

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第2卷 第10期 总第22期 2018年10月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源
编辑：张卉，徐静，张矢，喻爽

西安交大一附院图书馆主页 <http://www.library.jdyfy.com:22229/>

本期目录

图书馆动态

最新 ESC 指南 | 妊娠期合并心律失常的诊疗 2

学科动态

- 1、Plasma Processes and Polymers: 中国科研人员提供乳腺癌治疗新思路 5
- 2、Nat Chem Bio: 癌症免疫疗法新突破 6
- 3、Science: 重磅! 鉴定出一种导致休眠的癌细胞重新唤醒和转移的新途径 6
- 4、MCP: 科学家鉴别出治疗非小细胞肺癌的新型药物组合 8
- 5、Blood: 肠道菌群产生的叫噪可通过 IFN1 限制移植物抗宿主病 9
- 6、Sci Rep: 华人学者发现抗癌新靶标, 死死控制脑胶质瘤命门! 10
- 7、Cell: 突破! 科学家利用 CRISPR/Cas9 改造造血干细胞促进 CAR-T 细胞疗法有效治疗急性髓性白血病 10
- 8、PLoS ONE: 干细胞疗法可以治疗儿童脑癌 11
- 9、Nat Med: 如何更有针对性地使用癌症免疫疗法并提高其治疗成功率? 12
- 10、Cancer Res: 联合阻断 VEGF 和 PD-L1 或可增强肺癌治疗效果 12
- 11、Nature: 重大进展! 组合使用 TLR7 激动剂和广泛中和抗体可杀死潜伏的 HIV 病毒库 13
- 12、Nature: 重磅! 仅利用抗 PD-1 疗法就能有效治疗罕见类型的黑色素瘤 14

科研动态

写 SCI 时的英文表述, 不可忽视的一些细节! 16

临床动态

- 1、NAR: 抗生素环丙沙星或会对细胞线粒体基因组产生显著影响 19
- 2、2 款 CAR-T 细胞疗法 Kymriah 和 Yescarta 在欧盟即将上市 20
- 3、欧洲首个治疗 CAR-T 细胞因子释放综合征 (CRS) 的药物 RoActemra 即将上市 20
- 4、Cellestis 公司第 3 款通用型 CAR-T 疗法 UCART22 获美国 FDA 批准进入人体临床 21

图书馆动态

最新 ESC 指南 | 妊娠期合并心律失常的诊疗

妊娠期间可能会首次出现心动过速，特别是房颤。而既往存在此类问题的病人可能在妊娠期间变得更加频繁，尤其是年龄较大和患有先天性心脏病的妇女。

北京时间 2018 年 8 月 25 日欧洲心脏病学会年会（ESC 2018）上发布了新版《妊娠期心血管疾病诊疗指南》，指南就妊娠合并先天性心脏病和肺动脉高压、主动脉疾病、瓣膜病、冠心病、心肌病和心力衰竭、心律失常、高血压、静脉血栓疾病和妊娠期临床用药提出相关建议，本文主要介绍其心律失常部分。

母亲风险

房颤与死亡率风险增加密切相关，快速心室反应可导致母亲和胎儿严重的血流动力学后果。

对于母亲，首先要明确诊断和治疗。有任何症状性室上心动过速（SVT）或室速病史的患者应考虑在妊娠前进行导管消融。心脏性猝死被认为是妊娠期间一个上升的危险因素，因此对遗传性疾病进行级联筛查非常重要。患有先天性 LQTS 的妇女在产褥期间有发生心脏事件的潜在风险。新发室性早搏可排除潜在的结构性疾病，因其与母亲心脏性猝死的风险增加有关。心动过缓和传导障碍在没有潜在心脏病的情况下通常有良好的结局。

产科以及胎儿风险

在严重的产妇发病率、剖腹产、低体重儿、早产、胎儿窒息和胎儿畸形方面，PSVT 患者的产科和胎儿结局更糟。患有先天性心脏病的妇女入院时更容易死亡，心律失常是最严重的心血管事件。

室上性心动过速

急性终止阵发性心律失常的建议（房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速）在「心律失常管理建议」中概述如下。

推荐使用腺苷作为急性 PSVT 转复的第一种药物选择。除了患有 WPW 的病人， β 受体阻滞剂（阿替洛尔除外）或维拉帕米是预防 PSVT 的一线药物。使用预防性药物治疗应与严重程度、心动过速时的症状和血流动力学障碍有关。

局灶性房性心动过速（AT）可能与耐药、心动过速诱导的心肌病相关。腺苷可能有助于诊断以及终止 30% 的局灶性房性心动过速患者。建议长期使用房室节点阻塞药物控制心率。如果这些药失效，可以考虑用行氟卡尼、丙胺苯丙酮（无缺血性心脏病）或索他洛尔

以控制心率。

房扑和房颤

当血流动力学不稳定或对母亲或胎儿发生风险大的房颤时，建议进行心电复律。丁替利特或氟卡胺可用于结构正常的心脏结构中发生的稳定型房颤和房颤的终止。在心电复律前通常需要抗凝，建议使用 β 阻断剂进行心率控制。

怀孕期间心律控制的治疗方法，首选口服 β 受体阻滞剂。

心房颤动的发作在先天性心脏病病人中通常不能很好地忍受，采用心电复律恢复窦性心律。 β 受体阻断剂作为第一类抗心律失常药物，如索他洛尔，在症状性心室功能受损的患者中要慎用。

抗凝：中风危险分层的规则与非孕期患者的规则相同。非维生素 K 口服抗凝药物在怀孕期间是禁用。

室性心动过速

在怀孕期间或怀孕后应通过适当的诊断检查来发现遗传的心律失常。在怀孕最后 6 周或产后不久新发的室性早搏应先排除围生期心肌病。特发性房颤到心动过速是最常见的室性心动过速类型，可预防性治疗使用 β 受体阻滞剂，维拉帕米或其他抗心律失常药物，如药物治疗失败，建议导管消融术。

如果妊娠期间出现紧急症状，建议进行除颤器 ICD 植入。室性心动过速或者是低射血分数的围生期心肌病患者植入 ICD 应遵循 ESC 指南，因为考虑到分娩后自发恢复的相对高（50%）率。对遗传性 QT 延长综合征以及多态室性心动过速的患者，在整个孕期和产后期间（至少产后 40 周）应继续使用非选择性 β 受体阻断剂。没有晕厥过的 LQTS 或 TdP 可除外。

心动过缓

窦房结功能障碍：罕见的窦性心动过缓可能与妊娠的仰卧低血压综合征有关。有症状的心动过缓，建议孕妇取左侧卧位。如症状持续存在，则可能需要安装一个临时的起搏器。

房室传导阻滞：孤立的先天性全心阻滞在母亲怀孕期间的结局是有利的，特别是当逃逸心律有一个狭窄的 QRS 复合体。完全心阻滞的稳定患者不需要临时心室起搏，推荐部分因心动过缓和晕厥风险而出现症状的女性安装。

干预

电复律法：心脏复律似乎在怀孕的所有阶段都是安全的，因为它不会影响胎儿的血流，对诱导胎儿心律失常或早产的可能性也很小。胎儿的心率可在复律后进行常规控制。

导管消融：如果可以的话，导管消融尽可能推迟到妊娠中期。在有经验的中心使用非透视电解剖图及导管导航系统。在复发性药物顽固性的房室结折返性心动过速、房室折返

性心动过速、局灶性房性心动过速、三尖瓣依赖心房颤动、某些良性的右心室心动过速的患者可考虑导管消融，但对其他大反应性心动过速或房颤者无效。避免在怀孕期间服用可能有害的药物。

植入心律转复除颤器和起搏：对有心脏性猝死高风险的患者，孕前考虑行 ICD 的植入。怀孕期间使用 ICD 不会增加 ICD 相关并发症的风险。如果出现了紧急情况建议使用 ICD。关于 ICD 植入过程中的放射安全考虑与导管消融相似。皮下 ICD 由于缺乏起搏能力和休克的风险更高，提示分娩过程 ICD 可能失效。WDCs 在围生期心肌病患者中的使用是有限的，值得进一步研究。尚未对孕妇进行临床试验。需要再分娩之前仍需进行常规 ICD 的咨询和建议。

一个腔室的 ICD 是安全的，特别是超过 8 周的胎儿。超声心动图指导或电解剖图可能会有帮助。

心律失常妇女分娩时的建议监测水平

分娩时发生心律失常的风险与运动障碍有关		监测等级	推荐等级	证据级别
低风险	PSVT, AF, 特发性室速, 低风险 LQTS, WPW 综合征	1	1	C
中风险	不稳定 SVT, VT, ICD, VT 和心脏结构构造疾病, Brugada 综合征的患者; 中度风险: LQTS, 儿茶酚胺多态性 VT	2	1	C
有生命危险的高风险心律失常	结构性心脏病/先天性心脏病的不稳定 VT, 高危 LQTS 患者的不稳定 VT/TdP, 短 QT 综合征, 高危儿茶酚胺多态性 VT	3	1	C

处理方式	监护水平 低 1	监护水平 中 2	监护水平 高 3
咨询心内科专家	×		
与包括心律失常专家在内的多学科团队进行会诊		×	×
产科医生建议的分娩方式和分娩地点	×	×	
建议剖腹产手术			×
监测心律		×	×
静脉通路		×	×
动脉通路			×
准备静脉注射腺苷		×	
准备静脉注射 β 受体阻滞剂		×	×
准备静脉注射一些抗心律失常药物			×
体外心脏复律除颤器		×	×
在胸外手术室分娩			×
如果需要的话, 准备在产后转到心脏重症监护病房			×

AF=心房纤维性颤动; ICD=植入性心律转复除颤器; LQTS=长 QT 综合征;

PSVT=阵发性室上性心动过速; 室上性心动过速; TdP=尖端扭转型室性心动过速;

VT=室性心动过速; WPW=Wolfe-Parkinson-White。

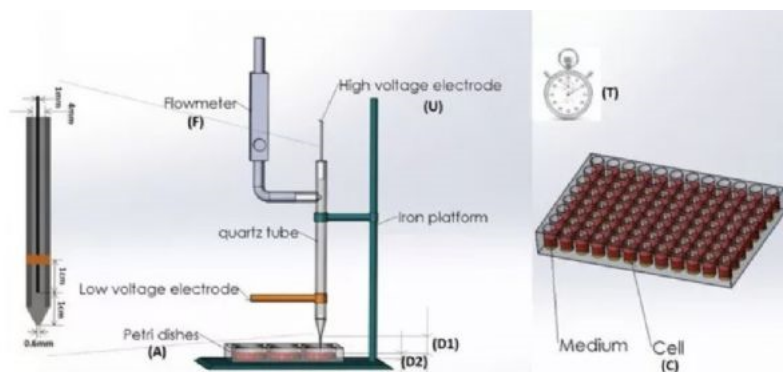
学科动态

1、Plasma Processes and Polymers: 中国科研人员提供乳腺癌治疗新思路

来自中国的一支研究团队开展了一项研究，该研究为在乳腺癌治疗中使用等离子体技术提供了新的思路。

大气压冷等离子体（CAP）因其独特的多模态特征，已被广泛应用于细菌净化与创面愈合等医疗领域。在体外，CAP 也对约 20 种癌症显示出潜在的抗癌功效。研究人员发现，同直接将癌细胞暴露于 CAP 一样，等离子体激活介质（PAM）（经等离子体处理的介质）也能有效地杀灭癌细胞。重要的是，与 CAP 直接处理相比，PAM 更胜一筹的是可以避免外部的物理和化学损伤，如紫外线、热、电磁场和数十种活性反应组分，并且在冰箱中冷冻保存可以维持至少 7 天的活性，因此便于运输。

乳腺癌是一种异质性疾病，在全球范围内的发病率和死亡率不断上升。三阴性（TN）乳腺癌以其不良临床结果著称，并且因为缺乏药物表面标记，目前尚无有效的没有或有轻微副作用的靶向治疗方法。PAM 作为一种具有剂量相关的癌细胞选择性的物理方法，如果适当控制，将是一种有前景的新型肿瘤治疗方法。在临床应用 PAM 治疗肿瘤之前，需要解决的关键问题是如何定义“剂量”以及在剂量与癌症细胞杀伤效果之间建立定量关系：目前还没有定量评估影响 PAM 抗肿瘤效果的因素，而且其抗肿瘤活性机制仍不清楚。



设备示意图与实验设置

不过，中国的一支科研团队通过 18 组正交实验和随后的线性模型构建，在机制研究方面取得了进展。在他们的研究中，他们确定了四个确定性参数，即“治疗时间”、“液体表面积”、“培养基厚度”和“细胞数量”，这些参数在等离子体的抗肿瘤功效上发挥决定性作用。该研究小组提出“活性组分扩散模型”和“信号转导模型”以解释等离子体处理介质的活性机理及其细胞凋亡诱导效果。此外，他们还建议使用确定性参数来定义液

态等离子体的剂量，以更客观地反映其多模态特性。这项新研究以定量的方式阐明了等离子体的活性和功效，为其他与等离子体相关的研究提供了参考，推进了等离子体作为一种精确的肿瘤治疗方法，以及有效、安全的乳腺癌治疗方法的临床应用。

原文出处: Xiaoyu Xu, Xiaofeng Dai, Liangjian Xiang, et al. Quantitative assessment of cold atmospheric plasma anti - cancer efficacy in triple - negative breast cancers. *Plasma Processes and Polymers*. 15 May 2018.

2、Nat Chem Bio: 癌症免疫疗法新突破

身体的免疫系统是抵御疾病的有效武器，而免疫疗法则是目前治疗癌症和其他疾病的研究前沿。

最近，圣母大学的研究人员发现了与两种截然不同的肽抗原与一种 T 细胞受体 (TCR) 发生反应的具体特征，这为优化分子结构以开发免疫疗法提供了新的线索。相关结果发表在最近一期的《Nature Chemical Biology》杂志上。

“我们发现 T 细胞受体可能比我们之前设想的更具交叉反应性”主要作者 Timothy Riley 说，他是 Baker 的前研究生助理，现在是创业公司 Structured Immunity 的联合创始人、科学官和负责人，这家公司通过 Notre Dame 的 IDEA 中心孵化，旨在降低早期免疫治疗的风险。

T 细胞是白细胞的一种亚型，负责感知机体处于健康状态还是受到了感染，但他们经常忽视体内癌细胞的存在。在 T 细胞免疫疗法中，通过给癌细胞增加能够被机体免疫系统识别的受体分子，进而使得 T 细胞寻找并破坏特定的细胞。虽然这种治疗手段在某些情况下是有效的，但它往往会对健康细胞造成影响。因此，研究人员希望通过预测反应性并尽可能地降低非特异性反应。

在这一研究中，作者发现一种叫做 DMF5 的 TCR 分子能够与多种不同类型的肽段结合，两种不同的肽抗原在与 DMF5 结合之后，刺激受体和诱导免疫应答方面具有同样的效果。“只要结合发生，它的工作方式并不重要。”作者说到。

总之，虽然此前研究已经了解到 TCR 可以攻击健康细胞的事实，但这一研究充分解释了其中的原因。

原文出处: Timothy P. Riley, Lance M. Hellman, Marvin H. Gee, et al. T cell receptor cross-reactivity expanded by dramatic peptide - MHC adaptability. *Nature Chemical Biology*, 2018; 14 (10): 934 DOI: 10.1038/s41589-018-0130-4

3、Science: 重磅！鉴定出一种导致休眠的癌细胞重新唤醒和转移的新途径

在一项新的研究中，来自美国冷泉港实验室 (CSHL) 的研究人员确定了缓解中的癌症反弹回来的途径之一。这些知识促进了一种旨在阻止癌症复发和转移的新型治疗理念。即

使在成功的癌症治疗之后，之前从原始肿瘤中脱离下来的休眠的非分裂癌细胞可能仍然存在于身体的其他地方。如果被唤醒，这些癌细胞能够增殖并生长成转移性肿瘤。这些研究肺转移的研究人员如今鉴定出伴随着炎症的能够唤醒休眠的癌细胞的信号。相关研究结果发表在 2018 年 9 月 28 日的 *Science* 期刊上，论文标题为“Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice”。

炎症是否能够直接导致癌症复发，如果确实如此的话，人们仍然不清楚它是如何导致的。在这项新的研究中，这些研究人员证实持续的肺部炎症，包括由烟草烟雾暴露引起的炎症，能够唤醒已扩散到肺部的休眠的乳腺癌细胞和前列腺癌细胞并让它们开始发生分裂。这些癌细胞如今能够在肺部中形成转移性肿瘤。对大多数常见的癌症而言，肿瘤转移导致大部分的癌症死亡病例。

重要的是，在冷泉港实验室副教授 Mikala Egeblad 的领导下，这些研究人员也发现了一种阻断这些让休眠的癌细胞唤醒的信号的方法，这一概念可能能够预防癌症复发或减轻它的复发率。

Egeblad 及其团队证实通过将小鼠暴露于烟草烟雾中或一种被称为内毒素的细菌成分引起的持续性肺部炎症诱发常见的被称作中性粒细胞的白细胞以一种特殊的方式唤醒附近的休眠的癌细胞。

我们通常依靠杀死细菌和酵母等入侵者的中性粒细胞有几种方法来消灭这些入侵者。一种方法是将其 DNA 排出细胞膜外面的空间。这种被排出的 DNA 装饰着毒性的酶，并形成一种薄薄的被称作中性粒细胞胞外陷阱（neutrophil extracellular trap, NET）的网状陷阱，从而能够杀死病原体。

这项新的研究表明持续性的肺部炎症导致休眠的癌细胞周围的区域形成 NET。NET 中的两种酶---中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase, NE）和基质金属蛋白酶 9（matrix metalloproteinase 9, MMP9）---与组织中的一种被称为层粘连蛋白（laminin）的蛋白相互作用。先是 NE，随后是 MMP9 依次地切割层粘连蛋白。这改变了这种蛋白的形状，从而暴露出一种被称为表位（epitope）的新表面。

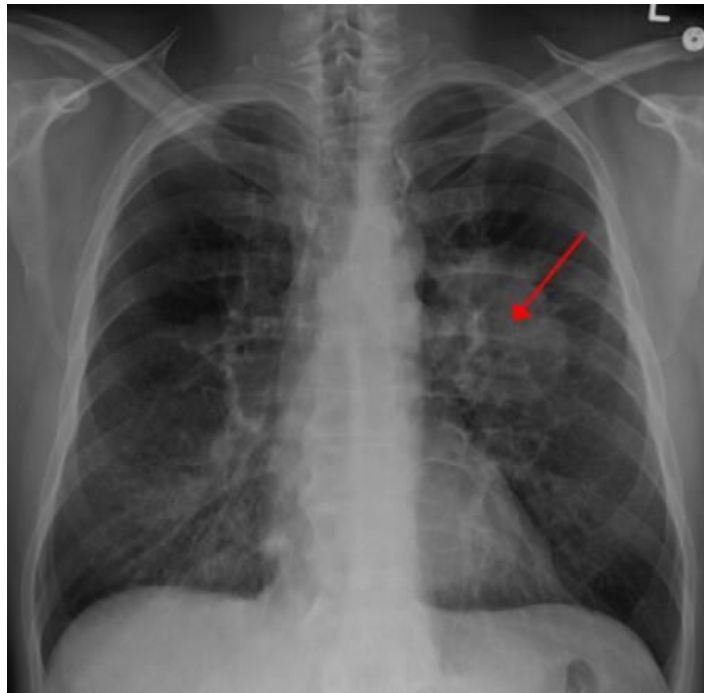
当被附近的休眠的癌细胞识别时，这种表位触发唤醒这些癌细胞的信号产生。Egeblad 说，“这些休眠的癌细胞识别层粘连蛋白的新形状，它们说，‘我们应当再次开始生长’。”

Egeblad 团队构建出一种抗体来阻断这种在层粘连蛋白上暴露出来的表位。在小鼠中，这阻止了附近的休眠癌细胞重新唤醒。已开始优化这种抗体并将它与其他干扰 NET 的方法进行比较。他们希望最终在人体中开展临床试验。

原文出处：Jean Albrengues¹, Mario A. Shields¹, David Ng et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*, 28 Sep 2018, 361(6409): eaao4227, doi: 10.1126/science.aao4227.

4、MCP：科学家鉴别出治疗非小细胞肺癌的新型药物组合

近日，一项刊登在国际杂志 *Molecular & Cellular Proteomics* 上的研究报告中，来自 Moffitt 癌症研究中心的科学家们通过研究利用一种新技术鉴别出了治疗非小细胞肺癌（NSCLC）的新型药物组合。



图片来源：en.wikipedia.org

肺癌是诱发男性和女性因癌症死亡的主要原因，大约 85% 的肺癌患者都是非小细胞肺癌，对于少数患者而言，靶向作用特殊遗传突变的疗法能够有效治疗这类癌症，但对于大多数非小细胞肺癌患者而言，靶向疗法似乎治疗效果有限，而且很多患者还会对疗法产生耐受性，因此研究人员就需要寻找其它治疗策略。

这项研究中，研究人员利用一种新型的数据整合方法对蛋白质组进行大规模结合研究，在肺癌中鉴别出了一种未知的米哌妥林（midostaurin）机制，米哌妥林是一种被 FDA 批准用来治疗急性髓性白血病和系统性肥大细胞增多症的药物。

研究者 Uwe Rix 表示，这项研究中我们在非小细胞肺癌细胞中鉴别出了所有能与药物米哌妥林相互作用的蛋白质，随后我们利用数据分析技术检测了与这些蛋白质相关的通路，最后鉴别出了药物米哌妥林的三个靶点，分别为 TBK1，PDPK1 和 AURKA，这些靶点对于米哌妥林在肺癌细胞中发挥作用非常关键。相关研究结果或能帮助研究人员利用米哌妥林和 BI2536 设计出一种组合性疗法，BI2536 是一种用来治疗多种癌症的蛋白抑制剂，研究者指出，相比单一使用某一种药物而言，这种组合性疗法或能有效抑制非小细胞肺癌的生长。

最后研究者说道，这种组合性的蛋白质组方法对于阐明药物米哚妥林的作用机制非常重要，目前研究人员并未在基因水平上鉴别出发生突变的蛋白质，而且传统的基因筛选技术也可能会漏掉这些蛋白质，利用蛋白质通路分析结合功能性的蛋白质组学技术或能帮助研究人员鉴别出一些未知的药物靶点，这对于后期开发治疗多种类型癌症的新型疗法或许至关重要。

原文出处: Claudia Ctortecka, Vinayak Palve, Brent M Kuenzi, et al. Functional proteomics and deep network interrogation reveal a complex mechanism of action of midostaurin in lung cancer cells. *Molecular & Cellular Proteomics* (2018). DOI: 10.1074/mcp.RA118.000713

5、Blood: 肠道菌群产生的吲哚可通过 IFN1 限制移植物抗宿主病

导语:

肠道菌群所产生的吲哚代谢可通过 I 型 IFNs 限制与骨髓性放化疗和急性 GvHD 相关的肠道炎症和损伤。

中心点:

微生物产生或口服的吲哚可限制移植物抗宿主病，且不影响移植抗白血病效应。

吲哚通过 I 型干扰素信号保护和修复粘膜损伤。

摘要:

异基因骨髓移植 (allo-BMT) 受体的肠道菌群可调节移植物抗宿主病 (GvHD)，供体 T 细胞所引发的全身炎症状态可导致结肠炎 (决定 GvHD 严重程度的关键因素)。肠道菌群色氨酸代谢所产生的吲哚或吲哚衍生物可限制由不同应激源所引发的肠道炎症，因此，研究人员在 MHC 错配的 allo-BMT 小鼠模型中评估吲哚及吲哚衍生物抗 GvHD 的作用。通过对 allo-BMT 受体小鼠色氨酸酶阳性或阴性染色的大肠杆菌的定植来评估吲哚的效应，或者通过外源予以吲哚衍生物吲哚-3-羧基醛 (ICA) 来评估。

ICA 治疗可限制肠上皮损伤、减少经上皮的细菌移位，同时减少炎症细胞因子产生、减轻 GvHD 病理以及降低 GVHD 死亡率，而且不影响供体 T 细胞介导的移植物抗白血病 (GvL) 反应。ICA 治疗还可促进受体特异性耐受移植 T 细胞。转录谱和基因本体分析提示 ICA 治疗可上调与 I 型干扰素 (IFN1) 反应相关的基因，这些基因已被报道可抵抗放射诱导的肠损伤和减轻 GvHD 病理。因此，在缺乏 IFN1 信号的小鼠中，ICA 在放射暴露后的保护作用被消除。

总而言之，本研究提示肠道菌群所产生的吲哚代谢可通过 I 型 IFNs 限制与骨髓性放化疗和急性 GvHD 相关的肠道炎症和损伤，而且不影响抗肿瘤反应，或可为有 GvHD 风险的 BMT 患者提供新的治疗选择。

原文出处: Alyson Swimm, et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit Graft-versus-Host-Disease. Blood 2018: blood-2018-03-838193; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-838193>

6、Sci Rep: 华人学者发现抗癌新靶标, 死死控制脑胶质瘤命门!

来自弗吉尼亚理工-加利永研究所 (Virginia Tech Carilion Research Institute, VTCRI) 的研究人员表示一个涉及人体生物节律的基因也许是致命的脑胶质瘤的一个潜在治疗靶标。这项新发现于近日发表在《Scientific Reports》上, 题为“Casein Kinase 1 Epsilon Regulates Glioblastoma Cell Survival”, 该研究指出一个特殊基因可以很明显地维持肿瘤细胞生存, 尽管这个基因通常与生物节律有关。

“我们已经发现抑制这个基因也许可以抑制肿瘤干细胞自我更新并分化成为胶质瘤细胞的能力, 而肿瘤干细胞被认为是这类难治疗的癌症的特点之一。” Sheng 说道。“尽管在设计一种新疗法之前还需要更多的研究, 但是我们这项早期基础研究很有希望。”

Sheng 表示在手术、放疗和化疗后就算只有几百个胶质瘤干细胞还存活, 这种癌症就会再复发。但是在他们关于癌细胞和小鼠模型的实验中, 研究人员发现酪蛋白激酶 1 家族中的一个成员产生的酶被抑制后, 胶质瘤干细胞的增殖就会停止, 小鼠身上的肿瘤生长也会受到抑制。

研究人员还发现了证据表明这个酶负责调节胶质瘤干细胞自我更新的速度, 而不是控制分化。“抑制这个基因可以有效杀死胶质瘤干细胞。” Sheng 说道。Sheng 和他的同事还评估了两种商用的抑制酪蛋白激酶 1 的药物, 发现其中之一就有进一步研究成为脑胶质瘤干细胞抑制剂的潜力。

原文出处: doi:10.1038/s41598-018-31864-x

7、Cell: 突破! 科学家利用 CRISPR/Cas9 改造造血干细胞 促进 CAR-T 细胞疗法有效治疗急性髓性白血病

近日, 一篇刊登在国际著名杂志 Cell 上的研究报告中, 来自宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的科学家们通过研究开发出了一种方法, 能利用 CAR-T 细胞来治疗急性髓性白血病 (AML), 为了能治疗这种白血病, 目前研究人员会靶向作用健康细胞中表达的一种名为 CD33 的特殊蛋白, 也就意味着, 这种疗法并不能在不造成患者其它正常骨髓损伤的情况下成功攻击癌症, 而本文研究中研究者所开发的新方法则利用基因编辑工具 CRISPR/Cas9 来移除健康造血干细胞中的 CD33 分子, 从而攻击携带该分子的癌变细胞。

目前 CAR-T 疗法已经被 FDA 批准用来靶向作用表达 CD19 蛋白的细胞, 比如治疗急性淋巴细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤等, 然而对于 AML 而言, CAR-T 细胞疗法似乎并不是一种有效的治疗手段, 因为 AML 癌细胞并不会表达 CD19, 因此研究人员就需要寻找其

它潜在的作用靶点。一个非常有潜力的例子就是 CD33 蛋白，此前研究人员尝试靶向作用该蛋白，却发现也会损伤患者体内的健康细胞，而制造一种短时效应的 CAR-T 细胞或许就能防止健康细胞被损伤，这或许就能“击败”CAR-T 细胞疗法的最大优势，即能在体内循环，并且持续数年来保护患者疾病不复发。研究者 Saar I. Gill 博士说道，这种疗法似乎就是一种真正“活体药物”（live drug），我们都知道 CAR-T 细胞能在患者体内存活多年，关闭其功能似乎会弄巧成拙。

而本文研究中，研究人员就利用 CAR-T 细胞为基础做出了一项巨大革新，开发出了安全且有效靶向作用白细胞的新型疗法，而这一研究的关键点就在于利用新一代基因编辑工具（CRISPR/Cas9）来完成新型抗原特异性免疫疗法的开发。

由于“猎人细胞”（hunter cells）无法有效区分正常细胞和恶性细胞，因此研究人员就开发出了一种创新性方法来对正常干细胞进行遗传修饰，使其不再像白血病细胞一样，研究者利用 CRISPR/Cas9 工具移除了健康细胞的 CD33 分子，让他们不可思议的是，缺失 CD33 的健康干细胞同样能够发挥正常功能，这就使得 CD33 是白血病细胞的唯一标记了，而且 CAR-T 细胞疗法就能够轻松识别并且攻击癌细胞。

原文出处：10.1016/j.cell.2018.05.013

8、PLOS ONE：干细胞疗法可以治疗儿童脑癌

最近一系列突破性的进展可能会为治疗常见儿童脑癌更有效的方法。来自北卡罗来纳大学 Lineberger 综合癌症中心和 UNC Eshelman 药学院的科学家们对此报告了早期研究的结果，这些研究表明，从皮肤细胞诱导而来的干细胞可以追踪并释放药物破坏手术后隐藏的成神经管细胞瘤细胞。

此前，来自 UNC 的 Shawn Hingtgen 博士等人的临床前研究表明，他们可以将皮肤细胞转化为干细胞，而这种干细胞可以释放药物杀伤恶性脑肿瘤胶质母细胞瘤。在他们发表于《Plos One》杂志上的新研究中，这一方法又被证明对于杀伤成神经管细胞瘤并延长寿命具有显著效果。该研究是开展临床试验的必要步骤，并将确定该方法是否适用于儿童相关癌症的治疗。Hingtgen 说，这种方法在帮助更多儿童成神经管细胞瘤患者的同时有望降低治疗的副作用。

在这项研究中，研究人员将皮肤细胞重新编程为干细胞，然后对它们进行基因改造。当改造后的细胞暴露于另一种被称为“前药”的药物时，会对其他细胞产生毒性。实验结果表明，将携带药物的干细胞植入术后大脑中，能够使肿瘤的大小减少 15 倍，并使小鼠的中位生存期延长了 133%。

原文出处:10.1371/journal.pone.0198596

9、Nat Med: 如何更有针对性地使用癌症免疫疗法并提高其治疗成功率?

如今,越来越多的医生都通过刺激患者的免疫系统来帮其对抗癌症,日前,一项刊登在国际杂志 Nature Medicine 上的研究报告中,来自巴塞尔大学医学院的科学家们通过研究开发了一种新方法预测患者接受癌症疗法的成功率。

免疫疗法能够改变患者的免疫系统从而帮助其攻击癌细胞,要么摧毁癌细胞,要么阻止癌细胞生长,但这种疗法仅在一小部分患者身上有作用,这项研究中,研究人员阐明了如何更好地预测哪些患者会对疗法产生反应,哪些患者对疗法并没有反应。关键在一种名为 PD-1 的蛋白质,其位于人类免疫细胞表面,直到最近研究人员才发现,PD-1 或是癌细胞的致命弱点,因为癌细胞能够吸附该蛋白,从而保护其免于患者机体免疫系统的攻击,我们也可以认为,癌细胞穿上了一身迷彩服,而免疫疗法就能够阻断癌细胞的吸附位点,以便免疫细胞能够发现癌细胞并对其攻击。

这项研究中,研究人员发现,携带较多 PD-1 的免疫细胞能够最好地检测到肿瘤所在,此外,这些富含 PD-1 的细胞也能够分泌特殊的信号化学物质来吸引额外的免疫细胞帮助抵御癌症;因此这些患者或许对免疫疗法的反应较好。

原文出处:10.1038/s41591-018-0057-z

10、Cancer Res: 联合阻断 VEGF 和 PD-L1 或可增强肺癌治疗效果

小细胞肺癌是肺部肿瘤的重要组成部分,具有恶性程度高,倍增时间短,转移早而广泛等特点,虽然对化疗等方法敏感但极易发生耐药和复发,并且这种疾病常在发展到晚期才被诊断出来,导致病人的生存受到严重限制。在过去几十年里,对小细胞肺癌发生的分子机制研究较多,提示可能存在多种基因参与小细胞肺癌的发生。如何提高对小细胞肺癌的治疗效果成为困扰医生和科学家们的一个难题,最近来自德国的研究人员发现了一种联合靶向疗法能够达到提高治疗效果的目的。相关研究结果发表在国际学术期刊 Cancer Research 上。

在这项研究中,研究人员发现在一个小细胞肺癌的小鼠模型中,抗 VEGF 和抗 PD-L1 靶向药物联合使用比单独使用抗 PD-L1 和抗 VEGF 药物具有更好的效果。接受抗 PD-L1 药物单独治疗的小鼠在治疗后三周出现复发,这些小鼠还伴随着肿瘤相关 PD-1/TIM-3 双阳性 T 细胞疲劳的表型。因阻断 PD-L1 而出现的 T 细胞疲劳表型在给予抗 VEGF 靶向治疗后得到减弱。



研究人员进一步证实对抗 PD-L1 治疗产生适应性抵抗的小细胞肺癌病人的 PBMC 细胞中存在类似的 TIM-3 阳性 T 细胞表型。研究人员还从机制上进行研究,发现 VEGF-A 能够增强 T 细胞上抑制性受体 TIM-3 的共表达,表明在对小细胞肺癌病人进行抗 PD-1 靶向治疗过程中 VEGF 发挥了免疫抑制作用。

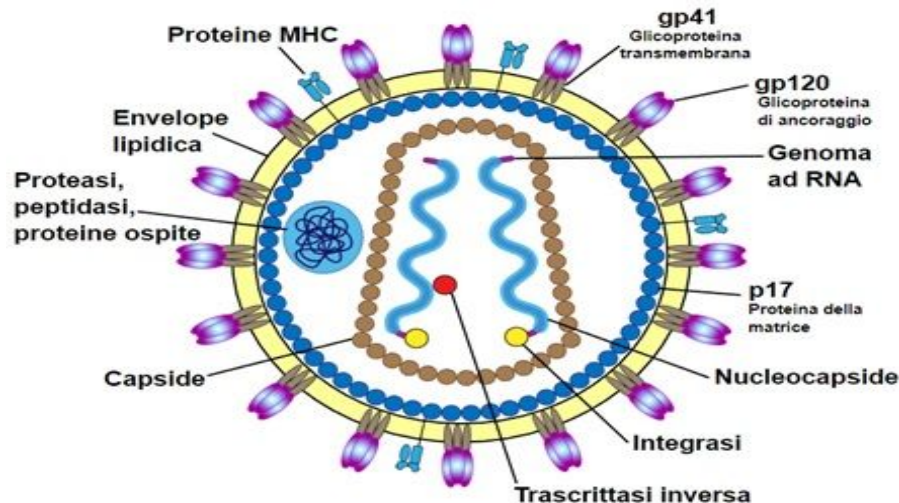
原文出处:10.1158/0008-5472.CAN-17-2176

11、Nature: 重大进展! 组合使用 TLR7 激动剂和广泛中和抗体可杀死潜伏的 HIV 病毒库

鉴于全球有超过 3500 万人感染上 HIV 病毒和每年有近 200 万新增 HIV 感染病例,这种病毒仍然是一种主要的全球流行病。现有的抗逆转录病毒药物 (ART) 不能治愈 HIV 感染,这是因为这种病毒能够进入休眠状态,一直潜伏地存在于免疫细胞中。这些被感染的免疫细胞 (称为潜伏病毒库) ——尽管采用 ART 药物治疗, HIV 仍然保持潜伏状态——能够随时再次活跃起来。

美国贝斯以色列女执事医疗中心病毒学与疫苗研究中心主任 Dan H. Barouch 博士说,“这种潜伏病毒库是开发治愈 HIV-1 感染的关键障碍。有一种假设认为激活这些潜伏的病毒库细胞可能让它们更容易遭受破坏。”

在一项新的研究中, Barouch 及其同事们证实组合使用旨在靶向 HIV 的广泛中和抗体 (bNAb) 和刺激先天免疫系统的 Toll 样受体 7 (TLR7) 激动剂能够延缓 HIV 在停止服用 ART 药物的猴子体内反弹。这些发现提示着这种双管齐下的方法代表着一种潜在的靶向这种病毒库的策略。相关研究结果于 2018 年 10 月 3 日在线发表在 Nature 期刊上, 论文标题为 “Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys”。



图片来自 atropos235/Wikipedia。

Barouch 及其同事们研究了感染 HIV 样病毒(HIV-like virus, 即 SHIV)的 44 只恒河猴, 并在感染一周后开始用 ART 药物治疗两年半。在 96 周后, 将这些恒河猴分成四组。一组, 即对照组, 未接受任何进一步的研究性治疗。另外的两组仅给予 TLR7 激动剂或仅给予 bNAbs 抗体。第四组同时给予 TLR7 激动剂和 bNAbs 抗体。所有恒河猴都继续接受 ART 药物治疗, 直至第 130 周停止这种治疗, 在这时, 这些研究人员开始监测这些恒河猴的血液中是否有 SHIV 病毒反弹的迹象。

正如预期的那样, 在对照组中, 所有的恒河猴都快速地发生 SHIV 病毒反弹并且它们具有比较高的病毒载量峰值, 而在仅给予这种 TLR7 激动剂的恒河猴中, 几乎所有的恒河猴也是如此。但是在接受这种联合治疗的恒河猴中, 11 只恒河猴中的 5 只在 6 个月内没有发生 SHIV 病毒反弹。此外, 另外 6 只发生 SHIV 病毒反弹的恒河猴显示出比对照组中的恒河猴更低的病毒载量峰值。仅给予 bNAbs 抗体的恒河猴表现出可检测到的 SHIV 病毒反弹, 不过这种病毒反弹有所延迟。

Barouch 说, “bNAbs 抗体和 TLR7 激动剂的联合使用导致了对被 SHIV 感染的免疫细胞的最佳杀灭。总之, 我们的数据显示了这种联合治疗刺激先天免疫系统并让被感染的细胞更容易清除的一种机制。这项研究对一种潜在地靶向这种病毒库的策略进行了初步的概念验证。”

原文出处: Erica N. Borducchi, Jinyan Liu, Joseph P. Nkolola et al. Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature*, Published Online: 03 October 2018, doi:10.1038/s41586-018-0600-6.

12、Nature: 重磅! 仅利用抗 PD-1 疗法就能有效治疗罕见类型的黑色素瘤

促纤维增生性黑色素瘤 (Desmoplastic Melanoma) 是日光照射地区人群中最常见的一种罕见的亚型黑色素瘤, 这类黑色素瘤通常很难治疗, 因为肿瘤会对化疗产生耐受性, 而

且其还缺少一些常见的可靶向作用的突变，而这类突变在其它类型的黑色素瘤中比较常见。近日，一项刊登在国际杂志 *Nature* 上的研究报告中，来自莫非特癌症研究中心（Moffitt Cancer Center）的研究人员通过研究发现，促纤维增生性黑色素瘤患者或许会对免疫激活的抗 PD-1/PD-L1 疗法表现更为敏感。

此前研究人员认为，促纤维增生性黑色素瘤的组织架构或能降低免疫细胞浸润到肿瘤区域的能力，并且限制免疫激活药物的作用效果；然而基于一些正面性的研究结果报道，研究者 Zeynep Eroglu 等人就假设，促纤维增生性黑色素瘤患者会不会比之前认为的对抗 PD-1/PD-L1 疗法变得反应性更强呢？

为了验证这种假设，研究人员对此前 60 名利用 PD-1 或 PD-L1 作为靶点进行治疗的恶性/转移性促纤维增生性黑色素瘤患者进行分析研究，他们发现，其中 42 名患者对抗 PD-1/PD-L1 疗法产生了明显的反应，大约一半的患者出现了完全反应，即患者机体的肿瘤开始完全消失了，而且其余患者也出现了部分反应，其机体中肿瘤发生了明显缩小。在开始治疗后 74% 的患者的存活时间会超过两年，而能达到 70% 的反应率也是迄今为止抗 PD-1/PD-L1 疗法所能达到的最高反应率，这种反应率甚至高于其它类型黑色素瘤患者的治疗反应率（大约 35% 至 40% 不等）。

后研究人员还想通过研究确定为何这些促纤维增生性黑色素瘤患者会因靶向作用 PD-1 或 PD-L1 的药物而获益，首先他们发现，促纤维增生性黑色素瘤患者机体中 DNA 的突变水平较高，而且这些突变和日光照射有发的 DNA 损伤高度相关；NF-1 突变就是一种最常见的遗传驱动事件；同时研究者还发现，这些黑色素瘤患者机体中会预先存在特殊的免疫细胞和蛋白质来产生抵御癌细胞的免疫反应，他们对比了促纤维增生性黑色素瘤患者和非促纤维增生性黑色素瘤患者的组织活检特性，结果发现，促纤维增生性黑色素瘤患者机体肿瘤细胞中含有较高水平的 PD-L1 蛋白，同时患者机体中还含有较高水平的 CD8 T 细胞，这些细胞对于免疫激活药物作用的有效发挥非常重要。

原文出处:[10.1038/nature25187](https://doi.org/10.1038/nature25187)

科研动态

写 SCI 时的英文表述，不可忽视的一些细节！

注：本文内容部分整理自 Elsevier 官网上发布的一篇文章《Writing the first draft of your science paper — some dos and don'ts》，作者是资深编辑 Angel Borja 博士。我们一起来看看他对论文中的英语表述有何建议。

写一篇清楚、客观、准确、简洁的文章，并且将其打造成一篇逻辑性强、可读性强的文章并不是一件容易的事情。尤其对于英语不是母语的人来说，语言可能更是一个绊脚石、拦路虎：如果审稿人因为你的语言而无法理解你论文中的学术内容，文章被接受的可能性就会大大降低，因为你不能让你的读者去猜你想表达的是什么意思。

一个期刊编辑曾经抱怨道：

(This) paper fell well below my threshold. I refuse to spend time trying to understand what the author is trying to say. Besides, I really want to send a message that they can't submit garbage to us and expect us to fix it. My rule of thumb is that if there are more than 6 grammatical errors in the abstract, then I don't waste my time carefully reading the rest.

“这篇文章远远低于我对于文章质量要求的阈值，我拒绝花时间去理解文章作者想说的话。而且，我真的想给文章作者发一个信息告诉他们：你们不能把一篇“垃圾”投稿给我们，然后指望着我们去修复它。我的经验是，如果摘要里有 6 个以上的语法错误，我就不会浪费时间去读文章。”

在阅读上面一段的文字的时候，你读的是英文还是中文？相信很多人看到有中文翻译以后，就自动跳过了上面的英文内容。要知道，想要提高英文输出水平，重要的是有足够的英文输入：或许你无法在国外学习，但可以尽量多地用英文阅读和记录你的工作。例如，你可以每天用英文记录你的学术进展、最新成果，也尽可能多读原版英文文章，而不是把他们放到 Google 翻译里翻译后再读。

在这里，和大家分享一些论文中常见的英语表述问题：

1. 避免过长的句子

短小、直接的句子通常是更好的。过长的句子并不能让文章更加专业、学术，反而会令读者困惑。据说，我们每看一句话会呼吸一次，太长的句子会令读者喘不过气来。当下，学术写作中平均的句子长度是大约 12 至 17 个单词。因此，我们需要始终保持简洁，避免在一句话中说太多的事情。

很多年前，我在一篇文章中写了如下的话：

... Conversely, applying M-AMBI the explained variability reaches until 43.4%, for linear regression, and 53.8% for logarithmic regression, and the highest explained variability was found in high and low mesohaline and polyhaline areas (53-63%), whilst the lowest explained variability was in the oligohaline area (6%), being the mismatch in the comparison of both methods in terms of degraded-undegraded equivalences was of 16.4% of the cases in M-AMBI, and 12.7% in B-IBI, with a high spatial level of agreement.

在这句话中,我使用了 78 个单词,并且用连接词 and, whilst 和 being 将 3 个语意群连了起来。很可能连母语是英语的人都很难理解这句话。在审稿人指出这个问题并且建议我使用更短的语句后,我做了如下的修改:

... Conversely, applying M-AMBI the explained variability reaches until 43.4%, for linear regression, and 53.8% for logarithmic regression. The highest explained variability was found in high and low mesohaline and polyhaline areas (53-63%). In turn, the lowest explained variability was in the oligohaline area (6%). The mismatch in the comparison of both methods in terms of degraded-undegraded equivalences was of 16.4% of the cases in M-AMBI, and 12.7% in B-IBI, with a high spatial level of agreement.

那么,如何能够避免使用长句子呢?

1) 使用主动语态。例如,可将 "It has been found that there had been many ..." 改成 "Researchers found that many ...".

2) 避免使用过多的不必要的连接词,例如 "because...", "so...", "Although...", "but...", "considering ...", "it is ...".

例如,避免这样的语句: "The highest explained variability was found in high and low mesohaline and polyhaline areas (53-63%), because of the high concentration of organic matter, although it was ..."

更好的说法是: "The highest explained variability was found in high and low mesohaline and polyhaline areas (53-63%). This is related to the high concentration of organic matter. Although it was..."

3) 避免使用过多的从句,例如 "It has already been found that when salinity increases to the mouth of an estuary there would be higher benthic richness, which can result also in higher diversity, while in low salinity areas benthic richness tends to be low ..."

4) 避免将不尽相同的事情用 "and" 连接到一个句子中,例如 "This research investigates the grain size of sediments in coastal areas and discusses the grain size and the coastal sedimentation based on grain size ..."

2. 避免一些冗余文字

1) 避免过度使用连接词或短语,例如 "However, " "In addition, " "Moreover."。尽量别用太多这些词。

2) 避免使用没有意义的短语。不要再写 'and references therein.', 因为读者都知道去看参考文献来获取更多的信息, 不需要你特别指出来; 删掉 "In present paper." 这样的词, 因为大家知道你在说本文, 而不是在说另外一篇文章。

3) 避免同义重复的单词。例如 "schematic diagram, " "research work, " 等等。因为 schematic 通常就是一个 diagram, 而 research 通常就是 work。更好的方法是单独使用这些词 "this scheme, " "that diagram, " "the research was ...", " "the work done was ..."

3. 其他的一些注意事项

1) 不及物动词不应该使用被动语态。你不应该说 "are happened" 或者 "was went."

2) 正确使用第三人称单数。不应该说 "the concentrations shows that ...", 而应是 "the concentrations show that ..."

3) 注意逻辑主语问题, 避免句首的短语与后面句子的逻辑关系错误。例如, "To improve the results, the experiment was done again." 这句话就是错误的, 因为 The experiment 不能 improve the result itself。正确的说法应该是 "To improve the results, we did the experiment again."

4) 注意不要使用口语中的略缩语, 例如 "it's, " "weren't, " "hasn't."。改成 it was, were not, has not.

5) 不要用数字作为句子的开头。例如, 可以将 "5 mg of sediment were analysed ..." 改成 "Sediment (5 mg) was analysed ..."

6) 一位数的数字应该拼写出来, 两位数及以下的数字应该写作数字形式。例如, 我们可以写 "four samples" 或者 "25 samples"。在一个有很多数字的句子中, 如果至少有一个数是两位数或者以上, 则所有数字都应该写成数字形式。例如, Of the 21 samples, 1 was muddy, 6 gravel, and 14 sandy.

总之, 文章作者应该尽自己所能, 去保证文章中学术内容的准确性。在完成初稿以后, 考虑更改、重写一些部分, 以提升语言的质量。当然, 也可以在投稿前找一个有经验的作者、或者第一语言是英语的人检查文章、进行语言上的修改。现在, 许多杂志、出版商都有英语的润色服务, 也不妨是一种选择。

临床动态

1、NAR：抗生素环丙沙星或会对细胞线粒体基因组产生显著影响

近日，一项刊登在国际杂志 *Nucleic Acids Research* 上的研究报告中，来自东芬兰大学的研究人员通过研究发现，抗生素环丙沙星或对细胞中线粒体基因组有着显著的影响。抗生素通过抵御机体细菌或真菌的感染挽救了很多人的生命，但如今科学家们发现了抗生素或许也存在一些副作用，与大多数药物一样，许多抗生素也会对机体的新陈代谢产生不良影响，甚至会让患者或多或少出现一些严重症状。



图片来源：UEF/RAIJA TÖRRÖNEN

环丙沙星是一种氟喹诺酮类抗生素，氟喹诺酮类抗生素通常是广谱类抗生素，其常用于呼吸道、尿道和耳部感染，虽然这类药物的耐受性较好，但一些服用氟喹诺酮类抗生素的患者仍然会出现严重的健康问题，比如肌腱断裂、永久性的神经损伤或抑郁症等，其背后的原因目前研究人员并不清楚。

这项研究中，研究人员调查了抗生素环丙沙星对细胞中线粒体的影响效应，线粒体是一种重要的细胞器，其主要负责产生机体所需的能量；线粒体拥有小型环状基因组，而该基因组的功能需要拓扑异构酶来维持，拓扑异构酶能够调节 DNA 的拓扑结构，比如其能通过切割和重新连接 DNA 序列从而解开基因组结点和过度缠绕。而环丙沙星能够抑制拓扑异构酶的促旋酶，从而诱发细胞死亡，同时其也会抑制宿主自身细胞的 2 型拓扑异构酶的功能。

研究者 Steffi Goffart 说道，我们注意到，2 型拓扑异构酶对于线粒体基因组的复制尤为重要，因为其能够通过移除一些正向的扭曲来调节线粒体小型 DNA 分子的缠绕过程。而环丙沙星能够通过改变线粒体 DNA 的拓扑结构来阻断线粒体基因组的维持和转录功能，从而损伤线粒体的能量产生，阻断细胞生长和分化；对线粒体 DNA 所造成的剧烈影响似乎就会

造成患者所经历的严重副作用，因此研究人员提醒患者在使用诸如环丙沙星等氟喹诺酮类抗生素进行治疗时一定需要谨慎。

原文出处：Hangas A, Aasumets K, Kekäläinen NJ, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2. *Nucleic Acids Res.* 2018 Aug 31. doi: 10.1093/nar/gky793

2、2 款 CAR-T 细胞疗法 Kymriah 和 Yescarta 在欧盟即将上市

美国制药巨头吉利德（Gilead）CAR-T 细胞疗法 Yescarta（axicabtagene ciloleucel，前称 KTE-C19）近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）已发布积极意见，推荐批准 Yescarta，用于既往已接受 2 种或 2 种以上系统疗法的复发性或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）和原发纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）成人患者的治疗。

现在，CHMP 的意见将被递交给欧盟委员会，后者在做出最终审查决定时常都会采纳 CHMP 的建议。这意味着，Yescarta 极有可能在未来 2-3 个月做出获得批准，造福欧洲的 DLBCL 和 PMBCL 患者。之前，EMA 已授予 Yescarta 优先药物资格（PRIME）。

吉利德肿瘤学治疗执行副总裁 Alessandro Riva 表示，此次 CHMP 的积极意见对于欧洲的 DLBCL 和 PMBCL 患者而言是一个重要的里程碑。该意见使 Yescarta 进一步接近那些目前很少或没有治疗选择的成人患者群体。我们期待着 Yescarta 能尽快上市，为患者带来这种创新性的疗法。

CHMP 支持批准 Yescarta，是基于在难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤（NHL）成人患者中开展的单臂临床研究 ZUMA-1 的数据。该研究中，接受单次输注 Yescarta 治疗后，72%（n=73/101）的患者实现了缓解，其中 52%（n=52/101）实现了完全缓解（中位随访 15.1 个月，由独立审查委员会评估）。该研究中报告的 3 级或更高级别的不良事件包括但不限于细胞因子释放综合征（CRS）、神经系统事件及血小板减少症。

原文出处：European CHMP Adopts Positive Opinion for Yescarta? (axicabtagene ciloleucel) for the Treatment of Relapsed or Refractory DLBCL and PMBCL, After Two or More Lines of Systemic Therapy

3、欧洲首个治疗 CAR-T 细胞因子释放综合征（CRS）的药物 RoActemra 即将上市

瑞士制药巨头罗氏（Roche）抗炎药 RoActemra（欧洲以外名为 Actemra，tocilizumab，托珠单抗）近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧洲药品管理局（EMA）人用医药产品委员会（CHMP）已发布积极意见，推荐批准 RoActemra 用于 2 岁及以上儿科及成人患者，治疗细胞因子释放综合征（CRS）。CRS 是一种严重且危及生命的疾病，由过度活跃的免疫反应引起，是嵌合抗原受体（CAR）T 细胞疗法治疗某些血液肿瘤产生的一种副作用。

现在, CHMP 的意见将被递交给欧盟委员会, 后者在做出最终审查决定时通常都会采纳 CHMP 的建议。这意味着, RoActemra 极有可能在未来 2-3 个月做出获得批准。

如果获批, RoActemra 将成为欧洲首个治疗由 CAR-T 细胞诱导 CRS 的药物。在美国市场, FDA 已于 2017 年 8 月批准 Actemra 治疗 CAR-T 细胞诱导的 CRS。

CHMP 的积极意见是基于对 KITE 制药和诺华的临床试验数据的回顾性分析, 在这些试验中, RoActemra 被用于治疗 CAR-T 细胞疗法诱导的 CRS。研究人群包括 51 例接受 RoActemra (联用或不联用高剂量皮质类固醇) 治疗严重或危及生命的 CRS 的儿科和成人患者。数据显示, 39 例患者 (76.5%, 95%CI:62.5-87.2%) 获得了缓解。另一项研究包括了一个独立的队列, 其中 15 例患者接受 RoActemra 治疗了 CAR-T 细胞诱导的 CRS (53% 的患者实现缓解)。

原文出处: Roche's RoActemra gains positive CHMP opinion for CAR T-cell-induced cytokine release syndrome

4、Cellestis 公司第 3 款通用型 CAR-T 疗法 UCART22 获美国 FDA 批准进入人体临床

Cellestis 是一家临床阶段的法国生物制药公司, 专注开发基于基因编辑的同种异体 CAR-T 细胞 (UCART) 免疫疗法。近日, 该公司宣布, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准通用型 CAR-T 疗法 UCART22 的新药临床试验申请 (IND), 这是该公司第 2 个拥有完全控制权的 TALEN 基因编辑候选产品, 开发用于复发性或难治性 CD22 阳性 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (CD22+ B-ALL) 成人患者的治疗。

UCART22 也是 Cellestis 公司继 UCART19 和 UCART123 之后第 3 个获得 FDA 批准在美国开展临床试验的同种异体、通用型 (off-the-shelf)、基因编辑 CAR-T 细胞候选产品。该公司已计划在 2018 年下半年启动 UCART22 的 I 期临床研究, 该研究是一项开放标签剂量递增和剂量扩展研究, 在复发性或难治性 CD22 阳性 B-ALL 患者中开展, 旨在评估 UCART22 的安全性、扩增性能、持久性及临床活性。

给药的剂量水平 1 为每公斤体重输注 1×10^5 的 5 次方 UCART22 细胞, 剂量水平 2 和 3 分别在 1×10^6 的 6 次方和 5×10^6 的 6 次方。研究将由德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心白血病科主任 Hagop Kantarjian 教授领导。

UCART22 是一种表达抗 CD22 嵌合抗原受体的异基因工程 T 细胞, 是 Cellestis 公司利用其拥有自主知识产权的 TALEN 技术研发的、通过专有的同种异体方法 (allogeneic) 对 T 细胞进行编辑、靶向 CD22 抗原。与 CD19 相似, CD22 也是一种细胞表面抗原, 表达于前体 B 细胞至成熟 B 细胞各个发育阶段的 B 细胞表面。CD22 表达发生在超过 90% 的 B-ALL 患者中。

原文出处: Cellestis' 3rd TALEN®-based Gene-Edited Allogeneic CAR T-Cell Product Candidate Entering Clinical Development