



肿瘤免疫治疗新武器：CAR-NK疗法将如何影响细胞治疗领域进展？

👁️ 发布时间：2018-09-19 08:38:37 分享到：

T细胞一直处于肿瘤免疫疗法的中心地位。最近几年来CAR-T疗法已经显示出其治疗某些类型癌症的强大威力，FDA也已经批准了两款CAR-T疗法产品用于治疗淋巴瘤或白血病。与此同时目前也有数百项临床研究将CAR-T疗法应用于包括实体瘤在内的其他疾病治疗领域。

CAR-T疗法的名称来源于嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR)，嵌合抗原受体能够帮助免疫细胞识别特定抗原。

但T细胞只是免疫细胞中的一种，受这类疗法的影响，研究人员已经开始将其他类型的免疫细胞应用于肿瘤免疫疗法，比如NK细胞以及巨噬细胞。

CAR-NK疗法将有可能更加安全，制备更加迅速，造价更低，而且也有可能能够应用于普通CAR-T疗法不适用的病人群体。CAR-巨噬细胞疗法也同样存在一些优势。

"尽管这些疗法不太可能会取代CAR-T疗法的地位，但这些疗法却有可能作为CAR-T疗法的补充"，MD安德森癌症研究中心的肿瘤学家Katy Rezvani这样说道。

Rezvani正主导一项CAR-NK疗法的临床研究，这项研究已经于2017开启，而她也正在计划在今年下半年进行另外一项临床研究。

CAR-T疗法需要首先采集病人自身的T细胞，之后将T细胞进行改造以使其能够表达嵌合抗原受体，从而具备杀灭特定癌细胞的能力。目前已获批的疗法



均靶向CD19这一抗原。

在临床实验中，CD19 CAR-T疗法的疗效非常惊人，但这类疗法仍然存在一些问题，比如一些病人此前接受过多轮放化疗，使医生很难采集足够的T细胞制备CAR-T细胞。除此之外，CAR-T疗法也有可能产生致命的毒性反应。

然而CAR-T疗法目前的最大障碍在于实体瘤的疗效不佳。CAR-T疗法有可能无法浸润肿瘤，微环境的免疫抑制同样有可能抑制CAR-T细胞的疗效。目前研究人员已经开始尝试多种策略克服这些障碍。

而NK细胞具有一些独特的优势。NK细胞是人体对抗肿瘤的第一道防线，过去20多年来科学家一直试图使用各种方法来利用NK细胞杀灭肿瘤细胞的能力来开发相应的疗法，但这些疗法的疗效却差强人意。因此科学家希望通过NK细胞改造，使其表达嵌合抗原受体来提高该类细胞杀灭肿瘤细胞的能力。

比如在今年初，UCSD的干细胞生物学家Dan Kaufman以及他的同事报道了一项研究，他们发现在小鼠模型中，CAR-NK细胞与CAR-T细胞具备类似的肿瘤杀伤作用，但CRS以及神经系统损伤等毒副作用更小。而且由于CAR-NK细胞并不只是依赖CAR来识别肿瘤细胞，因此CAR-NK细胞相比CAR-T细胞出现抗原逃逸的可能性会更低。

CAR-NK细胞相关的临床试验最早其实是在2016年在中国进行的，早期的结果表明这类疗法的安全性良好。Rezvani主导的早期临床研究会从淋巴瘤以及白血病开始探索。目前在欧洲进行的一项临床研究正在测试CAR-NK疗法治疗脑胶质母细胞瘤的疗效。

但该领域目前还存在一些未知的因素，比如NK细胞的来源问题。

NK细胞与T细胞存在很多明显的差异，如果使用非病人自身的T细胞进行CAR-T疗法治疗，T细胞将有可能攻击患者的健康组织细胞，从而引发严重的移植物抗宿主病。但是使用外源性NK细胞的话却不太可能引发这种反应。

虽然也可以从捐献者身上提取NK细胞，但是这种操作成本比较高，而且对患者也有可能产生伤害。因此MD安德森癌症研究中心的两项临床研究使用的都是从脐带血中分离出的NK细胞，之后再经过改造来表达CAR。捐献的脐带血供应相对充足，也能够从中提取足够的NK细胞进行培养，因此算是一个比较好的来源。

但国内以及欧洲的这几项临床试验使用的NK细胞都基于从来源于一位淋巴瘤患者的细胞株而演化来的。除此之外，Kaufman还在尝试从其他途径获得NK细胞，比如通过ips细胞获得NK细胞。



以上所有的方式都能够获得off the shelf CAR-NK细胞，从而避免了直接从患者体内提自身取细胞的麻烦。

患者的免疫系统最终都会清除这些外源性的NK细胞，但这些NK细胞在被清除之前会有一定的时间窗口来发挥抗肿瘤作用。目前的问题在于这些细胞存活的时间是否能够使其发挥足够的抗肿瘤活性，并使患者获益。

与NK细胞类似的是巨噬细胞也能够对抗肿瘤细胞。但有一点需要注意的是肿瘤微环境中的巨噬细胞有一些虽然能够发挥抗肿瘤活性，但是也有一类巨噬细胞能够抑制抗肿瘤免疫反应。肿瘤细胞能够改变巨噬细胞的行为使其有利于肿瘤细胞的生长。

宾夕法尼亚大学的肿瘤学家Saar Gill发现了一种操作，使他们能够将嵌合抗原受体装载至巨噬细胞的同时抑制巨噬细胞的这种功能转换。Gill以及他的研究生Michael Klichinsky成立了一家公司Carisma Therapeutics，致力于该领域的研究。虽然仍然处于早期研究，但该领域的进展还是很值得期待的。

来源：生物谷

[联系我们](#) | [人才招聘](#)

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号（100021） 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| [站长统计](#)

