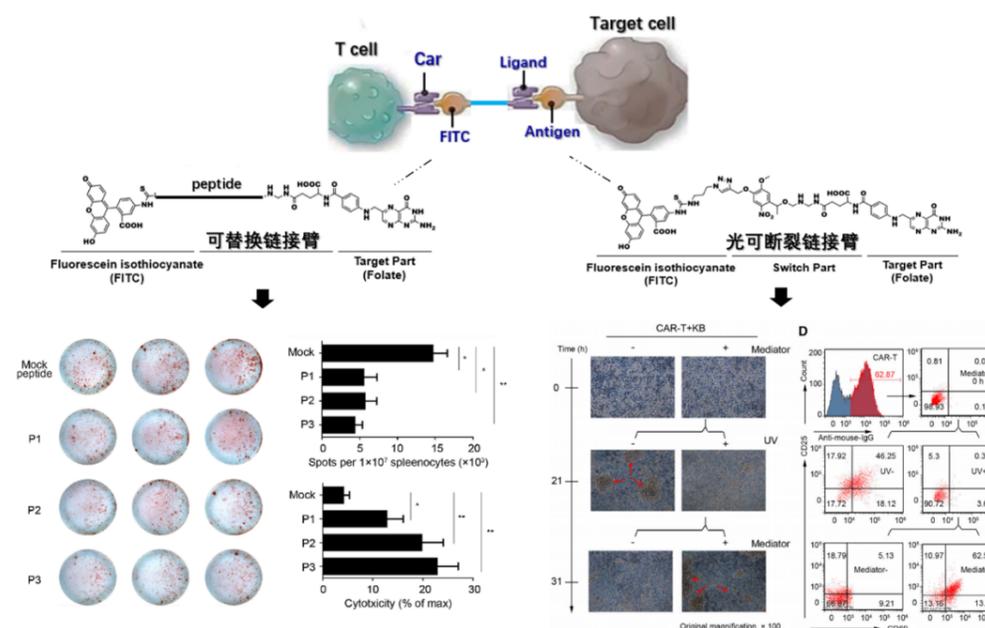




周德敏课题组研发可调控、通用型CAR-T干预自身免疫疾病和肿瘤取得进展

发布日期：2020-10-19

近日，药学院天然药物及仿生药物国家重点实验室、分子与细胞药理学系周德敏课题组分别在学术期刊《Annals of the Rheumatic Diseases》、《Cell Chemical Biology》发表了题为“*In vitro* elimination of autoreactive B cells from rheumatoid arthritis patients by universal chimeric antigen receptor T cells”（多肽链介导通用型CAR-T对自身免疫性疾病患者体外B细胞的杀伤），“*Photoswitchable* CAR-T Cell Function *In Vitro* and *In Vivo* via a Cleavable Mediator”（光可断裂连接臂介导通用型CAR-T对肿瘤的杀伤）的研究工作。



可调控、通用型CAR-T设计原理图及其干预自身免疫疾病和肿瘤结果

嵌合抗原受体T细胞（CAR-T）作为免疫治疗的重要手段已经在临床应用中使用，但是其制备过程复杂、门槛高以及体内持续激活致细胞因子风暴等因素限制了其广泛应用，如何构建通用型并可调控的CAR-T技术是当前免疫治疗的重要研究方向。

以上述临床科学问题为导向，周德敏课题组联合协和医院张焜团队首先构建了识别FITC分子的惰性CAR-T细胞，证明含FITC和特异性抗原肽的双功能连接臂可以高效聚合CAR-T细胞与分泌特异性抗体的B细胞。随后基于杂交瘤细胞模型，验证了此类连接臂介导CAR-T特异性杀灭分泌不同

抗体的杂交瘤B细胞，呈现出连接臂剂量依赖效应；进而通过胶原诱导关节炎的小鼠模型和半体外实验，证明此技术可应用于分泌特异性抗体的免疫细胞群，有效减少分泌抗体的细胞数量。为了探索此方案的临床转化潜能，他们从多位类风湿关节炎患者体内分离出B细胞群，并根据患者的自身抗体类型，将通用型CAR-T细胞结合抗原表位肽，定制化杀灭分泌特异性抗体的不同自身反应性B细胞，实现了CAR-T对自身免疫性疾病治疗的概念验证。自身免疫性疾病是继肿瘤和心血管疾病后第三大类影响人类健康的重大疾病，其复杂性和个体差异性使通用型CAR-T具有重要的临床转化意义，特别是随着特定免疫病中自身抗体类型及其抗原表位的不断确证，该研究为CAR-T技术治疗系统性自身免疫病提供了重要借鉴。

为了进一步提高CAR-T细胞的可控性，避免持续激活导致细胞因子风暴的可能性，他们利用光控断裂的化学反应，在双功能连接臂中引入一个光可断裂基团，构建可识别此连接臂的CAR-T细胞。研究表明，此CAR-T细胞的激活严格依赖于连接臂，并呈剂量依赖效应杀伤肿瘤细胞；借由连接臂的光照断裂，CAR-T细胞的杀伤肿瘤活性可以在任意时间精确关闭，而不依赖于连接臂分子的代谢速率，实现了通用型CAR-T细胞的“开-关”型调控模式。研究还进一步证实关闭后CAR-T细胞的再激活可通过补充连接臂分子有效完成，从而实现CAR-T细胞从激活-关闭-到再激活的可循环式调控，不影响CAR-T细胞对肿瘤整体的治疗效果。这种基于断键化学反应的调控模式，从概念上拓展了现有CAR-T细胞技术的可控性，为进一步安全有效的CAR-T细胞应用提供了新的技术储备。

周德敏课题组博士生张博（2016年毕业，现协和医院工作）和王妍（2020年毕业，现朝阳医院工作）为论文的共同第一作者，周德敏和张烜教授为共同通讯作者。两项研究成果得到基金委、科技部和创新药物专项多个基金的支持。

原文链接：

<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217844>

<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.10.004>. (Published: October 27, 2020)

通讯作者简介：



周德敏，北京大学药学院教授、教育部长江学者、科技部973首席科学家、全国生物候选药物牵头科学家、“万人计划”科技创新领军人才、国务院政府特殊津贴获得者、北京大学药学院院长、天然药物及仿生药物国家重点实验室主任。主要从事药物研发过程中新技术新方法的研究，方向包括新型抗病毒小分子、蛋白质生物大分子药物、药物靶点/生物标志物发现与确证等。牵头国家973、创新药物专项、基金委重大和国际合作基金等七项；在Science、PNAS、Chem Rev、JACS、JMC、NAR等杂志发表论文80余篇，研究的多个候选药获企业支持进入开发阶段；全国首届优秀博士论文获得者；担任Mol Pharm副主编、药学权威杂志J Med Chem和Eur J Med Chem编委、J Chin Pharm Sci【中国药学(英文版)】的执行主编。

张焜，主任医师，教授，博士生/后导师。北京协和医院风湿免疫科常务副主任，中国医学科学院临床免疫中心主任。国家杰出青年基金获得者，中组部万人计划首批入选者，卫生部有突出贡献中青年专家，享受国务院政府特殊津贴。牵头主持国家十三五精准医学自身免疫病重大专项、国家自然科学基金重点项目等20余项科研基金，对风湿免疫病的临床诊治和发病机制进行广泛深入的研究。

(来源：北京大学药学天然药物及仿生药物国家重点实验室、分子与细胞药理学系周德敏课题组供稿)

✉ xw@bjmu.edu.cn

版权所有：北京大学医学部

☎ 010—82802142

邮编：100191

📍 北京市海淀区学院路38号

京ICP备05065075号-19

