

# CAR-T 疗法让患者重燃希望

**本报讯** 近日，工程免疫细胞使 15 名自身免疫性疾病患者重获新生，不再出现新的症状或接受新的治疗，这一结果让人们重燃希望。这种被称为 CAR-T 的细胞疗法，有朝一日可能用于治疗多种自身免疫性疾病。

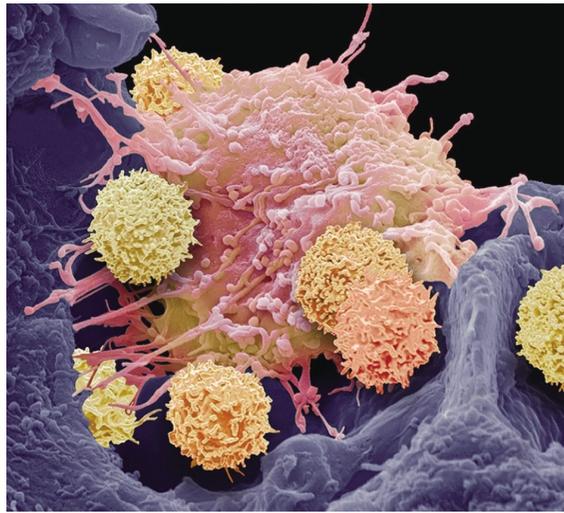
根据近日美国血液学会会议发布的数据，所有 15 名参与者都在接受治疗痊愈或几乎无病。其中第一批参与者是在两年多前接受治疗的。

美国宾夕法尼亚大学肿瘤学家 Marco Ruella 说，这些成功虽然只是初步的，但已经令人震惊。“我们都很兴奋，这种方法有很大潜力。”

CAR-T 疗法利用了名为 T 细胞的免疫参与者。T 细胞从接受治疗的患者体内取出，经过基因工程改造后产生一种名为嵌合抗原受体 (CAR) 的蛋白质，然后被重新导入患者体内。

在许多治疗方法中，T 细胞被专门设计用于识别由免疫细胞 B 细胞产生的一种蛋白质。当重新导入后，CAR-T 细胞将靶向破坏 B 细胞，这是治疗由异常 B 细胞引发的癌症的一个有用疗法。

B 细胞还通过产生攻击健康组织的抗体驱动一些自身免疫性疾病。2019 年，研究人员发现，识别 B 细胞的 CAR-T 细胞减轻了患有类似狼疮的小鼠的症状，狼疮是一种影响多种器官的自身免疫性疾病。



T 细胞（较小的细胞）可被改造用于识别癌细胞及其他免疫细胞。

图片来源：Steve Gschmeissner

大约在同一时间，德国埃尔朗根-纽伦堡大学附属医院的研究人员正在建立自己的 CAR-T 中心，以供癌症治疗使用。在该中心的一次会议上，一位风湿病学家向癌症专家征求一位患者的治疗意见。后者患有系统性红斑狼疮，几个器官正在衰竭。医生估计她活不了多久，但这位女患者却坚持要医生尝试一些新疗法。

研究人员考虑过在小鼠身上进行研究，但不愿进行人体试验。CAR-T 疗法可能产生严重副作用，受试者必须先接受密集化疗，以杀死许多现有的免疫细胞。

“一开始我们很害怕。”团队成员之一、埃尔朗根-纽伦堡大学肿瘤学家 Fabian Müller 在美国血液学会会议上介绍这项工作时说，但这位女患者坚持要尝试新疗法。

Müller 报告说，第一位受试者以

及随后的其他受试者经历了相对较小的不良反应，研究人员最终还使用这种方法治疗了另外两种自身免疫性疾病——系统性硬化症和特发性炎症肌病。

成功还在继续。其他研究团队也采用了这种方法，并报告了类似结果。12 月初，另一个团队将第四种自身免疫性疾病——重症肌无力加入了成功名单。

研究人员不知道最终名单会有多长。“我们才刚刚开始。”美国马萨诸塞州总医院设计 CAR-T 抗癌疗法的 Marcela Maus 说，“现在可以做的事情太多了，这在 10 年前是不可想象的。”

不过，Ruella 警告说，在现阶段，尚不清楚这种成功在多大程度上归功于 CAR-T 疗法，而不是杀死许多参与者先前存在的免疫细胞的化疗，因为这种化疗可能有助于清除异常 B 细胞。

（文乐乐）

## 研究揭示患者来源类器官药物反应的基质调节机制

**本报讯** 英国伦敦大学学院癌症研究所 Christopher J. Tape 和美国耶鲁大学 Smita Krishnaswamy 合作，基于网格树分析揭示了患者来源类器官 (PDO) 药物反应的基质调节机制。相关研究近日在线发表于《细胞》。

据介绍，PDO 可以对个性化的治疗反应进行建模；然而，目前的筛选技术无法揭示药物反应机制或肿瘤微环境细胞如何改变治疗性能。

为了解决这一问题，研究人员开

发了一种高度复用的质谱细胞仪平台，以单细胞分辨率测量 >2500 例癌症 (CRC) PDO 和癌症相关成纤维细胞 (CAF) 的翻译后修饰 (PTM) 信号传导、DNA 损伤、细胞周期活性和细胞凋亡，以响应临床治疗。为了在数千个单细胞数据集中比较患者和微环境特异性药物反应，研究人员开发了“网格”——一种高度可扩展的、基于树的治疗效果分析方法。Trellis 单细胞筛选显示，靶向细胞周期阻断和 DNA 损伤

药物效应很常见，即使在化学难治性 PDO 中也是如此。然而，药物诱导的细胞凋亡是罕见的，且有患者特异性，与癌症细胞 PTM 信号一致。

研究人员发现 CAF 可以调节 PDO 的可塑性，将增生性结肠干细胞 (proCSC) 转变为缓慢循环的结肠干细胞再生 (revCSC)，以保护癌症细胞免受化疗。

（柯讯）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.005>

**本报讯** 压力会让人们经常在夜间醒来，而在小鼠体内发现的大脑通路或许可以解释其中的原因。如果人类也存在类似途径，可能会找到提高睡眠质量的新方法。相关研究近日发表于《当代生物学》。

虽然从睡眠中短暂醒来是正常的，但压力会增加这种觉醒。这些瞬间的觉醒非常短暂，持续时间不到 20 秒，以至于人们很少记得。然而，这种觉醒却与一系列问题有关，包括白天疲劳、认知能力受损和情绪不佳。

为了解压力为什么会使睡眠碎片化，美国宾夕法尼亚大学的 Shinjae Chung 和同事分析了熟睡小鼠的大脑活动。首先，他们记录了 21 只小鼠睡眠时下丘脑视前区神经元的活动，这是一个对调节睡眠至关重要的脑区。他们发现，在短暂的苏醒过程中，该区域唯一活跃的神经元是那些含有囊泡谷氨酸转运体 2 (VGLUT2) 蛋白质的神经元。

随后，研究人员将这些小鼠与具有攻击性的小鼠关在一起，以提高它们的压力水平。之后，研究人员发现这些小鼠体内的神经元活动增加了，这与小鼠更频繁地醒来相对应。

最后，研究人员利用光遗传学技术抑制了 13 只受到压力的小鼠体内的 VGLUT2 神经元。与没有关闭神经元的 14 只小鼠相比，它们的短暂觉醒平均减少了 1/3。

这些发现表明，压力会激活下丘脑视前区的 VGLUT2 神经元，从而扰乱睡眠。

美国约翰斯·霍普金斯大学的 Alban Latremoliere 说：“尽管人类的睡眠与小鼠这样的啮齿动物略有不同，但在更深层次上，我们有一些共同的特性，短暂觉醒就是其中之一。”他说，了解这些短暂觉醒发生的原因，尤其是对压力的反应，可以帮助我们提高睡眠质量。

然而，由于这项研究只评估了社会压力，因此还不清楚其他压力事件是否也会影响这一途径。此外，灭活这些神经元是否会产生负面影响也有待观察。（王兆昱）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.11.035>

## 研究发现白天压力大晚上睡不好的原因