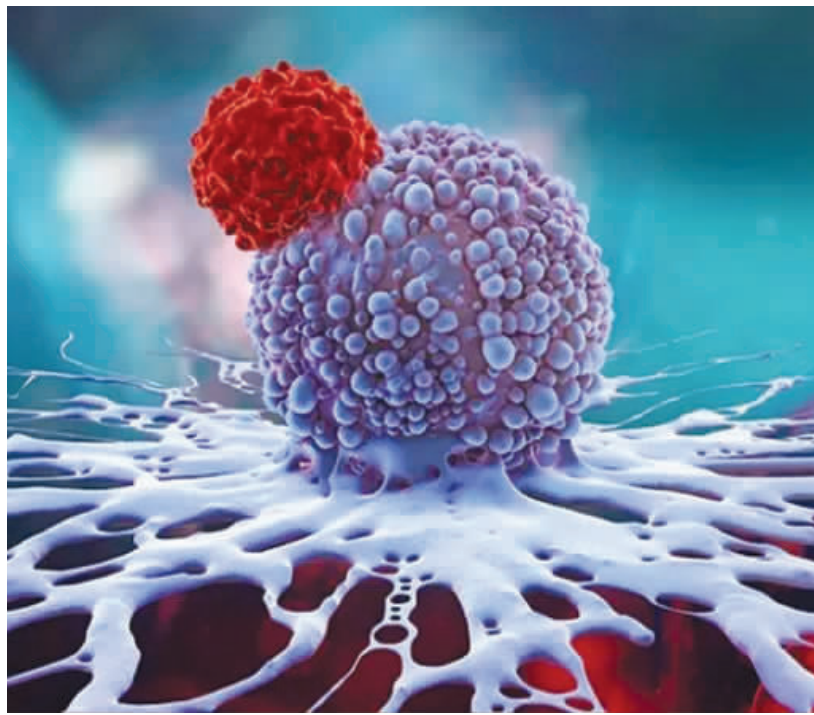


备受瞩目且略带争议的细胞免疫疗法获美国 FDA 批准上市

CAR-T 疗法正式登上抗癌舞台



■ 谷田

美国食品和药品管理局 (FDA) 近日发表声明: 瑞士诺华公司的突破性 CAR-T 疗法 CTL019 (商品名 Kymriah) 获得批准, 用于治疗 25 岁以下患者的复发难治型 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL)。

这是全球正式获批的首款 CAR-T 细胞疗法, 它能否点燃癌症可能被治愈的希望之光呢?

什么是 CAR-T 疗法

CAR-T 疗法, 全称为“嵌合抗原受体修饰的 T 细胞免疫疗法”, 是一种新兴的肿瘤治疗技术, 曾被美国《科学》杂志评为 2013 年度十大科学突破之首。

作为癌症免疫治疗的关键组成部分, CAR-T 疗法的发展一直备受瞩目。它不同于典型的小分子或生物治疗, 而是使用患者自己的细胞来定制的一种“活的细胞疗法”。简单来说, 它通过采集患者的外周血并提取 T 细胞, 在体外对 T 细胞进行生物技术改造, 为其装上能够识别肿瘤细胞的“导航仪”——嵌合抗原受体 (CAR) 后, 再将这类修饰过的 T 细胞进行扩增, 回输到患者体内。它就像是精准制导的药物炸弹, 能快速识别癌细胞并与之结合, 同时快速激活 T 细胞启动“爆炸”程序, 发挥特异的抗癌效果 (见图表: CAR-T 细胞的工作原理)。

ALL 是一种病发于淋巴细胞的癌症。在 ALL 患者中, 异常细胞会在骨髓中大量增殖, 影响红细胞、白细胞、血小板等其他正常血细胞的生成。因此, 患者会出现贫血、瘀青、易出血等症状。在美国小于 15 岁儿童中, ALL 也是最为常见的癌症之一。尽管近年来在儿童及青少年 ALL 的治疗上有了显著进步, 对于那些难治或病情复发的患者来说, 有效的治疗方案依然有限。

近几年, CAR-T 疗法在治疗恶性血液肿瘤方面取得了令人振奋的成效。全球第一位接受实验性 CAR-T 疗法的儿童患者艾米丽·怀特黑德现在已经 12 岁了。

2012 年, 7 岁的美国女孩艾米丽在 B 细胞急性淋巴细胞白血病两次复发后, 接受了 CAR-T 疗法的临床试验。治疗后她体内的癌细胞消失, 至今已 5 年没有复发。现在的艾米丽身体健康, 能像其他正常孩子一样享受生活, 她的故事激励着无数科研工作者投身到 CAR-T 研究中去。

几度叫停的发展历程

2012 年 8 月, 瑞士诺华公司与美国宾夕法尼亚大学达成合作协议, 获得授权开发基于宾大研究成果的 CAR-T 细胞疗法。宾大的研究团队于 2011 年 8 月在《新英格兰医学》和《科学-转化医学》杂志上发表的论文, 首次显示出 CAR-T 细胞在治疗慢性淋巴细胞白血病方面的显著疗效。

为确保当时技术还不成熟的 CAR-T 细胞疗法在研发初期不被淹没在诺华的众多项目之中, 诺华专门成立了独立的基因和细胞疗法团队, 这也是 CAR-T 细胞疗法能得以快速推进的一个重要原因。

2016 年 8 月, 诺华的 CAR-T 细胞疗法技术日渐成熟, 开始全力推动 CTL019 治疗儿童和青少年中复发和难治型 B 细胞急性淋巴细胞白血病的研发。一项针对 63 名患者的临床试验结果显示, 83% 的患者在接受这一疗法 3 个月后, 病情得到缓解。患者接受治疗一年后的复发率为 64%, 存活率为 79%。一些媒体在评价 CAR-T 疗法时说: “这种疗法意味着癌症已经是不治之症了”“它开启了基因治疗新篇章”。

但严格地讲, 这项试验还存在着很多不足: 参与者的例数不多, 在统计学方面的意义并不明显; 没有明确说明是临床几期试验; 患者只是病情有缓解, 而不是治愈; 甚至大部分病人 (64%) 治疗一年后还会复发, 疗效尚不十分理想。

目前, 临床上针对 ALL 的常规治疗方法是联合使用药物化疗, 对儿童的治疗效果较好, 五年生存率达 80%; 成人 ALL 初期治疗完全缓解率可达 70% 以上, 约 30% 左右患者有望治愈。

诺华公司的 CAR-T 疗法即便以存活率 79% 而言, 也还没有达到联合化疗的存活率 (80%)。但和传统的手术、化疗和放疗相比, CAR-T 疗法的靶向性更强, 毒副作用更小。

用 CAR 改造的 T 细胞现已发展到第三代, 走过了抗肿瘤活性在体内受到限制、激活 T 细胞无能、无法令肿瘤持续消退、靶向性促使炎症细胞因子大量释放等坎坷历程。国际上领跑 CAR-T 研究“三巨头”之一的朱诺 (Juno) 公司因多例患者死亡事件而被叫停研究, 其研发的二代 CAR-T 细胞产品也因此夭折。但与此同时, CAR-T 细胞出色的存续、扩增和病灶靶向迁移能力也一次次被证实。



▲ 2012 年, 7 岁的艾米丽成为世界上第一个接受 CAR-T 实验性疗法的儿童患者。

▼ 治疗后的艾米丽体内癌细胞完全消失, 至今已健康生存 5 年。



未来的挑战

肿瘤免疫治疗的终极目标, 是在治愈癌症的同时避免传统治疗的毒副作用, CAR-T 细胞的早期临床研究已使这一目标不再遥不可及。但未来 CAR-T 疗法仍面临诸多挑战——

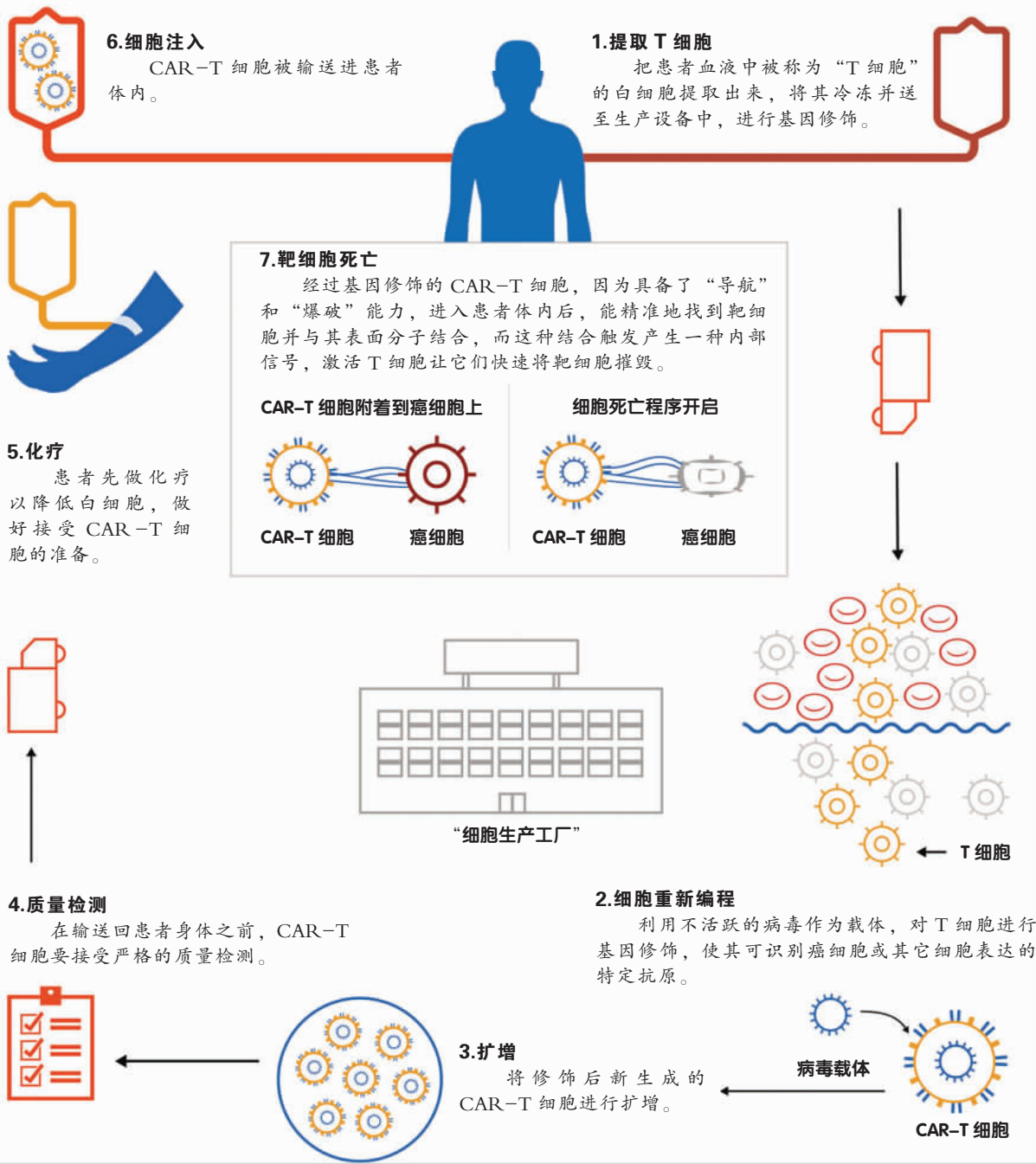
在副作用方面, CAR-T 细胞的潜在毒性是临床应用的主要障碍之一, 因为在增强 CAR-T 细胞杀伤功能的同时, 也可能提高它的毒性; 由于 CAR-T 技术需要对患者自身 T 细胞进行重新“编辑”及“回输”, 在这一过程中, 免疫系统可能会被过度激活而攻击机体, 引起十分凶险的细胞因子风暴, 而神经毒性及严重的脑水肿也会导致死亡事件的发生。

在制备周期方面, CAR-T 细胞从“提取”到“包装”的生产过程耗时较长, 导致部分患者的肿瘤在生产细胞的窗口期进一步恶化。在有效性方面, CAR-T 疗法的长期



CAR-T 疗法的工作原理

个性化的 CAR-T 疗法运用患者自身的免疫细胞来对抗特定的癌细胞, 在复发难治型 B 细胞急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上疗效显著。



我国 CAR-T 企业的研究进展

时间	研究机构	我国 CAR-T 领域进展
2016.4	药明康德	与朱诺 (Juno) 公司联合成立药明巨诺 (上海), 共同开展 CAR-T 和 TCR 疗法的研发和生产。
2016.8	西比曼	CAR-T CD20 靶向技术获得首个国家专利授权。
2017.1	斯丹赛	完成了 41 例 CAR-T 治疗复发难治型白血病的临床研究, 其中 34 例病人达到完全缓解, 完全缓解率达 83%。
2017.1	复星医药	与凯特 (Kite) 公司联合成立复星凯特, 引进凯特公司的 CAR-T 治疗产品 KTE-C19。
2017.6	南京传奇	靶向 BCMA 的 CAR-T 疗法 LCAR-B38M 在一项 35 例复发、耐药、多发性骨髓瘤患者参与的临床试验中, 客观缓解率达到 100%。
2017.6	科济生物	公布了全球首个针对 GPC3 靶点的、使用 CAR-T 细胞治疗难治复发肝癌的 I 期临床试验结果, 13 名接受 CAR-T 治疗的患者均耐受良好, 未出现剂量限制性毒性 (DLT) 或 3 级以上不良反应。
2017.6	优瑞科	与希望之城 (City of Hope) 合作, 启动针对肝癌的 ET1402L1 CAR-T 疗法的 I 期临床试验。

期疗效仍需进行长时间的随访观察。此外, 推进 CAR-T 疗法对实体瘤的治疗, 可能是最困难的一个研发方向, 因为目前 CAR-T 疗法对实体瘤的疗效差强人意。诺华已经构建了靶向卵巢癌和其它实体瘤的 CAR-T 疗法, 并且正在将这些疗法推向临床试验。临床

国际 CAR-T 领跑企业技术发展节点

2014.7
诺华的 CTL019 获得 FDA 突破性疗法认证

2014.11
朱诺的 JCAR015 获得 FDA 突破性疗法认证

2015.12
凯特与安进共同研发的 KTE-C19 获得 FDA 突破性疗法认证

2016.7
朱诺的 II 期临床试验因患者死亡而被 FDA 叫停

2016.7
朱诺提交资料声明将去除氟达拉滨, 获得 FDA 批准重启临床试验

2016.8
诺华解散了其细胞与基因治疗研究部门, 并入肿瘤业务部门

2016.11
朱诺再次宣布因患者死亡而暂停临床试验

2017.3
朱诺宣布终止 JCAR015 项目

2017.4
凯特的 KTE-C19 在 4 月底出现 1 例患者死亡

2017.7.12
诺华的 CTL019 获得 FDA 肿瘤药物专家咨询委员会的一致推荐

2017.8.28
凯特被美国生物科技公司吉利德科学公司收购

2017.8.30
诺华的 CTL019 正式获批上市, 商品名为 Kymriah

“最远的距离”
“旅行者”40 年仍在旅途

■ 江泽珍 编译

就在美国国家航空航天局 (NASA) 喷气推进实验室不远处, 一幢不起眼的办公楼里, 许多工程师正在密切注意屏幕上的探测器。这是 1977 年发射的双胞胎探测器——“旅行者号”, 而工程师们的工作就是与它们保持联系。现在, 这对双胞胎一个已飞出太阳系, 另一个也已到达太阳系的边缘。

爱尔兰电影制作人艾默·雷诺兹为纪念这对双胞胎探测器在太空旅行 40 周年, 制作了一部纪录片——《最远的距离》。从片中我们可以了解到, “旅行者号”一开始的旅途并不顺利, 当时的美国总统尼克松只批准了探测器造访木星和土星的预算, 之后探测器遇上天王星和海王星以及离开太阳系, 都经历了一番波折。

要掌握探测器与地球之间的距离是很困难的。“旅行者 1 号”离地球 200 亿公里, 在外太空肆意游荡。从地球发出的信号虽然已是光速, 但仍需一天半才能到达探测器, 然后再等一天半收到发回的信号, 以此来判断它们的位置。信号的功率为百万分之一瓦特, 十分微弱。因此, 喷气推进实验室的工程师必须利用太空跟踪网收集到的数据进行整合, 然后定位信号。

但是“旅行者号”也有顺利的时刻。1977 年 8 月 20 日和 9 月 5 日, 这两颗校车般大小的探测器分别发射进入太空。它们一起造访了木星和土星, 收集了大量的照片和科研数据, 之后分道扬镳。“旅行者 2 号”与天王星和海王星相遇, 它也是人类历史上首次登上天王星和海王星的探测器, 而“旅行者 1 号”驶出了太阳系。正如历史学家斯蒂芬·派恩在《旅行者号》一书中写道: 它们是真正的探险者, 完全继承了麦哲伦当年探险新大陆的精神。

在《最远的距离》中, 也能看到那些成就这一切的科学家和工程师们为



“旅行者号”作出的贡献。他们想办法申请到了探测器去天王星和海王星的预算, 造了一个非常了不起的星际间轨道, 为“旅行者号”邂逅天王星、海王星节约了极大的资源和成本。此外, 他们还要处理那些导致任务中断的差错。例如, “旅行者 2 号”在快与土星相遇时, 内部的一个仪器平台突然停止了工作。这样的事有很多。在片中, 我们还能看到像艾德·斯通这样的人物, 他是“旅行者号”具有传奇性的项目科学家。每开一次新闻发布会, 他就会觉得他的白发又多了许多, 但他每次都充满激情, 用清晰的吐字向大家报告“旅行者号”的最新动向。

而大众确实好奇“旅行者号”的最新消息。每当探测器飞过一颗行星后就会涌现大量的照片和科学发现。飞船靠近目标时拍摄的照片往往是最好的。比如在狂暴云层中出现的木星大红斑、月球上的火山熔岩、土星上的非凡环系, 以及土星最大的月亮——泰坦。科学家们发现, 原本看上去只是一团海蓝的天王星有一个不寻常的磁场, 可以改变行星的轨道。而躲在星云后的海王星被证实是一个巨大的黑点。

在雷诺兹的纪录片里, NASA 喷气推进实验室的研究团队并不是主角, 纪录片中有大量的航天地面指挥中心的镜头以及引人深思的采访。在讲述“旅行者号”探险的过程中, 她还穿插了具有哲学意义的“旅行者金唱片计划”。行星科学家卡尔·萨根接受采访时说: “每张光盘都有自己的唱针以及教授如何弹奏的图表。金唱片中包含了 55 种有关问候的语言, 有从贝多芬的《第五交响曲》到所罗门群岛的排箫乐, 还有地球在银河系中位置的图像。”

纪录片里采访了“旅行者号”团队对于金唱片的看法。大多数人还是相当自豪的。因为现在看起来, 金唱片计划似乎过分草率。三言两语怎么能向外太空描述地球文明呢? 更何况, 该团队筹备金唱片内容的时间只有 6 个星期。正如搜寻外星智能先锋的弗兰克·德雷克在影片里说的那样: “在未来 5 亿年里, 它 (金唱片) 会继续待在外太空。”

1990 年, 当雷诺兹看到从“旅行者 1 号”发回的图片“黯淡的蓝点——地球”时, 感觉地球犹如阳光下的一颗移动的尘埃, 那时她开始思考空间和时间。2012 年 8 月, “旅行者 1 号”进入了星际空间, 成为首个离开太阳系的人造探测器, “旅行者 2 号”也即将离开。随着它们动力源的衰竭, 科学家们将把重点从对外太空的好奇转移到技术的跟进。因为它们走得越远, 我们得到的资料就越珍贵。