

基于嵌合抗原受体细胞疗法在自身免疫性疾病中应用的前景

高 洁

(海军军医大学第一附属医院风湿免疫科, 上海 200433)

[摘要] 近年来细胞疗法作为一种新兴的免疫治疗方法,在血液肿瘤治疗领域取得了显著成效。然而,将嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)细胞疗法应用于自身免疫性疾病仍是相对新颖且具有挑战性的方向。自身免疫性疾病是由于个体的免疫系统错误地攻击自身组织引起,其病因复杂、症状多样,目前传统治疗方法及生物制剂治疗仍不能满足临床需求。CAR 细胞疗法通过工程化T细胞、NK细胞、巨噬细胞等免疫细胞,使其特异性识别并杀伤特定抗原表达的细胞,具有高度靶向性和持久性,为治疗自身免疫性疾病提供新希望。本文将系统阐述基于CAR细胞疗法在治疗自身免疫性疾病中的最新研究进展及其面临的挑战,如安全性、免疫应答调控以及临床应用中的难点。

关键词: 嵌合抗原受体; 细胞疗法; 自身免疫性疾病; 安全性; 临床应用

中图分类号: R593.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-6087(2024)06-0363-04

DOI: 10.16138/j.1673-6087.2024.06.02

Prospects and challenges of applying chimeric antigen receptor cell therapy in autoimmune diseases

GAO Jie

Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] In recent years, chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy, as an emerging immunotherapy method, has achieved significant results in the field of hematological cancer treatment. However, applying CAR cell therapy to autoimmune diseases remains a relatively novel and challenging method. Autoimmune diseases are caused by an individual's immune system mistakenly attacking their own tissues, and their complex etiology and diverse symptoms make traditional treatment methods and biologics still unable to meet clinical needs. CAR cell therapy, using engineering T cells or other immune cells to recognize and kill specific antigens, is highly targeted and durable, which providing new hope for the treatment of autoimmune diseases. This article systematically reviews the latest research progress and challenges of using CAR cell therapy in the treatment of autoimmune diseases, such as safety, immune response issues, and difficulties in clinical application.

Key words: Chimeric antigen receptor; Cell therapy; Autoimmune diseases; Safety; Clinical application

自身免疫性疾病是指由于机体免疫系统异常激活,产生针对自身组织的抗体并攻击自身正常组织,从而引发组织损伤和器官功能障碍的一类疾病。流行病学显示自身免疫性疾病的全球患病率为7%~10%,严重危害人类健康^[1]。常见自身免疫性疾病包括类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSC)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等。自身免疫性疾病发病机制非常复杂^[2],包括T细胞、B细胞功能失衡及细胞因子网络异常等。目前常用

的治疗方法包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂、靶向治疗的生物制剂等^[3]。然而,这些治疗方法往往难以根治疾病,需长期坚持用药,且具有不良反应,患者对治疗的反应也存在差异。因此,自身免疫性疾病的治疗仍是亟待攻克

1 嵌合抗原受体细胞疗法

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)细胞疗法作为一种新兴的细胞过继免疫治疗,在

血液肿瘤治疗领域取得了显著成效。近年, CAR T细胞免疫治疗(chimeric antigen receptor T cell immunotherapy, CAR-T)在自身免疫性疾病领域也展现出巨大潜力^[4]。CAR 细胞疗法是利用基因工程技术改造免疫细胞[T细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等],从而靶向特定抗原表达细胞治疗疾病。CAR 细胞疗法包括 CAR-T、CAR 修饰的NK细胞(chimeric antigen receptor NK cell, CAR-NK)以及 CAR 巨噬细胞(chimeric antigen receptor macrophages cell, CAR-M)疗法等^[5]。

1.1 CAR的结构与功能

CAR是一种通过基因工程技术构建的受体,主要用于增强免疫细胞(如T细胞)对靶细胞(如肿瘤细胞或异常激活B细胞)的识别和杀伤能力。CAR的基本构成包括3个主要部分^[6-7]:抗原识别区、跨膜区和细胞内信号转导区。抗原识别区通常由单链Fv(single chain Fv, ScFv)抗体构成,能够特异性识别结合靶细胞表面的抗原,如CD19、B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)等;跨膜区则负责将信号传递到细胞内;而细胞内信号转导区则通常由共刺激分子(如CD28、4-1BB)和信号转导分子(如CD3 ζ)组成,能够有效激活T细胞,并促进其增殖和细胞毒性作用。这种结构的设计使CAR-T细胞能够在体内快速识别并攻击致病靶细胞,极大地增强了免疫系统对致病靶细胞的清除能力。

1.2 CAR细胞的制备过程

CAR细胞的制备是复杂的多步骤过程。以制备自体CAR-T细胞为例,通常包括以下几个主要步骤:第一步,从患者体内提取T细胞,通过分离和纯化获得T细胞;第二步,使用病毒载体或非病毒载体将编码CAR的基因导入T细胞中,完成基因转导;第三步,转导后的T细胞在体外进行扩增,以确保足够的细胞数量用于治疗;第四步,经过严格的质量控制后,将CAR-T细胞重新注入患者体内。CAR细胞的制备成功与否直接影响其功能和疗效,因此每个步骤都需要严格把控,以确保其CAR高表达率和良好的细胞增殖能力。

由于自体CAR细胞制备时间长、自体细胞质量参差不齐和成本高等问题,通用型细胞疗法作为下一代现货型细胞疗法应运而生,无需从患者体内分离免疫细胞,而是利用健康供者的免疫细胞如T细胞、NK细胞,通过体外基因修饰或基因编辑和扩增,获得足够数量的细胞药物进行冻存。目前通用型CAR细胞治疗加入更多细胞类型,如T细胞亚型

[双阴性T细胞(double negative T cell, DNT)、 $\gamma\delta$ T、病毒特异性T细胞]和巨噬细胞等^[8]。

2 CAR细胞疗法在自身免疫性疾病中的临床应用

2.1 自体CAR-T细胞

CAR-T细胞疗法在自身免疫性疾病领域也表现出巨大的潜力。当前多项临床试验表明,针对CD19和BCMA的CAR-T细胞在治疗重度B细胞介导的自身免疫性疾病方面显示出持久的缓解效果^[9]。2024年2月,德国Georg Schett教授团队报道了8例SLE、3例特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myositis, IIM)和4例SSC患者接受自体抗CD19 CAR-T细胞治疗的随访结果(随访4~25个月,中位时间15个月)^[10]。其中,所有SLE患者均达到SLE缓解定义(definitions of remission in SLE, DORIS)缓解,1例患者发生了1级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),另1例患有2级CRS、1级免疫效应细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)以及需要住院治疗的肺炎。2024年5月,中山市人民医院团队在一项BCMA-CD19双靶点CAR-T细胞治疗SLE的开放性、单臂、1期临床试验中,观察到13例患者在3个月内症状均有所减轻,其中12例自身抗体均转阴^[11]。研究显示,自体CAR-T细胞在治疗难治性抗合成酶综合征、干燥综合征合并弥漫性大B细胞淋巴瘤、重症肌无力合并类风湿性关节炎中也展现出显著疗效^[12-14]。

2.2 通用型CAR细胞

近日,徐沪济教授团队在国际上首次报道使用异体通用型CAR-T细胞疗法治疗风湿免疫性疾病的研究成果^[15]。该团队使用健康供者来源的T细胞,经过基因工程改造制备出针对CD19的通用型靶向CAR-T细胞药物(TyU19),成功治疗了3例严重复发难治性风湿免疫性疾病患者(包括1例免疫介导坏死性肌病和2例SSC)。治疗后,患者的B细胞被有效清除,3个月后实现B细胞重塑。患者肌力显著改善,肌肉炎症明显缓解,皮肤软化,重要器官的纤维化损伤逆转,且治疗安全性良好。

尽管CAR-T细胞治疗在自身免疫性疾病中已显示良好疗效,但自体CAR-T细胞仍存在二次T细胞肿瘤化的风险,并且治疗成本高昂。近年来,国外临床研究已证实CAR-NK治疗血液肿瘤患者安全性更好^[16]。基于CAR-NK高安全性、存活周期短

等优势,本团队开展了“同种异体通用型 CD19 CAR-NK 细胞注射液治疗复发/难治性 SLE 患者安全性和有效性的探索性临床研究”(NCT06010472)。患者在接受 CD19 CAR-NK 细胞治疗前需接受氟达拉滨+环磷酰胺(FC 方案)的清淋预处理治疗,然后接受 3 剂 CD19 CAR-NK 细胞药物的静脉滴注治疗(无需联合激素或免疫抑制剂)。目前已完成 18 例患者的治疗,除 1 例接受高剂量 CAR-NK 治疗者出现 1 级 CRS 外,其余患者均未观察到 CRS、神经毒性和其他不良反应;同时,未发现与 CAR-NK 细胞治疗相关的感染事件。在随访超过 6 个月的患者中,70% 以上达到低疾病活动度并实现 DORIS 缓解,其中首例患者治疗后 12 个月仍维持 DORIS 缓解^[17]。此外,CAR-NK 细胞药物在合并狼疮性肾炎、SSC 等不同表型的 SLE 患者中,均表现出显著的治疗效果、优异的安全性以及可预期的持久性。

3 CAR 细胞治疗的安全性问题

CAR-T 细胞疗法作为一种免疫治疗手段,已在自身免疫性疾病治疗领域中显示出显著疗效,但其临床应用仍需重点关注安全性问题。CAR-T 细胞在体内的功能持久性是治疗成功的关键因素。然而,若 CAR-T 细胞在体内发生失控增殖可能引发严重的不良反应。自 2023 年起,FDA 持续关注自体 CAR-T 细胞疗法引发的继发性肿瘤风险。在已报道的 12 394 例不良事件中,共发现 536 例继发性肿瘤病例^[18]。因此,FDA 和国内药品审评中心均已对自体 CAR-T 细胞疗法发布黑框警告。

此外,CRS、ICANS 和 CAR-T 细胞治疗带来的继发感染均为 CAR-T 细胞疗法伴随的重要安全性问题。CRS 是由于 CAR-T 细胞活化后快速增殖,大量分泌白介素-6(interleukin-6,IL-6)等炎性细胞因子而引发的一种全身性炎症反应,其主要临床表现包括高热、低血压及多脏器功能障碍等,严重时可致死。相关临床试验数据显示,70%~90% 接受 CAR-T 细胞治疗的血液肿瘤患者会出现程度不同的 CRS 症状^[19]。

最后,转基因 CAR-T 细胞的基因安全性问题也需特别关注。在 CAR-T 细胞疗法中,通常需要利用病毒载体向 T 细胞导入外源基因,这一过程可能引发基因突变、基因重组以及病毒载体整合位点等相关风险。这些基因层面的不确定性为自体 CAR-T 细胞疗法的长期安全性带来潜在

隐患。

4 CAR 细胞治疗在自身免疫性疾病中的挑战

CAR 细胞疗法在自身免疫性疾病治疗方面取得了显著进展。然而,2024 年欧洲抗风湿病联盟年会中,有学者指出自体 CAR-T 细胞治疗的患者出现快速复发和巨噬细胞活化等严重不良反应。因此,CAR 免疫细胞疗法在治疗自身免疫性疾病中的长期有效性和安全性仍需通过系统的临床研究进一步验证,以解决其在临床应用时面临的挑战。这些挑战包括①如何有效选择合适的免疫靶点。目前 CAR 细胞疗法主要集中于 B 细胞靶点,如 CD19、BCMA,对于其他免疫细胞介导的自身免疫性疾病如何选择有效的靶点仍不明确;②应对 CRS、ICANS 和继发感染(呼吸系统和泌尿系统感染等)风险,绝大多数患者接受 CAR-T 细胞治疗后均会经历不同程度的 CRS 和继发感染,因此确保 CAR 细胞治疗的短期和长期安全性仍是未来临床应用的重要挑战;③自体 CAR-T 细胞疗法中,如何确保基因编辑或修饰的精确性和安全性仍需进一步探索。为应对上述挑战,研究者们正积极探索多种策略。例如,为提高 CAR 设计和基因编辑的精准性,通过工程技术改善细胞因子释放模式,以减少不必要的炎症反应^[20];利用更安全的 NK 细胞或其他免疫细胞替代 T 细胞,开发 CAR 细胞疗法,以提高安全性并实现通用化和低成本化;也有学者提出联合应用免疫检查点抑制剂或抗体药物,以增强 CAR 细胞对致病细胞的深度清除能力^[21-22]。

综上,CAR 细胞疗法在自身免疫性疾病中的临床应用已展现出广阔前景,但与此同时仍面临技术、临床、监管以及伦理等多方面挑战。未来的研究与实践需在这些领域持续探索与改进,以推动 CAR 细胞疗法在自身免疫性疾病中的更广泛应用,并进一步提高安全性。

[参考文献]

- [1] Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK[J]. *Lancet*, 2023, 401(10391): 1878-1890.
- [2] Danieli MG, Casciaro M, Paladini A, et al. Exposome: epigenetics and autoimmune diseases[J]. *Autoimmun*

- Rev, 2024, 23(6): 103584.
- [3] Ramírez-Valle F, Maranville JC, Roy S, et al. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(7): 501-524.
- [4] Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T - cell therapy in autoimmune diseases[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2034-2044.
- [5] Maalej KM, Merhi M, Inchakalody VP, et al. CAR - cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 20.
- [6] Zhou D, Zhu X, Xiao Y. CAR-T cell combination therapies in hematologic malignancies[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 69.
- [7] 叶柏新, 胡永仙, 张明明, 等. 脂质纳米粒-mRNA 递送系统及其在嵌合抗原受体 T 细胞治疗中的应用[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(2): 185-191.
- [8] Wu Z, Wang Y, Jin X, et al. Universal CAR cell therapy: challenges and expanding applications[J]. *Transl Oncol*, 2024, 14(51): 102147.
- [9] Li YR, Lyu Z, Chen Y, et al. Frontiers in CAR - T cell therapy for autoimmune diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2024, 45(9): 839-857.
- [10] Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 687-700.
- [11] Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open - label clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(10): 1304-1314.
- [12] Pecher AC, Hensen L, Klein R, et al. CD19 - targeting CAR T cells for myositis and interstitial lung disease associated with antisynthetase syndrome[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2154-2162.
- [13] Sheng L, Zhang Y, Song Q, et al. Concurrent remission of lymphoma and Sjögren's disease following anti - CD19 chimeric antigen receptor-T cell therapy for diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1298815.
- [14] Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Clinical efficacy and autoantibody seroconversion with CD19 - CAR T cell therapy in a patient with rheumatoid arthritis and coexisting myasthenia gravis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(11): 1597-1598.
- [15] Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis [J]. *Cell*, 2024, 187(18): 4890-4904.
- [16] Li W, Feng J, Peng J, et al. Chimeric antigen receptor-natural killer (CAR - NK) cell immunotherapy: a bibliometric analysis from 2004 to 2023[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2415187.
- [17] 于奕奕, 胡佳琪, 靳正逸, 等. 通用型 CAR-NK 细胞治疗系统性红斑狼疮的应用与展望[J]. *海军军医大学学报*, 2024, 45(10): 1199-1204.
- [18] Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T - cell therapy[J]. *Blood*, 2024, 143(20): 2099-2105.
- [19] Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(10): 2245-2253.
- [20] Lei T, Wang Y, Zhang Y, et al. Leveraging CRISPR gene editing technology to optimize the efficacy, safety and accessibility of CAR T-cell therapy [J]. *Leukemia*, 2024, 38(12): 2517-2543.
- [21] Hosseinkhani N, Derakhshani A, Kooshkaki O, et al. Immune checkpoints and CAR-T cells: the pioneers in future cancer therapies? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8305.
- [22] Liu Q, Li J, Zheng H, et al. Adoptive cellular immunotherapy for solid neoplasms beyond CAR-T [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 28.

(收稿日期: 2024-11-11)

(本文编辑: 田 甜)