

免疫疗法的突破

美国著名免疫学家和肿瘤学家 Carl June 博士访谈

安捷伦一直致力于开发基于细胞分析的创新解决方案，旨在帮助研究人员和开发人员克服各种挑战，在快速发展的免疫治疗领域抓住机遇。最近，安捷伦细胞分析部门执行官 David Ferrick 采访了宾夕法尼亚大学和艾布拉姆森癌症中心的 Carl June 教授，探讨了他们对这些独特挑战和机遇的看法。June 博士未担任安捷伦的顾问，也未收取安捷伦的报酬。

David Ferrick: Carl, 您知道过去几年我们与您的合作为我们某些创新解决方案的推进提供了莫大的帮助，其中包括专门针对免疫疗法开发的工具。您在这一快速发展领域的需求方面提供了非常宝贵的指导。我想集中讨论三个方面：人类细胞工程学、细胞分析工具如何助力细胞疗法发挥其潜力，以及用于细胞疗法的细胞生产 QA/QC 的前景。作为人类细胞工程学的先驱，您如何看待该领域的发展，您认为目前面临的最大的挑战是什么？

Carl June: 我们目前还处于早期阶段，当前已经进行了合成工程化 T 细胞的概念验证，并且现已被接受。与天然免疫系统相比，它们在很多方面性能更强。在很长一段时间内都存在这样一个问题——能成功吗？你能改进基于达尔文学说的自然进化的 T 细胞吗？如果可以，你能安全地做到吗？

我们已经有 1000 多名患者接受了基因工程 T 细胞治疗，主要为癌症患者，并且没有任何细胞发生转化或存在遗传毒性的现象。这是一个重要的转折点，我们采用这种正交方法将整个人类基因组和表观基因组的知识结合起来。我们正在利用它来研究肿瘤微环境中的易感性，并制备经过设计的“专用”T 细胞，用于克服毒性肿瘤微环境中的屏障。

David Ferrick: 您如何看待其他免疫细胞工程设计的潜力，如自然杀伤细胞 (NK)、 $\gamma\delta$ 细胞或巨噬细胞？

Carl June: 这就是这个领域现在令人倍感兴奋的原因之一。我们意识到免疫系统不仅仅只是一种乐器，打个比方，它就像一个管弦乐队。在整个免疫系统中它们的作用各不相同。例如，NK 细胞以不同于 T 细胞的方式识别并杀死靶标。同样地，也存在 T 细胞亚群， $\gamma\delta$ 细胞更像固有免疫细胞，但它们也可以



Carl June 博士

免疫学家、肿瘤学家
美国宾夕法尼亚大学和艾布拉姆森癌症中心

杀死肿瘤。它们具有不同的代谢方式，并且能够在不同环境中以相对于 $\alpha\beta$ T 细胞更好的方式存活。由于 $\gamma\delta$ 细胞不具有 $\alpha\beta$ T 细胞受体，因此它们不会引起移植抗宿主病。

近来，巨噬细胞成为了关注的焦点，它们通过吞噬作用杀死并消灭细胞，而不是像 NK 细胞和 T 细胞那样采用细胞溶解机制。此外，我们将看到工程干细胞及其后代，在移植到病人体内后可以产生我们刚才讨论的所有类型的工程细胞。

David Ferrick: 您刚提到一个重要的观点，就是免疫系统就像一个管弦乐队，具有自我平衡原则，许多类型的细胞在时间和空间上相互配合来实现这一点。我们关注的重点之一是细胞分析工具的改进，这些工具可以生成高质量[时间分辨]信息，有助于我们沿着细胞行为在体内发生的时间线对其进行理解。您能否就建立这些联系、制定后续策略，然后看到生物学过程如实发生并持续的能力，评论一下实时动态分析方法的值？我们可以将这种方法称为基于细胞的“新型”解决方案。

Carl June: 这是一个关键问题。基础免疫学的最新数据表明，细胞包含重要的代谢重编程步骤。一般情况下，急性效应 T 细胞的代谢由糖酵解主导，而记忆细胞增殖较慢，但存活时间更长，主要利用基于脂肪酸氧化、三羧酸循环和线粒体生物合成的代谢。从小鼠慢性感染和肿瘤模型中观察到的情况来看，我们希望同时拥有这两种细胞群。一些细胞将是有效的效应细胞，但存活时间较短，另一组细胞能够建立长期的细胞记忆和功能，用于长期免疫监视。

如 Seahorse 这样的代谢分析方法可以很好地识别具有这些特性的细胞。这是一个方面，用细胞亚群塑造这些新产品，这些细胞亚群具有我们继续深入研究所需要的性质，如效应和记忆功能。将会有其他的基因疗法和基于基因编辑的方法，来综合实现这一点，我们需要测量这些属性。我认为，未来可能会有基于细胞的效价释放测定法，以及预测性测定法，作为细胞产品响应的生物标志物。

David Ferrick: 这一切的发展速度之快，令人十分惊讶。十年前，当我们利用我们的工具进入这一生物能量代谢领域时，我们只关注到了肥胖、糖尿病、神经退行性疾病，以及其他一些明显与线粒体相关的疾病。正如您所指出的，线粒体呼吸和糖酵解之间存在着这种定性二分法，其非常适合免疫功能，这是我从不敢想象的，但确实是这样。我们了解到有关这种基于细胞的“新型”分析方法的一个问题是功能性效价测试，主要在于新产品可以做什么以及能够起效多长时间这两方面。您如何看待这种效价组成，以及它将如何帮助，不仅仅是制定策略，还能在制造过程中帮助保持或实现这一目标，然后应用到人类身上？

Carl June: 我们去年在 Nature Medicine 上发表了一项关于慢性淋巴细胞白血病的研究，在我们的初步试验中，57% 的患者产生了响应。我们发现，在这种情况下，我们可以回顾性研究这些病人在接受治疗之前取出的 T 细胞，我们可以预测哪些患者会有应答，哪些则不会产生应答。

这些新型细胞分析方法 [安捷伦 ACEA xCELLigence, 安捷伦 Seahorse XF] 的一个潜在用途可能是，能够知道哪些细胞利用现有技术能制造出治疗产品，而对于其他细胞可能一切都是徒劳。如果确定了某种细胞并非良好的候选者，那么这意味着您将使用例如第三方细胞继续开展研究，这将对未来造成重大改变。此外，即使在您确定了可以制造成功产品的候选细胞中，这一新“工具包”的另一个应用是，为您找到起重要作用的细胞。一些分析表明，当你进行过继转移时，消除大部分肿瘤的 T 细胞只是少数细胞的后代。如果我们能预先识别出这些 T 细胞，那么我们就有可能只需制造更少的细胞，这意味着制造成本会下降，从而为治疗带来更多好处。

David Ferrick: 我们继续讨论一下这一点，您如何看待一些像 CRISPR 这样的新技术被用于提高保真度并最大限度减少细胞工程的影响，使我们能够通过更自然的方法获得保护性免疫，这可能是耐久性和产生最小副作用的关键？

Carl June: 一些全基因组研究方法可以识别 T 细胞中的“机遇靶标”，在临床前模型中，这些方法可以提高其性能。这是一个很好的时机，正因为基因组编辑中可以使用 CRISPR、核酸酶等新技术，才使这成为可能。

实体瘤和血液恶性肿瘤之间的问题有些不同。在血液恶性肿瘤中，T 细胞在注入后通常会直接进入骨髓，这对它们来说是一件很自然的事情。但在实体肿瘤中，许多情况下 T 细胞进入实体肿瘤的速度可能会受到限制。因此，编辑 T 细胞以增强其在实体肿瘤微环境中的归巢性、穿透性和持久性的策略引起了极大的关注。

另一个机会是肿瘤和 T 细胞在代谢物之间的“拔河”，CRISPR 工程可以帮助增加肿瘤微环境中营养物质的获取。CRISPR 方法有助于开发对这种“拔河”状态有抵抗力的细胞，这些细胞可以存活更长时间，从而可以在实体肿瘤微环境中更好地增殖。

David Ferrick: 这让我想到了将细胞制造和细胞的 QA/QC 部分作为一种治疗方式。我们所谈到的基于细胞的分析，也就是正在开发的“新型”分析，是否发挥作用？

Carl June: 正是这样。对于自体细胞疗法，至少存在一个问题，那就是它总是比可以批量生产的第三方细胞要昂贵。如果你打算花费大价钱去做某事，就需要确保其有效。因此，任何[基于细胞的]分析方法，只要能提高获得有效细胞产品的可能性，都将是包括患者、医生和第三方支付人在内每一个人所期望和需要的。了解候选细胞中哪些细胞可以制造出有效细胞产品的基本原理是重要的第一步。现在，通过安捷伦提供的工具，我们可以在流式细胞术、活细胞代谢的动态测量以及量化 T 细胞在一段时间内杀死靶标的能力等方面开展研究，寻找我们需要的答案。

David Ferrick: 我们知道细胞相互作用的复杂性所带来的益处和挑战，因此，我们需要克服这一点并从监管角度处理基于细胞的产品这一现实情况。最后，对于安捷伦和其他正致力于构建各种工具，尝试为这一领域的人员提供帮助的其他人，您对他们如何贡献出自己的一份力有什么建议吗？

Carl June: 功能分析。很长一段时间，我们只有流式细胞术。我相信，我们可以从制药行业的薄弱环节中学到很多东西。在制药行业，很多试验都没有着重研究某些试验失败的原因。在细胞治疗领域密切研究已进行治疗的候选者非常重要，因为这种新方法与药物完全不同。

但使用工程细胞时，您可以从患者身上取回它们并进行研究，从而更彻底地研究细胞的免疫表型和代谢状况，并了解这种 T 细胞是衰竭了？细胞衰老了？或者其可能从未被成功移植过？我非常乐观，我们可以在失败的地方展开分析，从而找到解决方案。深入了解什么是正常情况非常重要，并且从中可以更好地了解癌症，例如，尤其是造成和出现免疫逃逸和免疫逃避的情况。有了这些知识，我相信我们能够制造出更好的“新一代” T 细胞来克服这些缺陷。

David Ferrick: Carl，结尾的评论非常精彩。非常感谢您的帮助，与您合作非常愉快。

Carl June: 非常感谢 David，与安捷伦合作也非常愉快。

www.agilent.com/chem/discoverxf

仅限研究使用。不可用于诊断目的。

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2019
2019 年 4 月 15 日，中国出版
5994-0905ZHCN

查找当地的安捷伦客户中心：

www.agilent.com/chem/contactus-cn

免费专线：

800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)

联系我们：

LSCA-China_800@agilent.com

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfqc-cn

