

首页 > 新闻资讯 > 实时资讯 >

Science亮点 | 利用LNP技术在体制造的瞬时CAR T如何修补“受伤的心脏”？

2022-01-08

纤维化影响着数以百万计的心脏病患者，但目前抗纤维化疗法旨在限制纤维化进展，而非在形成初始就对其进行重塑。为此，已有研究报道特异性消除活化成纤维细胞的嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T细胞可以作为心力衰竭的治疗方法 [1]，但问题就在于CAR T细胞在体内的持久生命力。成纤维细胞活化是许多组织中正常伤口愈合过程的一部分，而持久的抗纤维化CAR T细胞可能会在个体未来受伤的情况下构成风险，因而需要开发一种瞬时发挥抗纤维化作用的疗法。

脂质纳米粒子 (lipid nanoparticles, LNP) -mRNA技术是最近COVID-19疫苗开发取得成功的基础 [2, 3]，一旦进入体内，在没有任何特定靶向策略的情况下，载有mRNA的LNP会被各种细胞类型内吞 [4, 5]。在细胞摄取后不久，mRNA逃逸出内体，将 mRNA释放到细胞质中并在降解之前被瞬时转录 [6]。基于此，靶向抗体则可以修饰在LNP的表面，以指导特定细胞类型的摄取 [7, 8]。

2022年1月7日，来自美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的Jonathan A. Epstein团队等多个团队在《Science》杂志上合作发表了一篇题为 *CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury* 的文章，他们将携带编码成纤维细胞活化蛋白 (FAP) CAR的mRNA包装在CD5靶向LNP中，将其注射到心力衰竭小鼠模型中，从而产生能够清除髓源性活化的成纤维细胞并减轻心脏纤维化的瞬时有效的CAR T细胞群。因此，这种方法在解决FAP靶向CAR T细胞长期存在可能会带来的安全风险，及其瞬时性质对毒性的限制和精确的靶向性方面具有强大优势。

CELL AND GENE THERAPY

CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury

Joel G. Rurik^{1,2,3}, István Tombácz^{4,†}, Amir Yadegari^{4,†}, Pedro O. Méndez Fernández^{1,2,3}, Swapnil V. Shewale², Li Li^{2,†}, Toru Kimura^{4,†}, Ousamah Younoss Soliman⁴, Tyler E. Papp⁴, Ying K. Tam⁵, Barbara L. Mui⁵, Steven M. Albelda^{4,6}, Ellen Puré², Carl H. June⁶, Haig Aghajanian^{1,2,3,*}, Drew Weissman^{4,*}, Hamideh Parhiz^{4,*}, Jonathan A. Epstein^{1,2,3,4,*}

为了验证这种方法的可行性，研究人员将含有编码FAP CAR的mRNA的CD5/LNP与新鲜分离的、活化鼠T细胞在体外孵育48小时后，观察到83%的细胞表达FAP CAR，且这些LNP产生的CAR T细胞能够在体外以剂量依赖性方式有效杀死表达FAP的靶细胞。随后，研究人员观察到静脉注射含荧光素酶mRNA的CD5/LNP小鼠T细胞表现出高表达的荧光素酶活性，说明这种方法同样可以在体内有效完成T细胞的重编程。

CAR T细胞疗法与称为“胞嗜作用 (troglodytosis)”的过程有关，即淋巴细胞通过免疫突触从抗原呈递细胞中提取表面分子 [9]。为了验证体内基于CD5/LNP产生的以及过继转移的离体逆转录病毒工程化的FAP CAR T细胞均依赖于这一过程，研究人员在体外FAP CAR T细胞与过表达FAP-RFP的HEK293T细胞混合，并用实时成像共聚焦显微镜进行观察，发现FAP CAR T细胞在40 min和85 min形成免疫突触，从HEK293T细胞吞噬FAP-RFP (图1B)。此外，接受过继转移病毒转导的FAP CAR T细胞的纤维化模型小鼠的脾脏白髓有广泛的FAP染色，而对照组未出现这种情况。

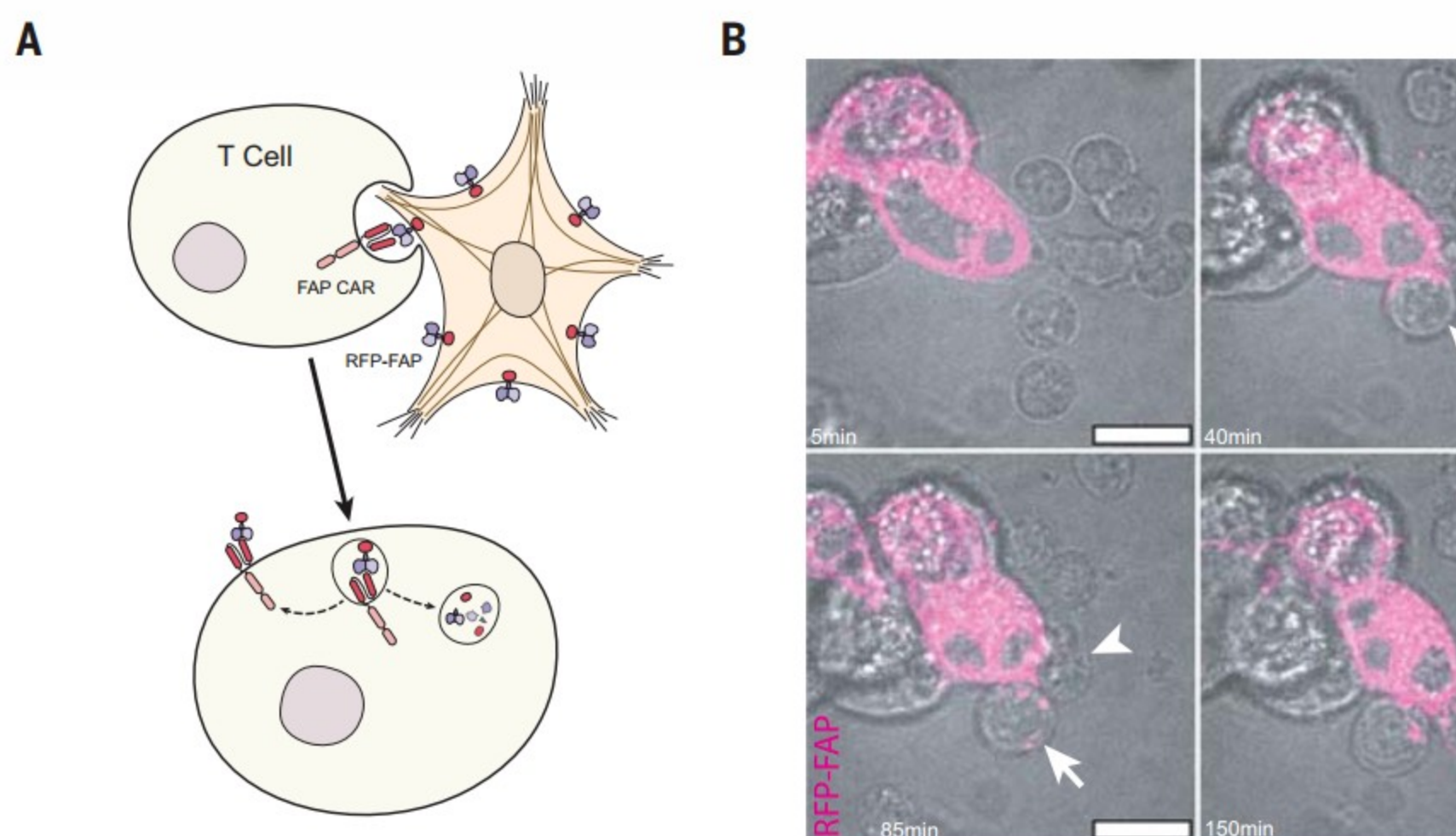


图1. FAP CAR T细胞对活化成纤维细胞的FAP进行“胞嗜作用”示意图 (A)；实时成像共聚焦显微镜拍摄的胞嗜过程图像 (B)。

接下来，研究人员评估了CD5/LNP-FAPCAR治疗是否能够改善受伤小鼠的心脏功能。在纤维化发生一周后静脉注射LNP，并于两周后通过超声心动图分析，可以发现用CD5/LNP-FAPCAR治疗的小鼠表现出正常化的左心室舒张末期和收缩末期容积，舒张功能恢复到未受伤的水平，射血分数和整体纵向应变指标提示左心室收缩功能得到显著改善。相比之下，注射非靶向的IgG/LNP-FAPCAR则不会引起上述改变。

总的来说，这项研究提出除SARS-CoV-2疫苗开发之外，修饰的mRNA疗法具有更加广阔的应用场景。除了瞬时性质对毒性的限制、规避淋巴耗竭带来的风险外，靶向LNP/mRNA技术还提供了根据需要调整剂量和重新给药的能力。未来的研究将需要优化给药策略、LNP组成和靶向方法，以进一步增强治疗效果并限制潜在的毒性。

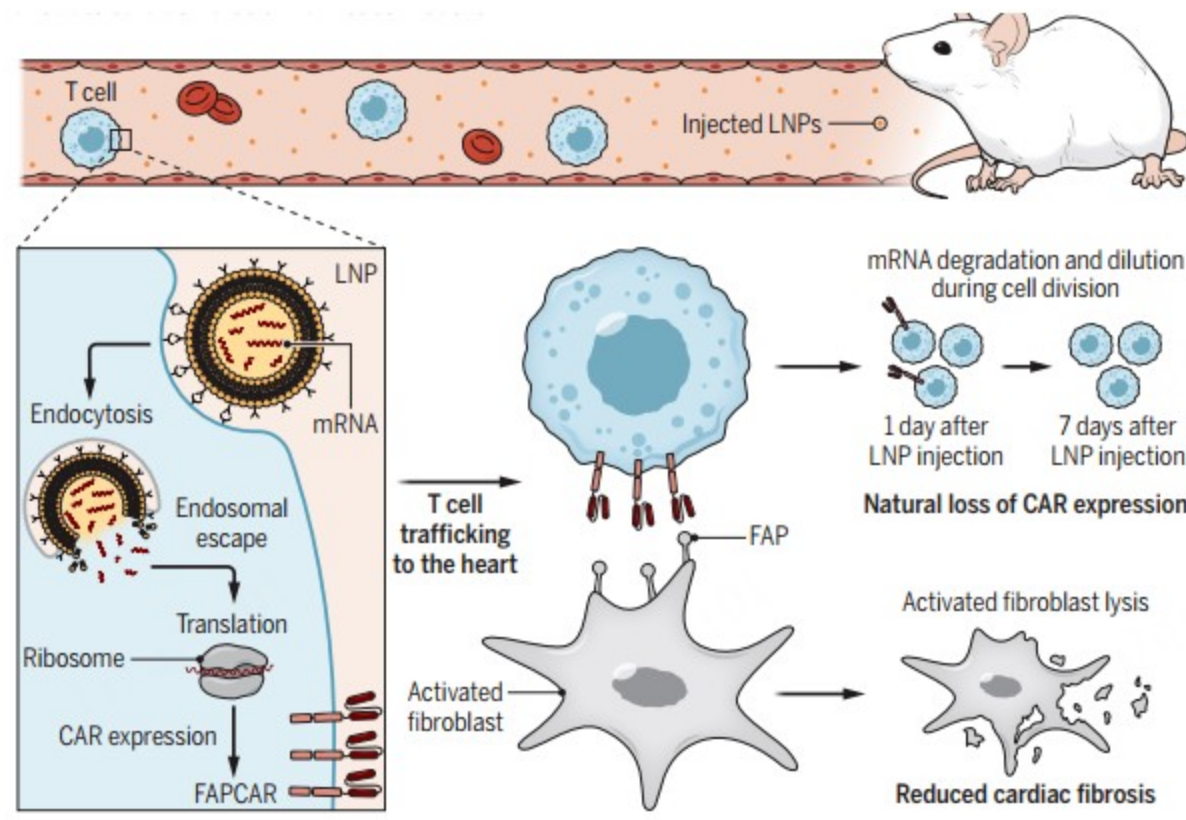


图2. 瞬时工程化T细胞的体内生成示意图

针对这项研究，来自加州大学洛杉矶分校的Torahito A. Gao和Yvonne Y. Chen在同期杂志上发表了题为 *T cells to fix a broken heart* 观点文章。他们提出Rurik等人的研究在满足致病性成纤维细胞对CAR T细胞活性需求的同时，最大限度减少长期安全风险，为瞬时CAR T细胞的应用提供了基本原理，证明了CAR T细胞疗法在肿瘤学应用之外的适用性。他们认为mRNA-LNP平台的一个潜在优势是能够灵活地用抗体修饰LNP以提高目标特异性，且更容易生产临床级试剂。此外，无病毒的体内CAR T细胞制造方法消除了由慢病毒或逆转录病毒整合介导的意外宿主基因组改变的风险以及在过继转移前进行淋巴清除化疗的需要，从而消除了通常与CAR T细胞疗法相关的相当大的毒性来源。其他纤维化疾病或相关疾病，例如FAP+成纤维细胞的慢性炎症性疾病，也可能受益于这种方法。总的来说，这项工作代表了将个性化免疫疗法转化为“亲民”免疫疗法的令人兴奋的一步。

原文链接:

<https://doi.org/10.1126/science.abm0594>

制版人: 十一

参考文献

1. H. Aghajanian et al., *Nature* 573, 430–433 (2019).
2. N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman, *Nat. Rev. Drug Discov.* 17, 261–279 (2018).
3. F. Rizvi et al., *Nat. Commun.* 12, 613 (2021).
4. N. Pardi et al., *J. Control. Release* 217, 345–351 (2015).
5. A. Akinc et al., *Mol. Ther.* 18, 1357–1364 (2010).
6. D. Weissman, *Expert Rev. Vaccines* 14, 265–281 (2015).
7. H. Parhiz et al., *J. Control. Release* 291, 106–115 (2018).
8. I. Tombácz et al., *Mol. Ther.* 29, 3293–3304 (2021).
9. M. Hamieh et al., *Nature* 568, 112–116 (2019).



参与评论 0条

发表你的评论 评论

admin

作者热门文章

上海约有20万认知障碍老年人 启动首批友好社区试点
2019年09月25日

Science杂志2017年度突破 (生物7项, 热词: 单碱基编辑、基因治疗、冷冻电镜、预印本论文)
2019年09月19日

【黄军就点评】科学狂人Nature发表编辑人类胚胎成果 | BioArt特别关注
2019年09月22日

八旬院士心中孜孜以求的最美白菊, “甘”于奉献, 筑梦“蓝”图
2019年09月22日

顾宇: 享受科研快乐育人
2019年09月22日

Nature亮点 | 人工合成细胞因子有望用于治疗2型糖尿病
2019年09月22日

测试内容=扎针神器! 扎针不用愁: 让血管清晰可见
2019年10月12日

岁末巨献 | 2019中国生命科学CNS全景图
2019年12月31日

PNAS | 生长素信号精细控制水稻根部通气组织和侧根发育的机制
2019年09月22日

艾波病有治了?
2019年09月22日

Science Advances | 焦建伟组发现母体高温会影响胎儿大脑发育
2020年01月02日

Nature | 血红素分子伴侣对酶的细胞代谢的重编程作用
2020年01月03日

Nat Comm | 科学家揭示增强子RNA在成肌细胞分化进程中作用机制
2020年01月02日

专家点评Science+Nature长文 | 当CRISPR遇上转座子——实现位点特异性DNA片段的高效、特异插入
2019年10月09日

专家点评 | 世界首例! 陈虎/邓宏魁/吴昊合作团队报道首例CRISPR编辑干细胞治疗HIV和白血病患者
2019年10月09日

专家点评 | 邵磊/王健斌合作发展了一种基于光敏化学反应的空间特异性RNA标记技术
2019年10月09日

同济大学附属第一妇婴保健院转化医学研究中心 专职科研人员/博士后招聘公告
2019年11月11日

NCB | 肝被再生与类器官形成中表现遗传重编程过程
2019年11月12日

张锋实验室公布CRISPR程序检测COVID-19的筛查方案
2020年02月17日

NCB | 结直肠癌中抑制细胞凋亡的新通路
2019年10月12日

【黄军就点评】科学狂人Nature发表编辑人类胚胎成果 | BioArt特别关注

BioArt解读 | 复旦徐彦辉组等在人类mTOR1复合体结构上取得重要进展...

艾波病有治了?

八旬院士心中孜孜以求的最美白菊, “甘”于奉献, 筑梦“蓝”图

浙大赵琛组报道Hippo通路分子参与决定肿瘤生长...

吴皓等深情回忆Michael Rossmann教授 (1930-2019)

拟南芥的奋斗! 拟南芥有哪些故事?

专家点评Science+Nature长文 | 当CRISPR遇上转座子——实现位点特异...

专家点评 | 世界首例! 陈虎/邓宏魁/吴昊合作团队...

标签

- 细胞
- 免疫
- 肿瘤
- 文章
- 简化
- 整理
- 研究
- 数据
- 抗病毒免疫

相关文章

les reveal signatures of fetal disease in pregnancy

021-04249-w Morten Rasmussen^{1,2,3}, Mithu Reddy¹, Rory Nolan¹, Joan Camun Nikolai M. Schellert⁴, David E. Cantonwine⁵, Line Engelbrechts Tiffany Brundage⁶, Farooq Siddiqui⁷, Mainou Thao⁸, Elaine P. S. Courtney Baruch-Grawert⁹, Mark K. Santillan¹⁰, Sakat Deb¹¹, Si Melaine Aklonis¹², Mark A. DePietro¹³, Manfred Loni¹⁴, Eugeni Nardone Jensen Oyebel-Brask¹⁵, Lillian Skibsted¹⁶, James A. Licci Suniti Bazzawi¹⁷, Rachel M. Tribel¹⁸, James M. Roberts¹⁹, Manoel Claudia Holzman²⁰, Stephen R. Quake^{21,22}, Michael A. Elowitz²³

实时资讯 | Nature | 孕妈妈的唾液——绘制母体血浆cFR...

oming neuroscience

Health, Bethesda, MD, USA

实时资讯 | Cell评论 | 脑科学2.0时代

ced in vivo to treat car

†, Amir Yadegari^{4,†}, Pedro O. Méndez Fernández^{1,2,3}, Swapnil V. Shewale², Li Li^{2,†}, Toru Kimura^{4,†}, Ousamah Younoss Soliman⁴, Tyler E. Papp⁴, Ying K. Tam⁵, Barbara L. Mui⁵, Steven M. Albelda^{4,6}, Ellen Puré², Carl H. June⁶, Haig Aghajanian^{1,2,3,*}, Jonathan A. Epstein^{1,2,3,4,*}

实时资讯 | Science亮点 | 利用LNP技术在体制造的瞬时C...