

· 科技评述:封面文章评述 ·

体内生成 CAR-T 细胞治疗心脏损伤的启示与思考

刘光伟* 董瑛洁

北京师范大学 生命科学学院,北京 100875

[摘要] 2022年1月,美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员在《科学》上发表了一篇题为“CAR-T cells produced in vivo to treat cardiac injury”的研究论文,研究人员通过体内注射 mRNA 可以实现体内瞬时生成 CAR-T 细胞并用于治疗心脏损伤。CAR-T 是近年来癌症免疫治疗领域的重大突破之一,在血液系统恶性肿瘤的治疗中具有广阔的发展前景。在实体瘤和其他疾病的治疗问题有待深入研究。该研究论文创新性地采用了 mRNA 体内注射瞬时生成 CAR-T 技术成功的治疗了小鼠心脏损伤,是 CAR-T 技术治疗肿瘤以外其他疾病的一次有效尝试。虽然该技术本身存在一定的技术限制,但是它也具有较明显的技术优势,这将为 CAR-T 治疗领域的研究者提供参考和借鉴。

[关键词] 免疫治疗;CAR-T;心脏损伤

2013年,癌症免疫治疗在《科学》杂志评选的年度十大科学突破中荣登榜首^[1],标志着癌症研究及治疗中一个新的免疫学篇章的开启。5年后,美国科学家詹姆斯·艾莉森和日本科学家本庶佑因对免疫治疗研究做出卓越贡献而获得2018年度诺贝尔生理学或医学奖。目前,表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞过继转移疗法已经成为免疫治疗的一个重要方向,在临床肿瘤治疗中具有很好的治疗前景^[1]。

CAR-T 是一种重要的免疫治疗方法。从患者或健康捐赠者的血液中分离出来的 T 细胞,体外经过基因改造以表达针对疾病相关抗原的 CAR,在体外扩增到一定数目后,将 CAR-T 细胞输注到患者体内治疗疾病^[2]。CAR-T 细胞疗法对各种血液系统恶性肿瘤显示出显著的临床疗效,成为第一个获得美国食品和药物管理局批准的转基因细胞疗法^[3]。虽然 CAR-T 具有很好的肿瘤治疗效果,但是否可以用于其他疾病治疗,一直是科学家关注的重要科学问题。

此前报道^[4],传统 CAR-T 是可以治疗心脏损伤的。在高血压心脏损伤的小鼠模型中,以成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP, 一种活化成纤维细胞的标记物)为靶点的 CAR-T 细胞可以特异性地靶向清除活化的成纤维细胞,并显著减少心肌纤维化。然而,由于心脏损伤患者成纤维细



刘光伟 医学博士,北京师范大学生命科学学院教授,国家百千万人才工程有突出贡献中青年专家。承担国家自然科学基金重点项目和面上项目等科研课题。主要从事临床重大感染和肿瘤性疾病的免疫学致病机理、免疫细胞治疗策略等免疫学领域的研究。在 *Immunity*、*Nature Immunology*、*Nature Communications*、*PNAS*、*Blood*、*Journal of Immunology* 和 *Cancer Research* 等国际权威刊物发表学术文章 90 余篇。

胞活化(FAP 表达)不只发生在受损心肌,也发生在其他组织器官损伤和修复过程中。因此,采用传统 CAR-T 治疗心脏损伤,CAR-T 细胞在体内长时间存留,常给心脏损伤病人带来更多健康风险。美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员提供了一种新的体内瞬时 CAR-T 生成方法^[5]。研究人员通过体内注射 mRNA 实现体内瞬时生成 CAR-T 细胞并可以用于治疗心脏损伤。本文对这一重要研究成果进行了简要的解读,并阐述了该技术方法对于 CAR-T 治疗技术创新以及应用方面的一些启示与展望。

1 体内生成 CAR-T 治疗心脏损伤的研究成果

目前,心脏病仍然是全球主要的死亡原因,现在可以选择的治疗方法仍很有限。活化的心脏成纤维

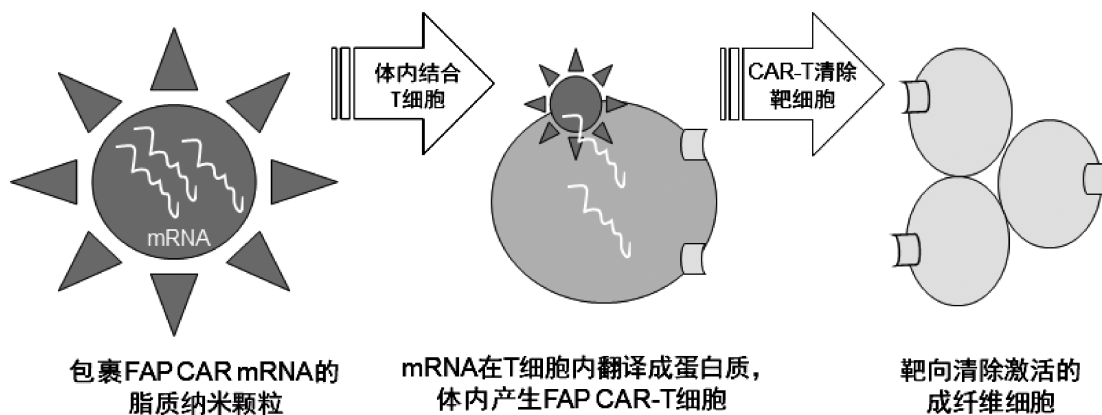


图 1 体内生成 FAP CAR-T 模式图

细胞过度沉积细胞外基质蛋白可以引起心肌纤维化,严重可致心力衰竭致死。然而,目前针对这种心肌纤维化的治疗方法很少。该文报道了一种通过利用工程化 T 细胞来消除激活的成纤维细胞的新方法^[5]。脂质纳米颗粒(Lipid Nanoparticles, LNPs)携带编码嵌合抗原受体的 mRNA 用于在小鼠体内产生 CAR-T 细胞,可以清除致病性激活的成纤维细胞并减轻心肌纤维化(如图 1)。

由于先前研究已经显示,成纤维细胞活化蛋白 FAP 是传统 CAR-T 治疗的潜在靶点^[4]。本研究继续选择 FAP 作为治疗的靶点,将编码 FAP CAR 的 mRNA 包装到靶向 T 细胞的 LNP 中,注射到小鼠体内,LNP 与 T 细胞结合,并进入 T 细胞内将 FAP CAR 的 mRNA 释放入细胞质中,mRNA 在 T 细胞内被翻译生成 FAP CAR-T 细胞。这些细胞质中的 mRNA 不能整合进入 T 细胞基因组,不会引起由于基因组改变导致的 T 细胞其他副反应发生。而且细胞质中的 mRNA 随细胞不断分裂会浓度迅速降低直至消失,在体内瞬时存在,可以用做疾病短期治疗(图 1)。研究者报道,在注射 LNP 的 24 小时后,小鼠体内出现了 FAP CAR-T 细胞,T 细胞在 7 天内就可以下降到无法检测的水平^[5]。

研究者进一步评价了 FAP CAR-T 的心脏损伤治疗效果。在小鼠高血压心脏损伤和纤维化模型中,短暂存在的 FAP CAR-T 细胞可显著减少心室纤维化,并改善各种心脏功能^[5]。这是令人振奋的临床前实验研究结果,该结果已经表明,这种体内瞬时生成 CAR-T 的方法对治疗心脏损伤是有效的。而且,由于 CAR-T 细胞在体内是短暂存在,对机体的损伤副反应可能会较低。无疑,这项研究为体内生成 CAR-T 细胞的应用提供了实验依据,也说明 CAR-T 细胞治疗方法可以适用于肿瘤之外的其他疾病治疗。

2 体内生成 CAR-T 技术优化和应用的思考

美国宾夕法尼亚大学的研究成果是一项新型

CAR-T 技术,是治疗肿瘤及心脏损伤等疾病的一个可选择的新的治疗方案。

mRNA LNP 体内 CAR-T 具有许多优势。(1) mRNA LNP 体内生成 CAR-T 为疾病治疗提供了新方案。新冠 mRNA 疫苗的成功应用表明,LNP 基础的 mRNA 传递是可行和有效的^[6]。mRNA LNP 体内产生 CAR-T 不需要在体外制备 CAR-T 细胞,可以利用传递 mRNA 体内直接生成 CAR-T,这为 CAR-T 临床应用提供了一种新方案。(2) mRNA LNP 体内 CAR-T 是无病毒的 CAR-T 技术。传统的 CAR-T 技术采用慢病毒或逆转录病毒,进入体内存在病毒整合并介导 T 细胞基因组改变等副反应。而 mRNA LNP 这种无病毒体内 CAR-T 细胞制造技术显示出了独特的优势。(3) mRNA LNP 体内 CAR-T 是瞬时生成 CAR-T 的方法,可以用于需要短时治疗的疾病治疗方案选择。(4) mRNA LNP 体内 CAR-T 是一种更为经济和简捷的 CAR-T 治疗方法。传统 CAR-T 细胞制备常需要许多繁杂步骤,花费高。而 mRNA LNP 体内 CAR-T 与传统 CAR-T 相比花费较少,操作步骤简捷。

mRNA LNP 体内 CAR-T 应用治疗心脏损伤等疾病,仍存在问题。(1) CAR-T 进入病灶局部的数量限制治疗效果。CAR-T 治疗肿瘤,尤其是治疗血液系统肿瘤已经获得了很好的临床疗效,而在实体瘤的治疗中,由于 T 细胞等免疫细胞的肿瘤局部浸润数量及难以打破局部免疫抑制微环境等问题,一定程度上限制了 CAR-T 治疗肿瘤的效果。目前,CAR-T 已经逐渐应用于治疗其他免疫相关疾病,如自身免疫病和感染性疾病^[7]。但对于实体器官损伤如心脏损伤等相关疾病,如果 T 细胞等免疫细胞损伤局部浸润数量较少,将会极大限制其心脏损伤的治疗效果。进一步深入研究 FAP CAR-T 细胞与活化的成纤维细胞直接的相互作用规律,可以明确抗原特异性 CAR-T 细胞在心脏损伤局部的作

用规律,甚至有可能发现新的治疗靶点。这将进一步有助于优化体内 CAR-T 治疗心脏损伤方案,提高心脏损伤局部 CAR-T 细胞浸润数目和功能,这也将为体内 CAR-T 治疗方案推广应用于其他疾病治疗提供借鉴经验。(2) CAR-T 治疗过度常引起剧烈炎症反应。CAR-T 在体内肿瘤抗原的刺激下,活化释放大量的炎症因子,过多的炎症因子导致细胞因子释放综合征,致使患者脏器损伤。而 mRNA LNP 体内生成 CAR-T 由于体内瞬时表达并短时发挥作用,虽然通过控制注射的剂量可以控制体内发挥作用的时效,但是如果进一步在分子水平设计“分子开关”等可以控制靶基因 CAR-T 的形成和衰减,将会更明显优化治疗效果。(3) 传统 CAR-T 形成和发展中已经获得许多经验。科研工作者通过多种方案,对 CAR 结构进行设计和改造,可以提高 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性。比如靶向多种抗原,提高 T 细胞的增殖或持久性,增强肿瘤部位的归巢以及提高 CAR-T 细胞对肿瘤微环境的适应性等。这为 mRNA LNP 体内 CAR-T 技术优化提供了技术参考。可以通过深入研究心脏损伤等肿瘤以外的其他疾病的发生和发展规律,进一步优化抗原靶点选择方案,可以结合细胞因子、趋化因子或受体等 mRNA,提高 T 细胞增殖及特异归巢到心脏损伤部位,并提高心脏损伤修复效果。同时,也要注意研究心脏损伤局部微环境的变化规律,明确 CAR-T 细胞

在心脏损伤局部微环境的优势治疗策略。(4) 综合传统 CAR-T 和 mRNA LNP 体内形成 CAR-T 特点,可以结合相应疾病发生发展的规律,将两种方法联合应用,并进一步优化不同靶点选择,从而形成短效广泛作用靶点和长效特异作用靶点联合治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 余青,王宇飞,贾安娜,等. 肿瘤免疫治疗研究新进展. 生物学通报, 2020, 55(9): 1—6.
- [2] Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 473—488.
- [3] O'Leary MC, Lu X, Huang Y, et al. FDA Approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Cancer Research*, 2019, 25(4): 1142—1146.
- [4] Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells. *Nature*, 2019, 573(7774): 430—433.
- [5] Rurik JG, Tombacz I, Yadegari A, et al. CAR T cells produced in vivo to treat cardiac injury. *Science*, 2022, 375(6576): 91—96.
- [6] Koff WC, Schenkelberg T, Williams T, et al. Development and deployment of COVID-19 vaccines for those most vulnerable. *Science Translational Medicine*, 2021, 13(579): eabd1525.
- [7] Gao TA, Chen YY. T cells to fix a broken heart. *Science*, 2022, 375(6576): 23—24.

Thoughts on the CAR-T Cells Produced in Vivo to Treat Cardiac Injury

Liu Guangwei* Dong Yingjie

College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875

Abstract A recent paper ‘CAR-T cells produced in vivo to treat cardiac injury’ published on Science by Researchers from Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, USA. By injecting mRNA in vivo, researchers transiently generated CAR-T cells in vivo for treating heart injury. CAR-T is one of the major breakthroughs in the field of cancer immunotherapy in recent years. It has broad development prospects in the treatment of hematological malignancies. The treatment of solid tumors and other diseases needs to be further studied. This research paper innovatively uses the transient generation CAR-T technology of mRNA injection in vivo to successfully treat mouse heart injury. It is an effective attempt of the new CAR-T technology to treat other diseases other tumors. Although the technology itself has certain technical limitations, it also has obvious technical advantages, which will provide reference for researchers in the field of CAR-T treatment.

Keywords immunotherapy; CAR-T; heart injuries

(责任编辑 姜钧译)

* Corresponding Author, Email: liugw@bnu.edu.cn