞系上实现，该治疗方法可能具有广谱适用性，有望为肿瘤治疗提供新思路，具有重大的实际应用转化前景。

据介绍，相关成果发表于《美国化学学会-纳米》杂志。在前列腺癌初诊患者中，局部进展性和转移性患者超过半数。针对这些患者采取何种治疗方式是当前医学界面临的主要挑战。

近年来，诱导肿瘤细胞铁死亡成为抗肿瘤治疗的新策略。但当以静脉给药方式应用铁死亡诱导剂时，无差别地攻击全身细胞可能会产生严重的毒副作用，限制了药物的特异选择和临床应用。

研究人员通过激光原位照射肿瘤部位，以四氧化三铁纳米颗粒产生的 45℃ 温热，应激发特定代谢重编程，灵活“操纵”肿瘤细胞的“命运”，既使肿瘤得到有效治疗，又避免了对正常组织的损伤。

在此过程中，研究人员发现了相关关键调控因子，有利于判断肿瘤对哪种类型死亡模式更敏感，为热诱导铁死亡提供了机理上的启示和实用策略。研究人员还验证了不同施热

方式能达到同样的肿瘤抑制效果。这意味着临床上磁热或超声热疗也可能触发铁死亡治疗策略，大大提高了其临床实用性和可行性。

据了解，这项研究是仁济医院泌尿科和交大生物医学工程学院通过医工交叉合作，发挥双方各自的强项，联合应用纳米技术和分子生物学技术，为下一步的深入合作及临床转化打下了坚实的基础。

5、J Hematol Oncol:探索急性髓系白血病的新治疗方式

最近,美国食品和药物管理局(FDA)批准了 AML 的几种分子靶向疗法。其中,venetoclax (VEN)是一种选择性 BCL-2 抑制剂,已被证明可以诱导疾病缓解,在老年 AML 患者中,该治疗方案的总体缓解率约为 60 - 70%。

然而,尽管有这些令人鼓舞的结果,大多数接受 VEN 的方案治疗的 AML 患者最终还是有可能复发。这些治疗失败通常归因于白血病干细胞(LSCs)的持续存在,LSCs 是一种具有自我更新和白血病启动能力的原始 AML 细胞亚群,已被证明对传统的抗白血病治疗非常难治。LSCs (白血干细胞)的生存依赖于氨基酸驱动和/或脂肪酸氧化(FAO)驱动的氧化磷酸化(OXPHOS)。VEN 抑制 LSCs 中的 OXPHOS,最终可能逃避药物的抗白血病活性。

近期,Ralf Buettner 教授及其团队开展了关于 venetoclax(VEN)和 8-氯腺苷(8-Cl-Ado)联合治疗的研究,以探索一种新的急性髓系白血病的治疗方式。

Targeting the metabolic vulnerability of acute myeloid leukemia blasts with a combination of venetoclax and 8-chloro-adenosine

Ralf Buettner ^{# 1}, Le Xuan Truong Nguyen ^{# 2}, Corey Morales ³, Min-Hsuan Chen ⁴, Xiwei Wu ⁴, Lisa S Chen ⁵, Dinh Hoa Hoang ³, Servando Hernandez Vargas ⁵, Vinod Pullarkat ³, Varsha Gandhi ⁵, Guido Marcucci ³, Steven T Rosen ³

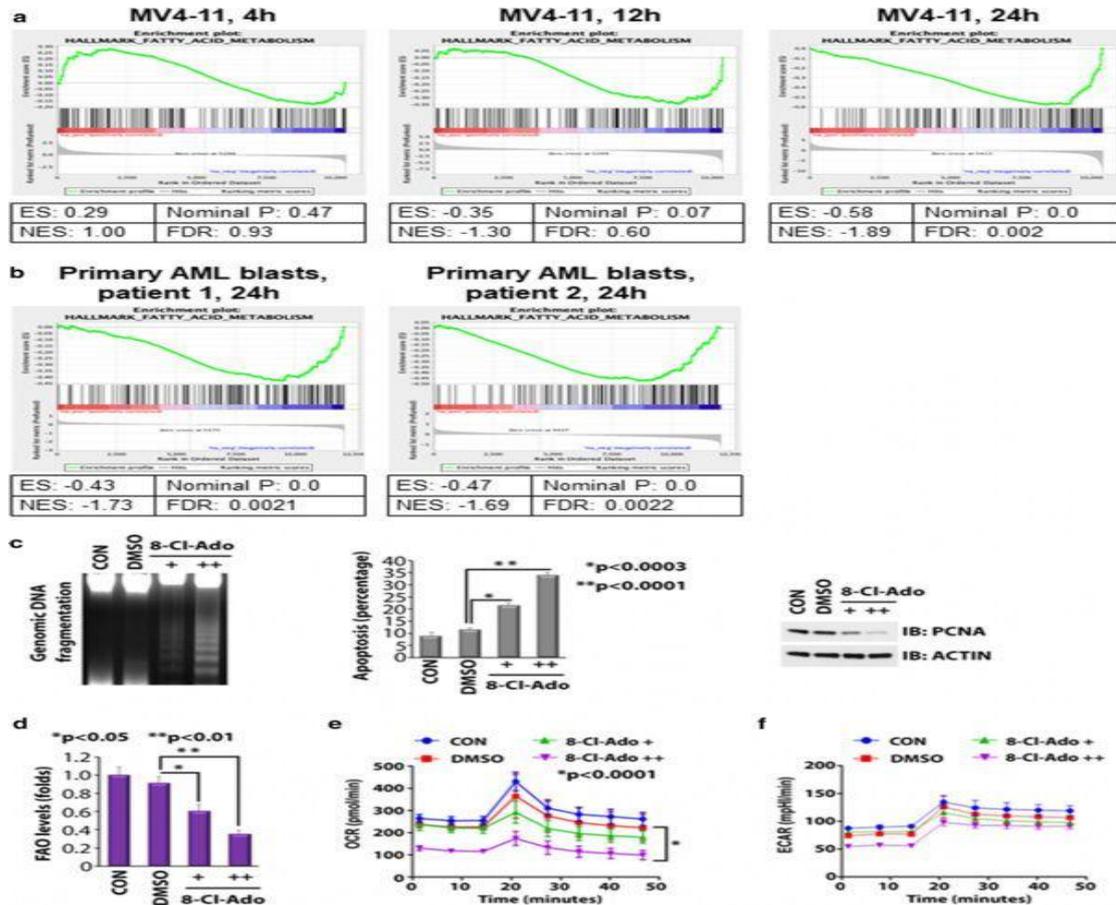
Affiliations [+ expand](#)

PMID: 33902674 PMCID: PMC8074444 DOI: 10.1186/s13045-021-01076-4

实验团队使用 AML 细胞系和预处理 AML 患者的 LSC 富集的原始细胞,使用液体闪烁计数、Seahorse XF 分析仪和基因集合富集分析(GSEA)评估 8-Cl-Ado、VEN 和 8-Cl-Ado/VEN 组合对脂肪酸代谢、糖酵解和 OXPHOS (氧化磷酸化)的影响。采用高效液相色谱法测定 8-Cl-ATP (8-Cl-Ado)的细胞毒性代谢产物的胞内积累。用 CompuSyn 软件创建组合索引图以量化药物协同作用。采用 log-rank Kaplan Meier 生存试验比较 AML 异种移植小鼠模型中不同治疗组的生存分布。

实验结果提示: VEN 和 8-Cl-Ado 可以协同抑制 AML 细胞体外生长。此外,免疫缺陷

小鼠植入 MV4-11-Luc AML 细胞，并联合使用 VEN 和 8-Cl-Ado 治疗，其存活时间明显长于单独使用两种药物治疗的小鼠。另外，在 LSC 富集种群中，8-Cl-Ado 通过下调参与该途径的蛋白基因表达来抑制 FAO(脂肪酸氧化)，并显著抑制氧消耗率(OCR)。通过将 8-Cl-Ado 与 VEN 联合使用，观察到了 OCR(耗氧率)完全抑制，这表明该药物联合用于靶向 OXPHOS(氧化磷酸化)和 AML 细胞的代谢稳态。



8-Cl-Ado 可减弱 AML 中的 FAO 和 OXPHOS

综上所述，研究结果表明，8-Cl-Ado 增强了 VEN 的抗白血病活性，这一组合为 AML 的治疗提供了一个有前途的治疗方案。

该研究证实了 VEN 与 8-Cl-Ado 联合可协同抑制 AML 细胞的生长，还发现了 8-Cl-Ado 通过抑制 FAO(脂肪酸氧化)显著降低 AML 细胞中的 OXPHOS(氧化磷酸化)，并且已知 R/R AML 患者的 LSCs 同时使用 FAO 和氨基酸依赖性的 OXPHOS，但可以切换到 FAO 以满足代谢需求，从而绕过氨基酸驱动的 OXPHOS。使用 FAO 代替氨基酸驱动的 OXPHOS 为 R/R AML 患者的母细胞和 LSCs 对 VEN 治疗的耐药性增加提供了一个可能的解释。还有一些数据表明，一些暴露于 VEN 的 AML 细胞可能通过上调脂肪酸代谢来弥补 BCL-2/氨基酸/OXPHOS 通路的缺失。因此，8-Cl-Ado 与 VEN 联合可使 CD34 + AML 细胞中的

OXPHOS 完全被抑制。

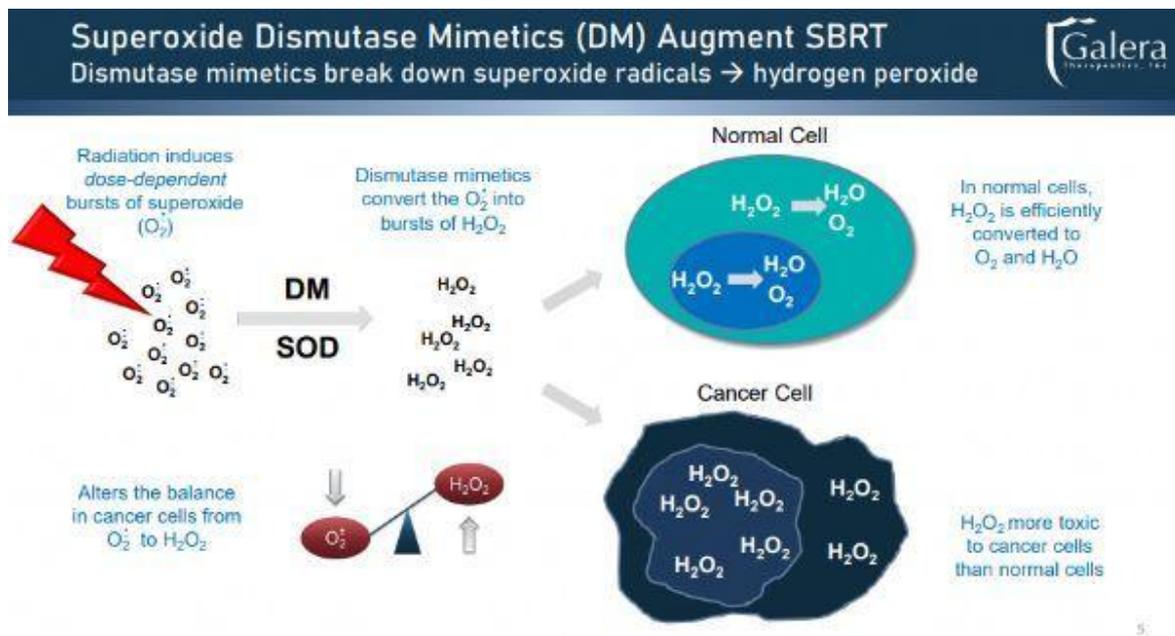
总之，研究表明，8-Cl-Ado 与 VEN 联合使用可增强抗白血病作用，以确保最大程度抑制 FAO（脂肪酸氧化）和 OXPHOS（氧化磷酸化），并根除 AML 祖细胞。目前已有使用 VEN + 8-Cl-Ado 治疗 R/R AML 患者的 I/II 期临床试验正在进行中。

6、新型癌症疗法！歧化酶模拟物 GC4419+立体定向体部放射治疗(SBRT)治疗胰腺癌：生存期延长一倍！



Galera Therapeutics 是一家临床阶段的生物制药公司，正在利用其在超氧化物歧化酶模拟物方面的专业知识来设计药物，以减少放射疗法对正常组织的毒性，并提高放射疗法的抗癌功效。

近日，该公司公布了评估歧化酶模拟物 GC4419（avasopasem manganese）与安慰剂在接受立体定向体部放射治疗（SBRT）的局部晚期胰腺癌（LAPC）患者中疗效和安全性的 1/2 期临床试验的最新结果。数据显示，与安慰剂+SBRT 治疗组相比，GC4419+SBRT 治疗组总生存期延长一倍（中位 OS：20.1 个月 vs 10.9 个月）、在其他疗效指标方面也显示出阳性结果。（临床试验结果详见：Transforming radiotherapy for patients with cancer）

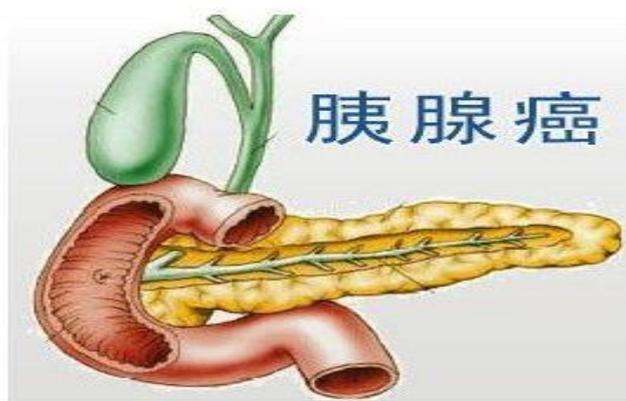


GC4419 作用机制

GC4419 是一种高选择性、强效小分子歧化酶模拟物，可以模拟人类超氧化物歧化酶的活性，将超氧化物自由基分解为过氧化氢。由于超氧化物对正常细胞的损伤比癌细胞更大，

而过氧化氢对癌细胞的毒性比正常细胞更大，歧化酶模拟物能够改变这一平衡，将超氧化物转化为过氧化氢，从而实现正常细胞和癌细胞对放射治疗的差异化效应。

GC4419 需要在放射治疗前输注体内，可保护正常细胞并使癌细胞对放射治疗敏感。由于癌细胞比正常细胞更容易受到过氧化氢水平升高的影响，因此，利用歧化酶模拟物将多余的超氧化物转化为过氧化氢，有潜力提高放射治疗的抗癌效果。在多项临床前研究中已观察到，将歧化酶模拟物与高剂量放射治疗联合使用可提高抗癌疗效，这些证据支持了歧化酶模拟物联合放射疗法治疗实体瘤的生物学机制。

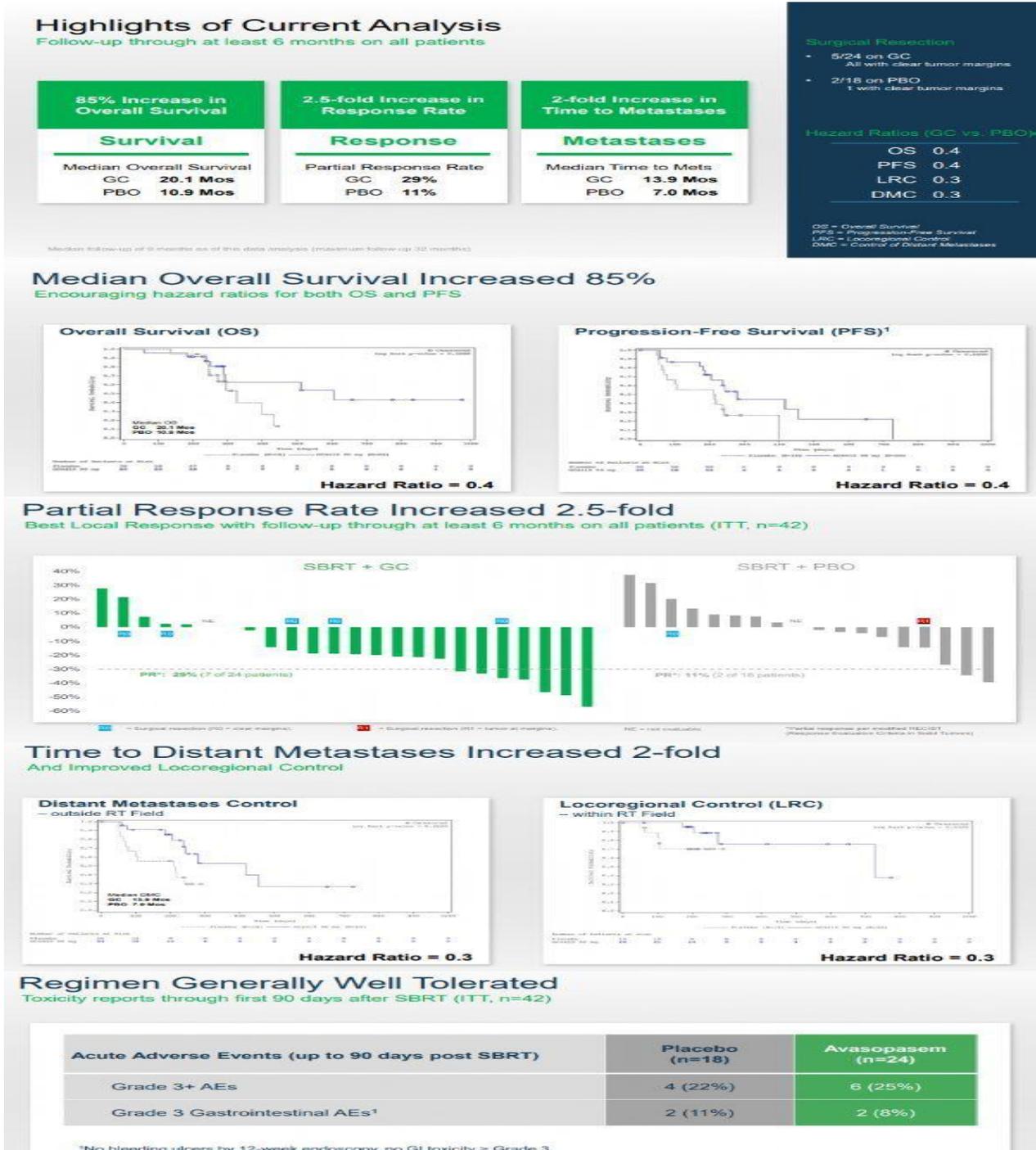


胰腺癌

此次公布的这项 1/2 期临床试验是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照试验，在 42 例确诊为 LAPC 的患者中开展，评估了 SBRT 与歧化酶模拟物 GC4419 方案、SBRT 与安慰剂方案的安全性和有效性。研究中，患者随机(1:1)分别，在 SBRT 前一小时静脉输注 GC4419 或安慰剂。

截至本次数据分析，更新后的结果包括对所有 42 例患者进行至少 6 个月的随访，并与至少随访 3 个月的阳性结果一致。

结果显示，GC4419 治疗组的中位总生存期 (OS) 是安慰剂组的近 2 倍 (中位 OS: 20.1 个月 vs 10.9 个月; HR=0.4)。GC4419 治疗组有 29% 患者病灶减少 30% 或更高的治疗缓解 (部分缓解)，而安慰剂组为 11% (HR=0.4)。在局部肿瘤控制 (HR=0.3)、发生转移时间 (13.9 个月 vs 7.0 个月)、无进展生存期 (PFS; HR=0.4) 方面也观察到阳性结果。如前所述，在数据分析中，GC4419 的耐受性良好，GC4419 治疗组和安慰剂组的不良事件发生率相似。



GC4419 临床数据

Galera 公司计划在至少 1 年的随访后报告试验的最终结果，预计在 2021 年下半年公布。本试验的数据支持 GRECO-2，这是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 2b 期试验，旨在评估 Galera 公司第二种歧化酶模拟物候选产品 GC4711 与 SBRT 联合治疗 LAPC 患者的疗效。2b 期试验的主要终点是总生存期（OS）。该公司预计在 2021 年上半年开始对 GRECO-2 试验中的患者进行给药，该试验预计将入组大约 160 名患者。

Galera 总裁兼首席执行官 Mel Sorensen 医学博士表示：“这项试验的数据继续给人留下

深刻印象，显示了多项指标的一致性和持久性益处，包括对患者最重要的总体生存期。这些令人鼓舞的结果为我们的 2b 期 GRECO-2 试验的设计提供了依据，并强调了我们对 GC4419 在这一艰难诊断的患者中产生有意义改变潜力的兴奋。”

美国 H. Lee Moffitt 癌症中心和研究所胃肠放射肿瘤学科主任 Sarah Hoffe 表示：“局部晚期胰腺癌（LAPC）患者的治疗选择有限，我们正在继续寻找创新的方法。这些胰腺癌试验数据非常令人兴奋，显示一种全新的癌症治疗方法的潜在出现。”

原文出处：Galera Announces Updated Data from its Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Trial in Patients with Pancreatic Cancer

7、基因魔剪！CRISPR/Cas9 基因编辑造血干细胞疗法 CTX001 获欧盟优先药物资格 (PRIME)：治疗 2 种血红蛋白病！



Vertex 制药公司与合作伙伴基因编辑公司 CRISPR Therapeutics 近日联合宣布，欧洲药品管理局（EMA）已授予 CTX001 优先药物资格 (PRIME)，该药是一种自体、体外 CRISPR/Cas9 基因编辑疗法，用于治疗输血依赖性地中海贫血 (TDT)。2020 年 9 月，EMA

还授予了 CTX001 治疗重度镰状细胞病 (SCD) 的 PRIME。

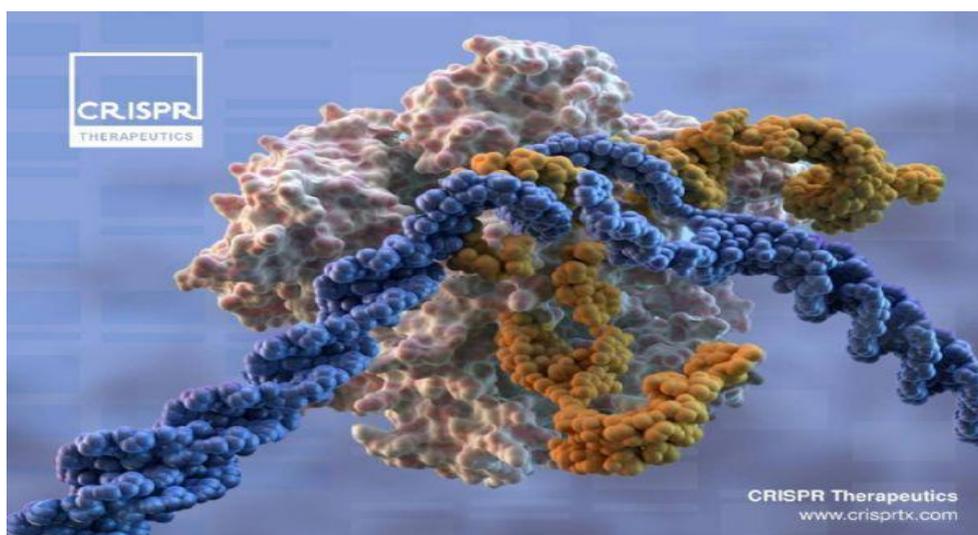
值得一提的是，CTX001 是治疗 TDT 和 SCD 方面临床推进最快的基因编辑方法，同时也是第一个在临床上已被证明概念正确的 CRISPR/Cas9 治疗方法。(CTX001 临床疗效数据详见：Creating transformative gene-based medicines for serious diseases)

PRIME 是 EMA 在 2016 年 3 月推出的一个快速审批项目，与美国 FDA 的突破性药物资格 (BTD) 项目相似，旨在加速医药短缺领域重点药品的审评进程，尽早使患者受益。入围 PRIME 的实验性药物，将在临床试验及药品开发方面获得 EMA 的大力支持，以加速真正创新药物的开发及审批，来满足对有前景新药的医疗需求。获得 PRIME 资格的药物，必须有初步临床证据和非临床证据表明该药与现有治疗药物相比能够实质性改善病情。

CTX001 是一种在研的、自体、体外 CRISPR/Cas9 基因编辑疗法，目前正在评估用于治疗 TDT 和重度 SCD。在这种疗法中，患者的造血干细胞被改造成在红血球中产生高水平的胎儿血红蛋白 (HbF；血红蛋白 F)。HbF 是一种携带氧气的血红蛋白，在出生时自然存

在,然后转换为成人形式的血红蛋白。CTX001 升高 HbF 有潜力减轻 TDT 患者的输血需求、减少 SCD 患者痛苦且使人虚弱的镰状细胞危象。

此次 PRIME 的授予是基于 CRISPR 和 Vertex 正在开展的一项评估 CTX001 治疗 TDT 患者的 1/2 期临床试验的数据。数据显示,接受单剂量输注 CTX001 的 TDT 患者,快速实现了强劲、持久、泛细胞 HbF 高水平表达,同时减轻了输血需求。在治疗重度 SCD 患者的 1/2 期临床试验中,接受单剂量输注 CTX001 的重度 SCD 患者,快速实现了强劲、持久、泛细胞 HbF 高水平表达,同时减少了痛苦和使人衰弱的镰状危象。



CRISPR-Cas9 基因编辑 (图片来源: CRISPR Therapeutics)

CTX001 是根据 CRISPR Therapeutics 和 Vertex 之间的共同开发和共同商业化协议开发,用于治疗 TDT 和 SCD。根据该项目迄今为止的进展,CTX001 治疗 TDT 和 SCD 已获得美国 FDA 授予再生医学高级治疗产品 (RMA)、快速通道资格 (FTD)、孤儿药资格 (ODD)、罕见儿科疾病资格 (RPDD)。此外,CTX001 也被欧盟 EMA 授予了治疗 TDT 和 SCD 的孤儿药资格 (ODD)。

目前,CTX001 正在 2 项正在进行的临床试验中进行研究,作为 TDT 患者和重度 SCD 患者的一种潜在一次性疗法。这些试验中,已有 30 多例患者接受了 CTX001 治疗,最长的随访时间已超过 2 年。2 项试验预计在今年将完成患者入组。

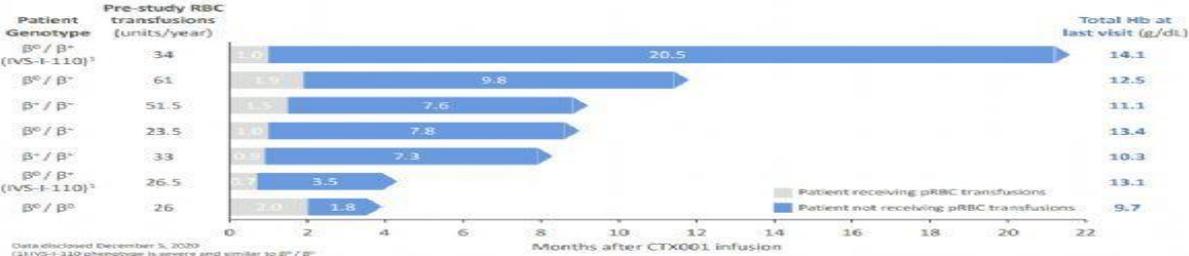
CLIMB-111 (CLIMB-Thal-111) 和 CLIMB-121 (CLIMB-SCD-121) 均为正在进行的 1/2 期开放标签试验,旨在分别评估单剂量 CTX001 在 12-35 岁 TDT 患者、12-35 岁重度 SCD 患者中的安全性和有效性。每项试验将招募多达 45 例患者,在 CTX001 输注后,将对患者进行大约 2 年的随访。每例患者都将被要求参与一项长期随访试验 (CLIMB-131),这项试验旨在 CTX001 输注后对患者进行长达 15 年的随访。

TDT: Clinically Meaningful HbF and Total Hb Are Achieved Early and Maintained



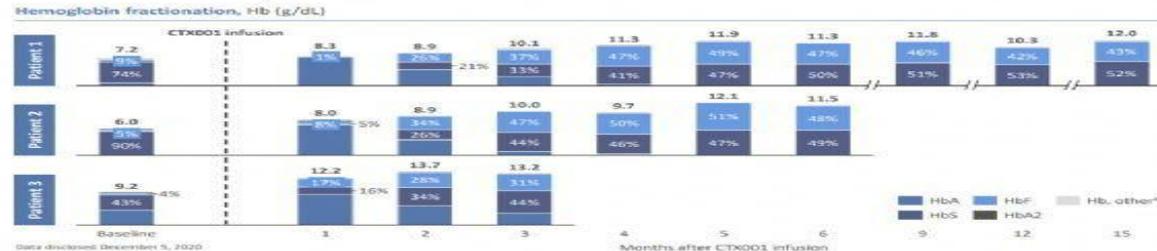
Data disclosed December 5, 2020
 (1) HbA2 and other variants; (2) With respect to Patient 2, Total Hb from local laboratory and Hb fraction from central laboratory

TDT: Duration of Transfusion Independence After CTX001



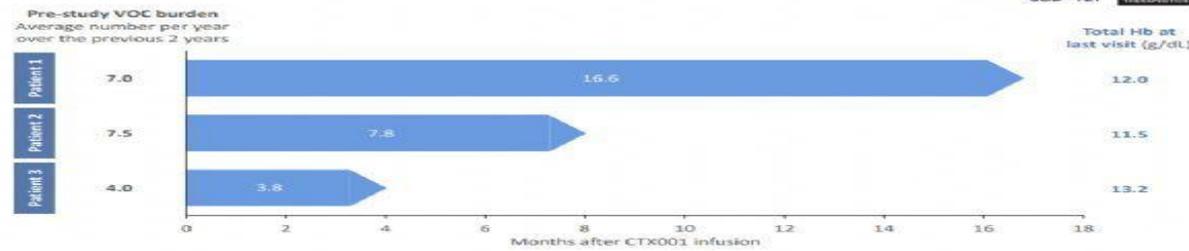
Data disclosed December 5, 2020
 (1) IVS-1-110 phenotype is severe and similar to β⁰ / β⁺

SCD: Clinically Meaningful HbF and Total Hb Are Achieved Early and Maintained



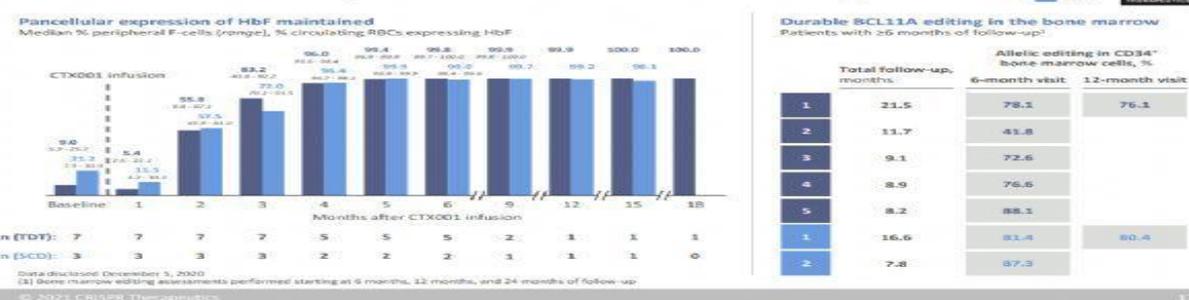
Data disclosed December 5, 2020
 (1) HbA2 and other variants

SCD: Duration VOC-Free After CTX001



All patients have detectable haptoglobin and improved LDH, indicating no evidence of hemolysis

Pancellular HbF Expression and Durable Editing



Data disclosed December 5, 2020
 (1) Bone marrow editing assessments performed starting at 6 months, 12 months, and 24 months of follow-up

CTX001 治疗 TDT 和 SCD 临床数据

CRISPR Therapeutics 与 Vertex 于 2015 年达成了一项战略研究合作，重点是利用

CRISPR/Cas9 发现和开发针对人类疾病内在遗传原因的潜在新疗法。CTX001 是联合研究计划中出现的第一种治疗方法。CRISPR Therapeutics 和 Vertex 将共同开发和商业化 CTX001, 并平等分担全球所有研发成本和利润。

2021 年 4 月 20 日, Vertex 与 CRISPR Therapeutics 宣布, 双方已修订了上述合作协议。根据修订后的协议, Vertex 将领导 CTX001 的全球开发、制造和商业化; 双方在研发成本和利润的分配比例, 将由之前的 5:5 修订为 Vertex 占 60%、CRISPR 占 40%。此外, CRISPR 将收到 9 亿美元的预付款, 在 CTX001 获得监管部门批准后, 还将收到 2 亿美元的里程碑付款。

Vertex 将部署其在制造、开发、监管和商业化方面的广泛全球能力和成熟经验, 以最大限度地发挥 CTX001 改变美国、欧洲和其他国家成千上万患者生活的潜力。

原文出处: Vertex and CRISPR Therapeutics Announce Priority Medicines (PRIME) Designation Granted by the European Medicines Agency to CTX001? for Transfusion-Dependent Beta Thalassemia

临床药物

1、德瓦鲁单抗联合化疗显著改善 ES-SCLC 患者 OS! 或为一线治疗新标准!

德瓦鲁单抗伴或不伴替西木单抗联合铂-依托泊苷 vs 铂-依托泊苷单独用于广泛期小细胞肺癌一线治疗 (CASPIAN): 一项随机、对照、开放标签、3 期临床试验的最新结果

广泛期小细胞肺癌 (ES-SCLC) 患者以化疗为主, 但预后不佳, 患者中位总生存期 (OS) 难以突破 1 年。免疫治疗在 ES-SCLC 患者中显示出较好的临床效果。

近日, 在 CASPIAN 研究中, 研究人员提供了德瓦鲁单抗伴或不伴替西木单抗, 与铂-依托泊苷联用治疗 ES-SCLC 的效果的最新对比数据。结果显示, 一线德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷相比铂-依托泊苷治疗 ES-SCLC, 患者的 OS 有显著提高。

THE LANCET
Oncology

ARTICLES | VOLUME 22, ISSUE 1, P51-65, JANUARY 01, 2021

Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Jonathan W Goldman, MD • Mikhail Dvorkin, MD • Yuanbin Chen, MD • Niels Reinmuth, MD • Prof Katsuyuki Hotta, MD • Dmytro Trukhin, MD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: December 04, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8) • [Check for updates](#)

研究方法

CASPIAN 是一项正在进行的、开放标签、赞助盲、随机对照的 3 期临床试验, 在全球 23 个国家的 209 个癌症治疗中心开展。符合条件的患者年龄为 18 岁或以上(日本为 20 岁), 未接受过治疗, 组织学或细胞学上有 ES-SCLC 记录, WHO 表现状态为 0 或 1。

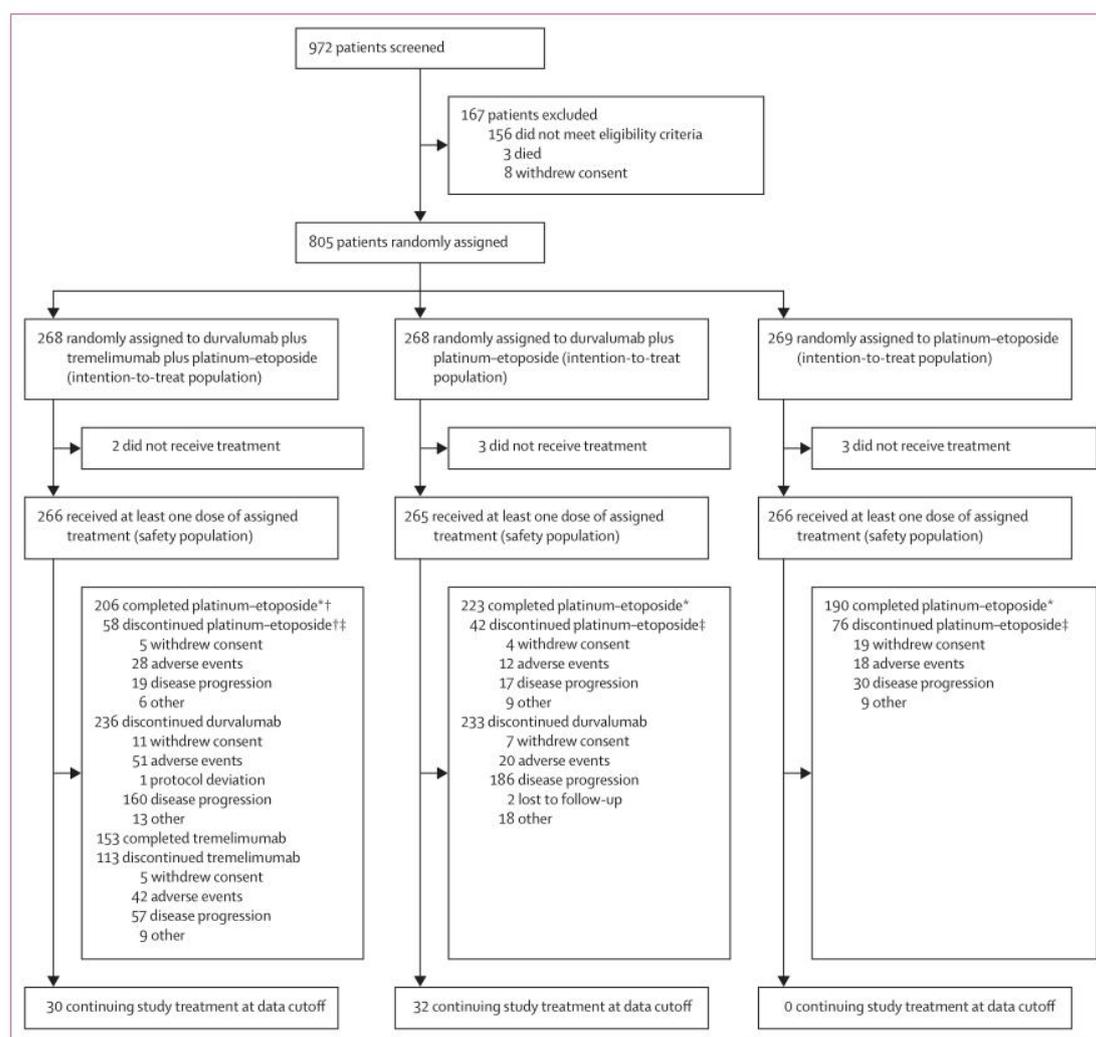
患者被随机分配 (1:1:1) 为 6 个组, 按铂治疗进行分层, 分别接受静脉注射德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷、德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷或铂-依托泊苷单独用药。在所有组中, 患者在每个周期的第 1-3 天接受依托泊苷 80-100 mg/m², 研究者选择卡铂曲线下面积 5-6 mg/mL/min 或顺铂 75-80 mg/m² 在每个周期的第 1 天。

铂-依托泊苷组患者每 3 周接受最多 6 个周期的铂-依托泊苷治疗，并可选择预防性颅内照射（研究者自行决定）。

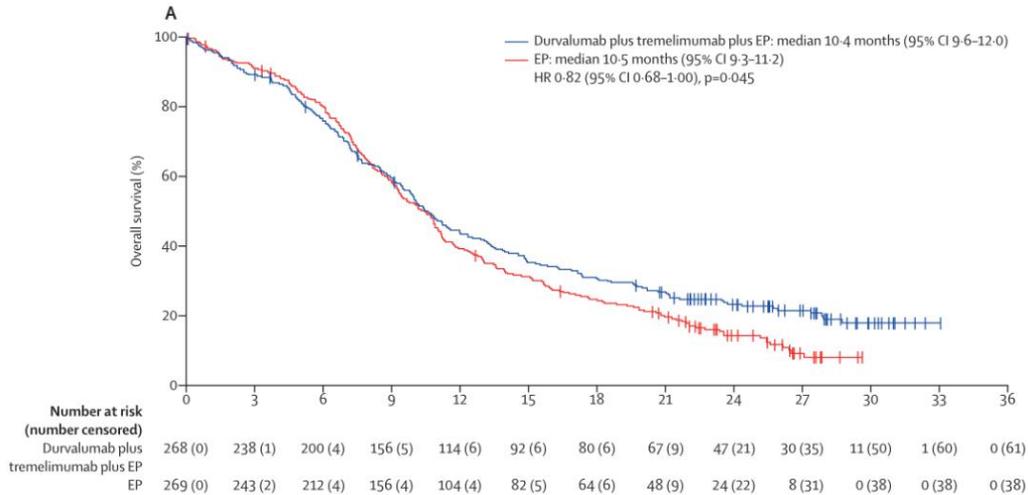
免疫治疗组患者接受 4 个周期的铂-依托泊苷联合德瓦鲁单抗 1500 mg，伴或不伴替西木单抗 75 mg/3 周，然后维持德瓦鲁单抗 1500 mg/4 周。研究主要终点为对比在意向治疗人群中德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组患者的 OS，以及德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组的 OS。对所有接受至少一剂量治疗的患者进行了安全性评估。该研究在 ClinicalTrials.gov 注册，编号 NCT03043872。

研究结果

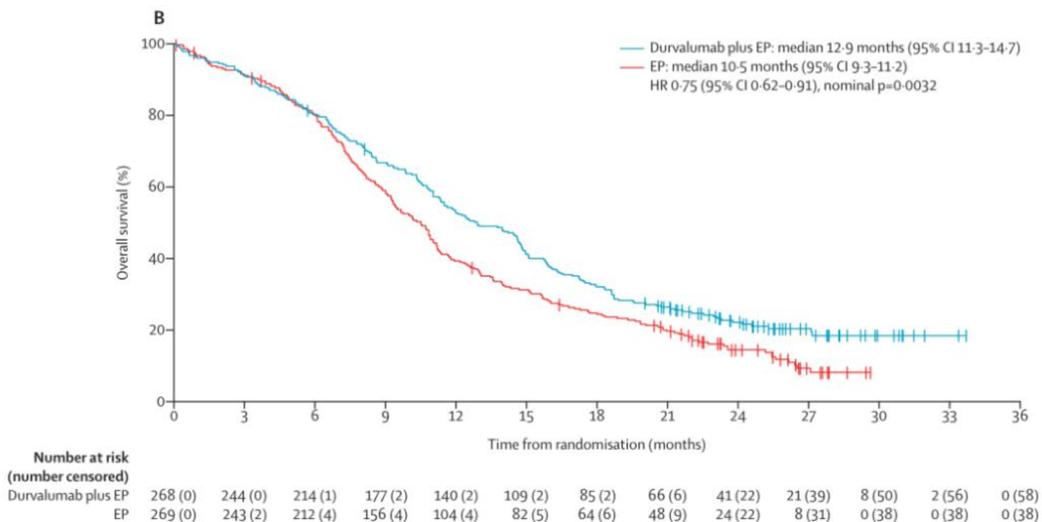
在 2017 年 3 月 27 日至 2018 年 5 月 29 日期间，805 名患者接受随机分配（268 名患者接受德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷，268 名患者接受德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷，269 名患者接受铂-依托泊苷）。



截至 2020 年 1 月 27 日，中位随访时间为 25.1 个月（IQR 22.3-27.9）。德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组相比，OS 没有显著改善。中位 OS 分别为 10.4 个月与 10.5 个月。



德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组相比，OS 持续改善。中位 OS 分别为 12.9 个月与 10.5 个月（HR 0.75 [95%CI, 0.62 - 0.91]; P=0.0032）。



最常见的任何原因的 3 级或更差的不良事件是中性粒细胞减少（德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组 85/266 [32%]例患者，德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组 64/265 [24%]例患者，铂-依托泊苷组 88/266 [33%]例患者)和贫血（34[13%], 24[9%], 48[18%]）。

结论

一线德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷相对于铂-依托泊苷能够持续改善患者总生存期，但在德瓦鲁单抗加铂-依托泊苷的基础上加用替西木单抗相对于铂-依托泊苷未能显著

改善患者总生存期。这些结果支持德瓦鲁单抗加铂-依托泊苷作为 ES-SCLC 一线治疗的新标准。

原文出处：Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8.

2、PD-L1 阳性三阴性乳腺癌(TNBC)免疫治疗！美国 FDA 咨询委员会：支持维持罗氏 Tecentriq+化疗加速批准！



罗氏（Roche）近日宣布，美国食品和药物管理局（FDA）肿瘤药物咨询委员会（ODAC）以 7 票赞同、2 票反对的投票结果，支持维持抗 PD-L1 疗法 Tecentriq（泰圣奇，通用名：atezolizumab，阿替利珠单抗）治疗 PD-L1 阳性三阴性乳腺癌（TNBC）的一项加速批准，具体为：Tecentriq 联合化疗（Abraxane，白蛋白结合型紫杉醇[nab-紫杉醇]），用于治疗经 FDA 批准的检测方法证实为肿瘤表达 PD-L1、不可切除性、局部晚期或转移性 TNBC 患者。

此次 ODAC 会议，是 FDA 针对肿瘤学药物加速批准进行全行业审查的一部分，所涉及的肿瘤药物在验证性试验中未能达到主要终点且尚未获得常规批准。咨询委员会向 FDA 提供来自外部医学专家的独立意见和建议，尽管这些建议没有法定约束力。目前，FDA 还没有宣布何时对 Tecentriq 的这一适应症做出最终决定。

罗氏首席医疗官兼全球产品开发主管 Levi Garraway 医学博士表示：“三阴性乳腺癌患者几乎没有治疗选择，这就是为什么今天咨询委员会做出认可 Tecentriq 联合疗法重要性决定的重大意义。我们感谢 FDA 和 ODAC 的公开对话，并期待继续合作，改善乳腺癌患者的生活。”



1992年，FDA 设立“加速批准项目（Accelerated approval Program）”，该项目允许有条件地批准一种药物上市，以解决严重疾病领域的显著未满足医疗需求，并有特定的上市后要求（PMR），来确认药物的临床益处并转换为常规批准。作为新药研发与审评的一种加速通道，该项目的推出，在很大程度上加快了一些新药上市的步伐。

Tecentriq 于 2019 年 3 月获得美国 FDA 加速批准，用于治疗 PD-L1 阳性、不可切除性、局部晚期或转移性 TNBC 成人患者。该批准基于 Passion130 研究的阳性无进展生存期(PFS)结果。是否继续批准该适应症取决于 IMpassion131 研究的结果，该研究是这项 mTNBC 适应症的上市后要求（PMR）。

然而，结果显示，在初始（一线）治疗 PD-L1 阳性 mTNBC 患者方面，IMpassion131 研究没有达到改善 PFS 的主要终点。由于在 Passion130 研究中显示的具有临床意义的益处仍然存在，罗氏期待着继续与 FDA 合作，以确定该适应症中关于 Tecentriq 的下一步措施。

罗氏仍然致力于跟踪科学，以更好地了解癌症，包括哪些患者可能受益于免疫治疗。Tecentriq 已经证明了它在高医疗需求领域的变革性作用，是同类药物中第一个被批准治疗某些特别难以治疗的癌症类型。

Tecentriq 的广泛开发项目包括多个正在进行和已计划的 3 期研究，涵盖肺癌、泌尿生殖道癌、皮肤癌、乳腺癌、胃肠道癌、妇科癌和头颈癌等多个癌种。这包括单独或与其他药物联合使用评价 Tecentriq 的研究，以及在转移性、辅助治疗、新辅助治疗的研究。



乳腺癌是女性最常见的癌症类型，全球每年确诊超过 200 万例。TNBC 约占 15%，与其他类型相比，TNBC 在 50 岁以下女性中更常见。TNBC 特指雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）及人表皮生长因子受体 2（HER-2）三者均为阴性表达的乳腺癌，进展迅速，预后极差，5 年生存率不到 15%。TNBC 对激素疗法和 HER2 靶向疗法（如赫赛汀）均无效，治疗选择非常有限，主要依靠化疗。转移性 TNBC 是最具侵袭性、最难治疗的乳腺癌之一，与其他亚型乳腺癌相比，转移性 TNBC 进展迅速，生存期更短。

过去 30 多年来，罗氏一直在推进乳腺癌研究，目标是帮助尽可能多的乳腺癌患者。该公司靶向药物 Herceptin、Perjeta、Phesgo、Kadcyla、Tecentriq 正在继续改变早期和晚期 HER2 阳性乳腺癌和 TNBC 的治疗格局。通过临床开发项目，罗氏希望为乳腺癌患者带来新的治疗组合，最终改善预后。

Tecentriq 属于 PD-(L)1 肿瘤免疫疗法，靶向结合肿瘤细胞和肿瘤浸润免疫细胞上表达的 PD-L1 蛋白，阻断其与 PD-1 和 B7.1 受体的相互作用。通过抑制 PD-L1，Tecentriq 可以激活 T 细胞。

截至目前，Tecentriq 已获多个国家批准作为单药疗法及联合靶向疗法和/或化疗，治疗多种类型癌症，包括：非小细胞肺癌（NSCLC）和小细胞肺癌（SCLC）、某些类型的转移性尿路上皮癌（mUC）、PD-L1 阳性三阴性乳腺癌（TNBC）、肝细胞癌（HCC）、黑色素瘤等。

原文出处：US FDA Advisory Committee votes in favour of maintaining accelerated approval of Roche' s Tecentriq for PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer