

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.018

· 综述 ·

CD19 与 B 细胞恶性肿瘤的免疫治疗

CD19 and immunotherapy of B-cell lineage malignancies

刘亚丹, 伍玥 综述; 韩双印 审阅 (郑州大学人民医院 中心实验室 河南 郑州 450003)

[摘要] CD19 是正常和恶性 B 淋巴细胞特异性表面蛋白, 在 B 细胞的发育、增殖和分化以及恶性转化中发挥重要作用。因 CD19 在 B 淋巴细胞表达的特异性和恶性肿瘤表达的广泛性, 使其成为一个颇具潜力的 B 淋巴细胞恶性肿瘤免疫治疗的分子靶点。靶向 CD19 的各种免疫治疗策略正在实验室和临床展开, 包括 Fc 段修饰抗体、抗体-药物偶联物、双特异性抗体、嵌合抗原受体修饰 T 细胞等, 在白血病和淋巴瘤中取得了令人鼓舞的治疗效果, 有力地推动了靶向免疫治疗的发展。本文就近年靶向 CD19 治疗 B 细胞恶性肿瘤的研究进展加以综述。

[关键词] CD19; B 细胞; 恶性肿瘤; 免疫治疗

[中图分类号] R733.4; R730.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)01-0099-05

B 细胞恶性肿瘤是常见的血液恶性肿瘤, 尽管多数患者对目前的一线治疗有反应, 但复发率高、预后差, 仍然是难治的恶性肿瘤之一^[1]。近年, CD19 作为 B 细胞恶性肿瘤免疫治疗的分子靶点受到极大的关注^[2]。首先, CD19 只在正常和恶性 B 细胞表达, 几乎不在其他组织表达; 其次, CD19 在 B 细胞恶性转化过程中不丢失, 难治/复发性病例仍然有效; 再者, CD19 在造血干细胞和 pro-B 细胞不表达, 治疗停止后, B 细胞可以得到有效地补充。以偶联药物的单克隆抗体、动员效应 T 细胞与 B 细胞结合的双特异性抗体、嵌合抗原受体修饰 T 细胞的过继免疫治疗等新策略^[3], 为 B 细胞恶性肿瘤的治疗带来了可喜的进步, 有望实现临床前研究的穿越, 进入主流的临床治疗。

1 CD19 的结构与功能

CD19 是表达于 B 淋巴细胞及滤泡树突状细胞的表面蛋白, 属于免疫球蛋白(Ig)超家族成员, 位于 16 号染色体短臂上(16p11.2), 编码 556 个氨基酸的 I 型跨膜糖蛋白, 分子量 95KD。细胞外有 N 端及两个 C2-Ig 区, 一个跨膜区, 细胞内有 C 端及含 9 个酪氨酸残基的高度保守功能区^[4]。

CD19 通过 B 细胞受体(B cell receptor, BCR) 依赖和非依赖方式调节 B 细胞的发育、增殖和分化。CD19 与 CD21、CD81 及 CD225 共同形成 BCR 复合体^[5], 该复合体减少 BCR 介导的 B 细胞激活阈值, 其中, CD21 提供与表面免疫球蛋白间的桥梁, CD81 调节 CD19 的表达, CD19 则发挥主要的信号传导作用。CD19 与配体的结合导致胞内酪氨酸残基的磷

酸化, 它们多数作为含 SH2(Src homology 2, SH2) 结构域的酪氨酸蛋白激酶如 Lyn 及 Fyn 的对接点^[6], Src 家族蛋白在细胞表面脂筏(lipid rafts) 的聚集导致增强的 BCR 信号。CD19 还参与酪氨酸蛋白激酶 ABL1 与 BTK、4/5-二磷酸-3-激酶磷脂酰肌醇(PI3K)、磷脂酶 C γ (PLC γ) 以及接头蛋白如原癌基因 Vav 和生长因子受体结合蛋白 2(Grb2) 在细胞表面的聚集和/或活化。CD19 不仅作为 BCR 复合体的一部分调控 B 细胞, 通过结合抗原的补体成分 C3d、形成 CD21/CD19/CD81 共受体, 迁移至脂筏激活下游的信号通路, 参与 B 细胞的活化。

2 CD19 在 B 细胞恶性肿瘤的作用

2.1 CD19 的表达

CD19 最早出现在晚期祖 B 细胞(late pro-B cell) 和早期前 B 细胞(early pre-B), 正好在免疫球蛋白重链基因重组之前, 在 B 细胞成熟并最终分化为浆细胞的整个过程中都有表达^[7]。作为一种低亲和力受体, CD19 发挥降低触发 B 细胞分裂及分化所必须的抗原浓度阈值的作用。

CD19 在早期 B 细胞的发育中扮演重要的角

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81172415); 河南省科技攻关项目(No. 102102310065)。Project supported by the Natural Science Foundation of China(No. 81172415), and the key Science and Technology Research Project of Henan Province (No. 102102310065)

[作者简介] 刘亚丹(1989-), 女, 河南省洛阳人, 硕士生, 主要从事肿瘤生物治疗临床研究, E-mail: 1054518824@qq.com

[通信作者] 韩双印(Han Shuangyin, Corresponding author), E-mail: hansyzzu@163.com

色,所有的急性白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)都表达 CD19。一项 552 例 ALL 患者的流式细胞术检测^[8]显示,所有患者均表达 CD19。CD19 检测已包含在 ALL 的 ALOT(acute leukemia orientation tube, ALOT)和 EuroFlow 白血病/淋巴瘤免疫分型中。CD19 在来源于成熟 B 细胞的慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)中也低水平表达,表达的程度可能在白血病及淋巴瘤亚型之间不同。一项对 349 例 B 细胞恶性肿瘤患者的流式细胞分析,79% 的滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)患者及多达三分之一的其他 B 细胞淋巴瘤,有低水平的 CD19 表达;播散性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)患者中,CD10 阳性比阴性病例更常见降低的 CD19 表达;Burkitt 淋巴瘤或多毛细胞白血病患者无减低的 CD19 表达^[9]。CD19 在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的表达仍有争议^[10]。在 B 细胞分化的晚期,由于向抗体生成细胞的功能转变,BCR 及其组分(包括 CD19)的表达水平衰退。在一项 685 例未治疗的 MM 研究中,发现只有 4% 的 MM 表达 CD19,与 CD19 阴性的患者相比预后较差^[11]。目前资料尚不支持 CD19 作为 MM 的分子靶点。

2.2 CD19 的致癌作用

BCR 的激活在 CD19 致癌中发挥关键作用。尽管确切的分子机制尚未完全明了,一些研究提示 B 细胞克服了 BCR 对细胞外刺激的需要导致细胞恶性转化。在非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中,发现 CD79b 酪氨酸活化基序(tyrosine-based activation motif, ITAM)的突变造成 BCR 的长期激活^[12]。在 CLL 中发现重链互补决定区的分子间联系和 BCR 的内部抗原决定表位导致 BCR 的自我激活^[13],BCR 自我识别的抗原决定表位在 CLL 中被发现^[14]。近来有研究^[15]表明,CD19 通过稳定细胞中 c-Myc 的浓度,以 BCR 非依赖方式在 B 细胞恶性转化中发挥作用,c-Myc 转基因小鼠显示了在 CD19 敲除背景下侵袭性淋巴瘤总生存期的延长。

3 CD19 靶向免疫治疗

3.1 单克隆抗体

最初的未修饰鼠抗 CD19 MAb 体外试验结果未尽人意,抗体工程技术的进步为抗体药物的临床应用带来突破。目前人们多采用嵌合或人源化 MAb 降低免疫原性,增加安全性。同时,通过改造抗体 Fc 段、偶联放射线/药物/毒素等来提高细胞毒性。

抗体 Fc 段的修饰(engineered Fc fragment):

MAb 的抗癌作用主要由 Fc γ 受体介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖的细胞毒性作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)或抗体-依赖细胞吞噬作用,一些方法正在被研制来提高抗体的细胞毒性作用。MEDI-551 是 Fc 段糖基化修饰的人源化抗 CD19 MAb,通过除去 Fc 段 N 端多聚糖区的核心海藻糖的方法增加对 Fc γ R IIIa 的亲合力^[16]。在一项 I/II 期临床研究中,63 例难治/复发性 B 细胞恶性肿瘤患者包括有 CLL、DLBCL、FL 及 MM,在 43 例可评估患者中,总反应率(overall response rate, ORR)为 26%,完全反应率(complete response rate, CRR)为 12%,部分反应率(partial response rate, PRR)为 14%,中位无进展生存期(progression free survival, PFS)6 个月^[17]。MOR-208(XmAb-5574)是另一个 Fc 段修饰的人源化抗 CD19 MAb,通过置换 Fc 段的两个氨基酸,增加 Fc γ 受体的亲和力、加强 ADCC 作用^[18],动物试验显示快速的剂量相关的 B 细胞清除, I 期临床试验正在进行中。

放射免疫疗法(Radioimmunotherapeutics, RIT):用放射微粒偶联 MAb,实现 β 射线对 B 细胞的定向杀伤。CD19 与抗体结合后会迅速内化,因此放射微粒需能够对抗细胞内降解。Y90-BU12 是偶联同位素钇的鼠 IgG1 抗 CD19 MAb,在淋巴瘤的异种移植模型中显示出靶向抗肿瘤活性^[19],然而, I 期临床试验由于疗效欠佳被关闭,进一步的抗 CD19 RIT 仍在研制中。

抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC):ADC 是近年发展迅速的抗体药物,它将抗体与细胞毒性效应分子共轭,当与靶细胞表面抗原结合后,ADC-受体复合体迅速内化,在溶酶体内加工后释放效应分子。SAR-3419 是一种 ADC,天然抗肿瘤药物美登素衍生物 DM4 通过一个可裂解的二肽与人源化 CD19 抗体连接^[20]。小鼠模型试验表明, SAR-3419 比利妥昔单抗及标准化疗的抗肿瘤作用有所提高^[21]。一项 39 例复发 CD19 阳性淋巴瘤的 I 期临床试验^[22]显示,ORR 为 17%,包含 1 例 CRR(3%),57% 患者的肿瘤体积减小,但并不满足 PR 标准。另一项 I/II 期临床试验,44 例难治/复发性 B 细胞 NHL 患者静脉注射 SAR-3419(10 ~ 70 mg/m²,每周 1 次,共 4 次,然后每 2 周 1 次,共 4 次)。21 例接受最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD, 55 mg/m²)患者的 ORR 为 33%,包括 14% 的 CRR^[23]。剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)为中性白血球减少症、视力模糊附带角膜沉积

及左束支传导阻滞。其他几个有前景的 CD19 ADC 正处于不同的试验阶段,比如,SGN-CD19(人源 CD19 抗体偶联人工合成的抗肿瘤药物单甲基 auristatin F/MMAF)、MDX-1206(人源化 CD19 抗体偶联双联霉素 SA 的前体药物)^[24]等。

3.2 双特异性抗体

双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)是将抗体的两个抗原结合位点赋予不同的特异性,可以分别靶向 T 细胞和肿瘤细胞的表面抗原,吸引 T 细胞趋向肿瘤细胞,触发细胞毒性反应;也可以同时靶向肿瘤细胞表面的两种不同靶点,增加抗体的特异性和亲和力。

Blinatumomab 是针对 CD3 及 CD19 的 MsAb,又名双特异性 T 细胞接合体(bispecific T-cell engagers, BiTE),在 CD19 阳性 B 细胞恶性肿瘤中表现出良好的应用前景^[25]。一项 II 期临床研究评估了 20 例复发性或持久性 B-ALL 微小残余病(minimal residual disease, MRD)患者,15 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,连续 4 周,结果 ORR 为 80%,随访 33 个月血液学无复发生存率 61%^[26]。另一项 52 例复发/难治性 NHL 的临床研究,5~90 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉注射,4~8 周。14 例 MTD 治疗患者[60 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$],ORR 为 100%,CRR 为 31%,PRR 为 69%^[27]。AFM-11 是四价的针对 CD19 的 BsAb,每个靶点有 2 个抗体结合位点,体外试验显示良好的结合和杀伤作用^[28]。DT-2219 是识别 CD19 及 CD22 的 BsAb,在 Burkitt 淋巴瘤异种移植模型中,观察到了可持续的完全缓解期^[29],临床试验正在征集中。

3.3 嵌合抗原受体

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)是由单链抗体、共刺激分子、T 细胞活化基序融合而成的人工受体,它将抗体的亲和性和 T 细胞的杀伤活性结合在一起。表达 CAR 的 T 细胞以抗原依赖、非 MHC 限制的方式结合肿瘤抗原,启动活化级联反应,发挥特异性杀伤作用^[30]。基于良好的临床前研究结果,靶向 CD19 的 CAR 修饰 T 细胞(CAR-T)已经进入临床试验,目前美国有近 40 项 CD19 CAR-T 细胞临床试验正在进行(clinicaltrials.gov),涉及难治/复发性 ALL、CLL 和 NHL 等,不断公布的研究报告显示令人鼓舞的治疗效果^[31]。

CD19-CAR 最早的颠覆性治疗效果来自宾西法尼亚大学 June CH 研究小组^[32],该研究用第二代 CD19 CAR(scFvCD19-CD137-CD3 ζ),利用慢病毒转导自体 T 细胞治疗 3 例 CLL,患者接受了 $1.5 \times 10^5/\text{kg}$ CAR-T 细胞,CAR 修饰 T 细胞不但在

体内扩增 1000 倍以上,还维持有效治疗活性达 6 个月以上,部分 CAR-T 细胞甚至以记忆细胞形式存在,再次接触 CLL 细胞时会产生快速反应,2 例患者病情达到完全缓解。Rosenberg SA 小组最近完成的一项临床试验^[33]总结了 15 例进展期 B 细胞恶性肿瘤患者,其中 9 例 DLBCL,2 例惰性淋巴瘤(indolent lymphomas, IL)和 4 例 CLL。所有患者均接受环磷酰胺和氟达拉滨预处理。结果 8 例完全缓解(complete response, CR),4 例部分缓解(partial response, PR),1 例疾病稳定(stable disease, SD),2 例未予评价。获得 CR 的患者 4 例为化疗失败的 DLBCL,缓解已达 9~22 个月。一项循证医学研究^[34]对五个研究中心的 CD19 CAR-T 细胞治疗 B 细胞恶性肿瘤进行了系统分析(systemic review),29 例均为大剂量化疗后难治/复发性患者,其中 12 例 NHL、15 例 CLL 和 2 例 ALL。结果表明 4 例 CR(2~15 个月),6 例 PR(7~18 个月),7 例 SD(2~10 个月),9 例疾病进展(progressive disease, PD),3 例未评价(2 例死于其他原因,1 例退出)。

4 挑战与发展

临床前研究和临床试验的结果显示了 CD19 在 B 细胞恶性肿瘤免疫治疗的潜在价值,然而 CD19 在正常 B 细胞的表达使我们必须关注对机体免疫系统可能的影响,应当考虑到理论上免疫抑制反应的发生。目前的临床试验显示患者对 B 细胞消耗有良好的耐受性,尽管我们尚不知道这种表面的安全性是否存在上限。虽然机会感染或预期感染率的增加尚未有报导,患者常规静脉补充丙种球蛋白,以预防正常 B 细胞减少导致的免疫力下降。另外,CD19 靶向治疗也可能消除调节 B 细胞,引起炎症恶化和 T 细胞介导的自身免疫^[35]。

无论是 ADC 或 CAR-T 细胞治疗,都观察到 CD19 逃逸变异体的出现,它是治疗失败的原因之一。序贯或同时靶向二个 B 细胞表面抗原(如 CD19/CD22),可以提高治疗效果^[36]。Fc 受体的多态性会降低 ADCC 和 CDC 作用,利用抗体工程技术可筛选高亲和力 Fc 段。

CAR-T 细胞治疗常见的风险为细胞因子风暴、脱靶效应和移植物抗宿主病。尽管在 CD19 临床试验中尚未发现致命的毒性作用,但在其他肿瘤相关抗原的 CAR-T 细胞治疗中已有报道。另外,还有来自肿瘤免疫抑制微环境的挑战,比如调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞、抑制性受体的配体(PD-1, Lag3, 和 Tim3)等,因此,目前多采用化疗等预处理

方案,为患者输注细胞提供空间和细胞因子的平衡。未来的治疗将通过调控的 CAR-T 细胞、精选良好治疗潜能的 T 细胞亚群等措施来进一步提高其治疗的安全性和有效性^[37]。

5 小 结

CD19 是继 CD20 之后 B 细胞恶性肿瘤免疫治疗引人瞩目的又一个分子靶点,血液系统肿瘤治疗经历了靶向 CD20 的利妥昔单抗的进步,又迎来了 CD19 CAR-T 细胞治疗的新跨越。无论是 CLL、惰性 NHL 或 ALL,即便是难治性病例,也能见到显著的治疗反应。有理由相信和期待,靶向 CD19 的 ADC 和 CAR-T 细胞在不远的将来进入一线临床治疗,为 B 细胞恶性肿瘤患者带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Tees MT, Sokol L. Novel immunotherapies for B-cell lymphomas and leukemias [J]. *Am J Ther*, 2014[Epub ahead of print].
- [2] Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(5): 267-276.
- [3] Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 999-1006.
- [4] Carter RH, Wang Y, Brooks S. Role of CD19 signal transduction in B cell biology [J]. *Immunol Res*, 2002, 26(1/3): 45-54.
- [5] Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. B-cell biology and development [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4): 959-971.
- [6] Wang K, Wei G, Liu D. CD19: A biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2012, 1(1): 36.
- [7] Otero DC, Rickert RC. CD19 function in early and late B cell development. II. CD19 facilitates the pro-B/pre-B transition [J]. *J Immunol*, 2003, 171(11): 5921-5930.
- [8] Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(6): 1098-1107.
- [9] Bene MC, Nebe T, Bettelheim P, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the european leukemia net work package 10 [J]. *Leukemia*, 2011, 25(4): 567-574.
- [10] Yang W, Agrawal N, Patel J, et al. Diminished expression of CD19 in B-cell lymphomas [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2005, 63(1): 28-35.
- [11] Mateo G, Montalban MA, Vidriales MB, et al. Prognostic value of immunophenotyping in multiple myeloma: a study by the PETHEMA/ GEM cooperative study groups on patients uniformly treated with high-dose therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16): 2737-2744.
- [12] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92.
- [13] Duhren-von Minden M, Ubelhart R, Schneider D, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell autonomous signaling [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 309-312.
- [14] Binder M, Muller F, Frick M, et al. CLL B-cell receptors can recognize themselves: alternative epitopes and structural clues for autostimulatory mechanisms in CLL [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 239-241.
- [15] Poe JC, Minard-Colin V, Kountikov EI, et al. A c-Myc and surface CD19 signaling amplification loop promotes B cell lymphoma development and progression in mice [J]. *J Immunol*, 2012, 189(5): 2318-2325.
- [16] Ward E, Mittereder N, Kuta E, et al. A glycoengineered anti-CD19 antibody with potent antibody-dependent cellular cytotoxicity activity in vitro and lymphoma growth inhibition in vivo [J]. *Br J Haematol*, 2011, 155(4): 426-437.
- [17] Forero A, Hamadani M, Fanale MA, et al. MEDI-551, a humanized monoclonal anti-CD19, in adults with relapsed or refractory advanced B-cell malignancies: Results from a phase 1/2 study. 54th Annu Meet Am Soc Hematol Atlanta, U S A, 2012 [C]. New York: Blood, 2012; 3677(Abst).
- [18] Horton HM, Bernett MJ, Pong E, et al. Potent in vitro and in vivo activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8049-8057.
- [19] Vallera DA, Elson M, Brechbiel MW, et al. Radiotherapy of CD19 expressing Daudi tumors in nude mice with Yttrium-90-labeled anti-CD19 antibody [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2004, 19(1): 11-23.
- [20] Raufi A, Ebrahim AS, Al-Katib A. Targeting CD19 in B-cell lymphoma: Emerging role of SAR3419 [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5(2): 225-233.
- [21] Carol H, Szymanska B, Evans K, et al. The anti-CD19 antibody-drug conjugate SAR3419 prevents hematology relapse postinduction therapy in preclinical models of pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1795-1805.
- [22] Younes A, Kim S, Romaguera J, et al. Phase I multidose-escalation study of the anti-CD19 maytansinoid immunoconjugate SAR3419 administered by intravenous infusion every 3 weeks to patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22): 2776-2782.
- [23] Ribrag V, Dupuis J, Tilly H, et al. A dose-escalation study of SAR3419, an anti-CD19 antibody maytansinoid conjugate, administered by intravenous infusion once weekly in patients with relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 213-220.
- [24] Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy [J]. *MAbs*, 2012, 4(5): 571-577.
- [25] Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a Bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE (®) antibody for the treatment of acute lymphoblastic

- leukemia: Perspectives and current pediatric applications [J]. Front Oncol, 2014, 4: 63.
- [26] Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL [J]. Blood, 2012, 120 (26): 5185-5187.
- [27] Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody [J]. Science, 2008, 321(5891): 974-977.
- [28] Reusch U, Knackmuss SH, Fucek I, et al. High affinity CD3 RECRUIT T and Abs for T cell-mediated lysis of malignant CD19⁺ B cells [J]. Cancer Res, 2012, 72(Suppl): 4624.
- [29] Vallera DA, Chen H, Sicheneder AR, et al. Genetic alteration of a bispecific ligand-directed toxin targeting human CD19 and CD22 receptors resulting in improved efficacy against systemic B cell malignancy [J]. Leuk Res, 2009, 33(9): 1233-1242.
- [30] Gill S, Porter DL. CAR-modified anti-CD19 T cells for the treatment of B-cell malignancies: Rules of the road [J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(1): 37-49.
- [31] Ramos CA, Savoldo B, Dotti G. CD19-CAR trials [J]. Cancer J, 2014, 20(2): 112-118.
- [32] Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2011, 365(8): 725-733.
- [33] Chenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large b-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor [J]. J Clin Oncol, 2014 [Epub ahead of print].
- [34] Xu XJ, Zhao HZ, Tang YM. Efficacy and safety of adoptive immunotherapy using anti-CD19 chimeric antigen receptor transduced T-cells: A systematic review of phase I clinical trials [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(2): 255-260.
- [35] Watanabe R, Ishiura N, Nakashima H, et al. Regulatory B cells (B10 cells) have a suppressive role in murine lupus: CD19 and B10 cell deficiency exacerbates systemic autoimmunity [J]. J Immunol, 2010, 184(9): 4801-4809.
- [36] Schindler J, Gajavelli S, Ravandi F, et al. A phase I study of a combination of anti-CD19 and anti-CD22 immunotoxins (Combotox) in adult patients with refractory B-lineage acute lymphoblastic leukaemia [J]. Br J Haematol, 2011, 154(4): 471-476.
- [37] Maher J. Clinical immunotherapy of B-cell malignancy using CD19-targeted CAR T-cells [J]. Curr Gene Ther, 2014, 14(1): 35-43.

[收稿日期] 2014 - 08 - 20

[修回日期] 2014 - 12 - 17

[本文编辑] 阮芳铭

· 科技动态 ·

Trib1 在组织定居 M2 型巨噬细胞的发育过程中发挥重要作用

巨噬细胞是一群进化上起源较早的细胞,在漫长的进化过程中被赋予了多种功能。巨噬细胞一般被分为 M1 和 M2 型,其中 M1 型巨噬细胞在宿主抵抗细菌和病毒感染过程中发挥重要作用,具有促进炎症的作用;M2 型巨噬细胞则在寄生虫感染、组织损伤修复、肿瘤发生发展过程中发挥重要作用,具有抑制炎症的作用。大阪大学免疫前沿研究中心的 Shizuo Akira 教授和他的团队发现 Tribble 假激酶蛋白家族成员 Trib1 在组织定居 M2 型巨噬细胞的发育过程中发挥重要作用,这一成果发表在 2013 年 3 月 28 日的 *Nature* 杂志上。

Trib1 分子作为一个接头蛋白,通过与泛素连接酶(constitutive photomorphogenesis protein 1, COP1)相互作用参与蛋白的降解。研究中,作者发现 Trib1 缺陷的小鼠在多个脏器如脾脏、肝脏、肺、骨髓以及外周血中均存在组织定居 M2 型巨噬细胞减少的情况。接下来,通过竞争性骨髓移植实验和体外克隆形成实验证实, Trib1 缺陷的造血细胞在 M2 型巨噬细胞的分化发育方面存在障碍。同时也揭示了 Trib1 是通过其泛素连接酶结合位点依赖的方式来调节 C/EBP α 的表达,从而调控了组织居住 M2 型巨噬细胞的分化发育。意外的是,作者还发现了 Trib1 缺陷的小鼠具有脂肪组织代谢障碍的病理表型,如脂肪组织的总量减少以及脂肪细胞的面积变小。同时, Trib1 缺陷小鼠脂肪组织内的巨噬细胞数量也比野生型小鼠要少,而回输野生型的 M2 型巨噬细胞则可以缓解这种代谢障碍,说明 Trib1 通过影响 M2 型巨噬细胞的发育,从而影响了脂肪组织的正常代谢。脂肪组织的代谢异常一般会伴随其他的代谢异常,在高脂饮食的情况下,相比野生小鼠, Trib1 缺陷小鼠的血脂、血胆固醇、血糖以及胰岛素含量均有所上升,并且表现出血糖耐受降低和胰岛素抵抗升高的趋势。

总之,研究发现的 Trib1 对组织定居住的 M2 样巨噬细胞的分化发育具有重要作用,并因此影响机体的脂肪组织代谢以及机体对高脂饮食的控制能力,不仅丰富了对巨噬细胞分化发育机制的认识,也为与此相关疾病的治疗提供了新的思路。

[张相 摘译, 韩岩梅 审阅. Satoh T, Kidoya H, Naito H, et al. Nature, 2013, 495(7442): 524-528.]