

新闻动态

头条新闻

科研进展

综合新闻

媒体扫描

首页 >> 新闻动态 >> 科研进展

科研进展

过程工程所在瘤内基因编辑增效ACT疗法研究方面取得新进展

发布时间: 2023-05-16 【打印】 【关闭】

过继T细胞转移 (adoptive T-cell transfer, ACT) 疗法是极具前景的肿瘤免疫疗法,但对实体瘤效果欠佳,亟需通过学科交叉来发展针对实体瘤增效的新理念和新技术。近日,过程工程所生化工程国家重点实验室与浙江大学药学院交叉合作,通过非侵入手段激活实体瘤的基因编辑,并同时调控实体瘤物理和免疫微环境,显著提升了多种ACT疗法对实体瘤的疗效。相关工作发表于 *Nature Nanotechnology* (Non-Invasive Activation of Intratumoural Gene Editing for Improved Adoptive T-Cell Therapy in Solid Tumours, DOI: 10.1038/s41565-023-01378-3)。

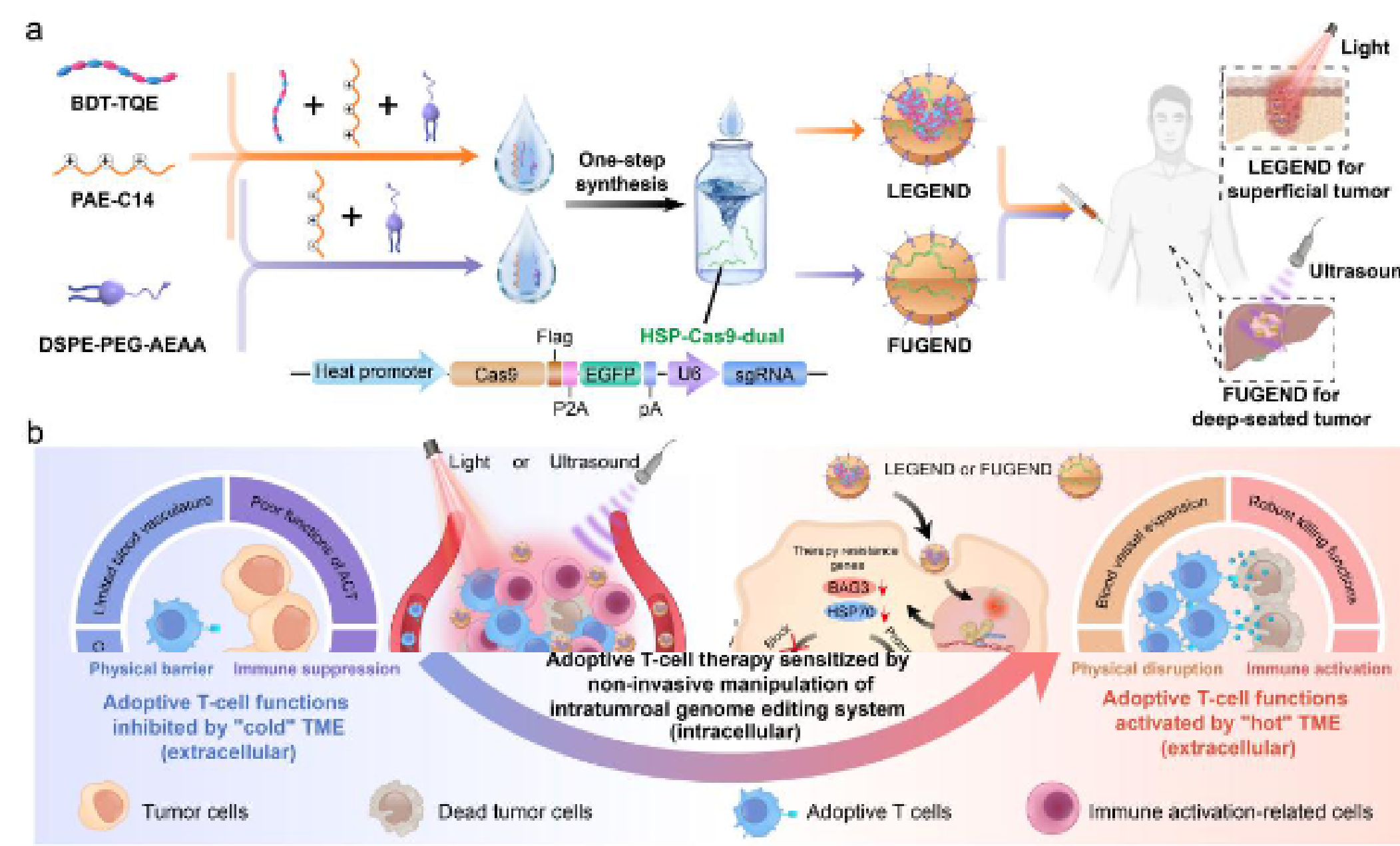


图1. 光/声非侵入手段激活瘤内基因编辑增效ACT疗法的作用机制

ACT疗法通过获取患者自身T细胞进行体外改造,使其回输患者体内后识别并攻击肿瘤细胞。然而,由于实体瘤细胞内的凋亡抗性保护其免于T细胞的杀伤,以及实体瘤细胞外的致密物理屏障、免疫抑制屏障等微环境限制了T细胞向实体瘤深处的浸润及杀伤功能的发挥,ACT对大多数实体瘤疗效不佳。

面对以上诸多挑战,过程工程所生化工程国家重点实验室魏炜研究员团队基于多年肿瘤免疫治疗及生物剂型工程研究经验,与浙江大学药学院平渊教授团队展开交叉合作研究。双方在多维度协同改善细胞内凋亡抗性和细胞外微环境的新理念基础上,提出利用近红外光照射 (NIR) 或聚焦超声 (FUS) 非侵入性策略带来的温热效应,激活基因编辑敲除肿瘤细胞凋亡抗性基因 (*HSP70*和*BAG3*),以及打破实体瘤的物理屏障和免疫抑制屏障。通过上述协同作用,在动物肿瘤模型上显著增强了T细胞的瘤内浸润和对肿瘤细胞的杀伤效果。

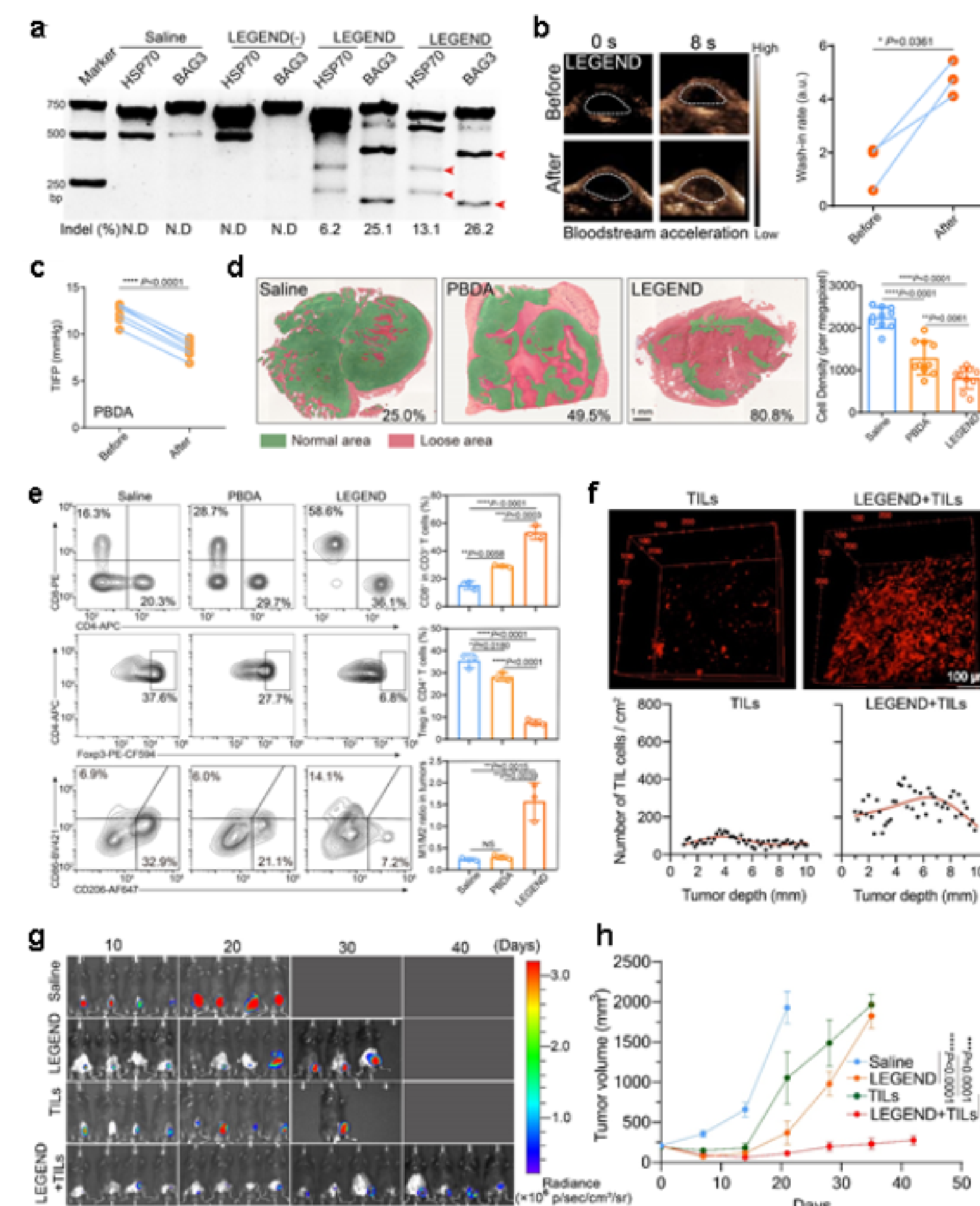


图2. LEGEND体系多维度协同改善细胞内凋亡抗性和细胞外微环境,提升TIL疗法治疗效果。a. LEGEND+NIR照射激活瘤内基因编辑,敲除肿瘤细胞凋亡抗性基因 (*HSP70*和*BAG3*); b-d. NIR温热效应打破实体瘤的物理屏障,包括血流加速 (b)、间质压力降低 (c)、组织疏松 (d); e. NIR温热效应改善肿瘤免疫抑制微环境; f. LEGEND处理后显著增强TIL的瘤内浸润; g-h. LEGEND处理后显著提升TIL回输疗法的抑瘤效果。

其中,针对浅表肿瘤,研究团队发展了光驱动型基因编辑纳米器件 (LEGEND),采用“纳米器件瘤周注射+NIR照射”的方式,在黑色素瘤等小鼠肿瘤模型以及人源化的患者来源肿瘤异种移植模型上显著提升了肿瘤浸润T细胞和嵌合抗原受体T细胞两种过继回输T细胞疗法的治疗效果。针对深部腔内肿瘤,研究团队进一步发展了聚焦超声驱动型基因编辑纳米器件 (FUGEND),采用“纳米器件静脉注射+FUS”的方式,在小鼠原位肝癌模型上同样证明了显著的ACT增效作用。

据研究人员介绍,上述成果仍属于临床前研究,实际临床疗效仍有待进一步验证。鉴于该体系构建的通用性和灵活性,未来临床转化时可以按照不同治疗需求采用不同的基因编辑策略及非侵入操控方式。

近年来,过程工程所生化工程国家重点实验室马光辉院士团队魏炜研究员创制了一系列药物和疫苗递送新剂型,在动物模型上成功用于肿瘤、传染病、炎症性疾病的防治,并且部分剂型已通过医院伦理批准进入个体化临床前和临床研究。相关工作相继发表于 *Nat Nanotechnol* 2021, 16, 1413、*Sci Transl Med* 2021, 13, eabb6981、*Nat Biomed Eng* 2023, accepted、*Nat Biomed Eng* 2021, 5, 414、*Nat Biomed Eng* 2021, 5, 968、*Sci Adv* 2021, 7, eabd7614、*Sci Adv* 2021, 7, eaba2458、*Sci Adv* 2020, 6, eaay7735、*Sci Adv* 2019, 5, eaaw3192、*Nat Commun* 2022, 13, 4214、*Nat Commun* 2021, 12, 6399、*Nat Commun* 2019, 10, 5165、*Nat Commun* 2017, 8, 14537等期刊上。

浙江大学药学院陈小红博士、过程工程所王双副研究员、浙江大学药学院博士生陈宇轩为该论文共同第一作者,浙江大学药学院平渊教授、过程工程所魏炜研究员为共同通讯作者。该工作得到了国家重点研发计划项目、国家自然科学基金项目和浙江省自然科学基金的支持。

论文链接: <https://www.nature.com/articles/s41565-023-01378-3>

(生物剂型与生物材料研究部)

下一篇: “大宗抗生素全过程绿色制造关键技术开发与产业化应用”荣获2022年度河北省科技进步一等奖