

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.03.004

· 热点评论 ·

## 免疫细胞治疗前景看好：“美国 Innate Killer 高峰论坛”介绍及参会有感

Immunocyte therapy shows a bright prospect: introduction and participant feelings for “Innate Killer Summit Forum, USA”

田志刚 (中国科技大学 免疫学研究所, 合肥)



田志刚 教授、博士生导师, 中国科技大学医学中心主任、中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室主任。曾任中国科技大学生命科学学院副院长、院长, 山东肿瘤生物治疗中心副主任、主任和美国国立癌症研究所肿瘤生物应答调整专题(BRMP/NCL/NIH, 亦称肿瘤生物治疗专题)访问学者。

现任中国免疫学会理事长和肿瘤免疫与生物治疗分会会长。以通讯作者身份在 *Cell*、*Nat Immunol*、*Immunity*、*J Exp Med*、*J Clin Invest*、*Nat Commune*、*PNAS*、*Gastroenterology*、*Hepatology* 等杂志发表 SCI 论文 250 余篇。2015 年获何梁何利基金科技进步奖。E-mail: tzg@ustc.edu.cn

### 1 会议基本情况

“Innate Killer Summit 2016: Spotlight on NK, NKT and  $\gamma\delta$ T Cell Immunotherapies”于 2016 年 5 月 16-18 日在美国圣地亚哥市召开。该会议是落实 2016 年初美国总统奥巴马在国会年度咨询报告和之后副总统拜登宣布“癌症登月计划”(Cancer MoonShot 2020)的一个具体落实规划会议, 注重天然杀伤细胞临床应用的各类问题的研讨。类似的有关 T 细胞的高峰会议(CAR-TCR Summit 2016: T Cell Immunotherapies)将在 2016 年 9 月在 Boston 召开。本次会议聚集了政要、商界精英、高科技公司、医院与临床医生、免疫学家等 80 余人, 分别来自美国、中国、德国、瑞典、新加坡等国家, 其中作为“癌症登月计划”发起人之一的华裔科学家 Patrick Shoon-Shiong 及其 NK 细胞免疫治疗团队(NantKwest 公司)全体参会; 国际上进行人类 NK 细胞研究和 NK 细胞免疫治疗的主要团队均参加了会议, 包括美国加州旧金山分校 Lewis Lanier 院士、明尼苏达大学肿瘤中心常务副主任 Jeffrey Miller 教授和 Dan

Kaufman 教授、NantKwest 公司副总裁 Hans Klingemann 教授(NK-92 细胞发现人)、瑞典卡罗林斯卡医学院 Hans-Gustaf Ljunggren 教授(NK 细胞发现者单位)和中国科技大学田志刚教授与肖卫华教授等。正式会议为 3 d, 分为大会报告(19 个报告)、圆桌讨论(4 个圆桌)和专题会议(2 个专题)。Jeffrey Miller 教授和 Lewis Lanier 院士分别主持了 16-17 日两天的会议。

### 2 在科学和技术方面的启示

#### 2.1 大会报告学术内容分析

会议共有 19 个大会报告, 其中涉及 NK 细胞 16 个(含 2 个同时介绍  $\gamma\delta$ T 细胞)、 $\gamma\delta$ T 细胞 2 个(同时介绍 NK 细胞)和 NKT 细胞 1 个, 另外 2 个报告是介绍天然杀伤细胞的规模化、封闭式、流程化生产技术。其中 NK 细胞涉及批量制备技术、供者(异体)细胞来源 NK 细胞的临床药理毒理分析与临床疗效观察、新型供体细胞的开发(iESC 来源、iPSC 来源、胎盘来源、脐带血来源、外周血来源等)、基因修饰 NK 细胞(CAR-NK)与抗体武装 NK 细胞(Ab-armed NK)的临床前功效研究(用免疫缺陷鼠进行 PDC/PDX 荷瘤)等。这些研究代表了当今 NK 细胞免疫治疗临床前与临床研究的主要亮点, 提示 NK 细胞是继 CAR 基因修饰 T 细胞(CAR-T)之后, 冀希望最大的一个可用于免疫治疗的细胞产品。同时, 由于 NK 细胞免疫治疗具有抗原谱广、可基因修饰为抗原特异性杀伤细胞、无记忆性而不需担心 GVHD、无强烈的细胞因子风暴等优于 CAR-T 细胞治疗的特性, 使全球有识之士愿意倾资金、技术、人才队伍、申报条例革新等资源, 用于 NK 细胞的免疫治疗。

#### 2.2 圆桌会议学术内容分析

4 个圆桌会议的主题分别为:(1)细胞扩增与功

能强化技术;(2)创建抗原特异性杀伤的技术;(3)“Off-the-Shelf”(即用型)的实施技术;(4)商业性规模化生产与制备。前3个主题倍受大家推崇,十分巧合的是均有25人左右参加(为自由入组),而“商业性规模化生产与制备”主题则在10人以内,提示目前还未达到广受关注的程度。由于一位代表只可参加一个圆桌会议,笔者有幸仅参加了“Off-the-Shelf”(即用型)的实施技术主题的讨论。笔者就个人最关切的技术进行了询问,提出各类肿瘤细胞作为饲养细胞而扩增的NK细胞是否可以通过FDA的临床试验申报规定及其技术瓶颈,前者得到一致的肯定答复,后者则形成激烈辩驳,呈各衷其是之态。

### 2.3 专题会议学术内容分析

**2.3.1 细胞扩增技术专题** 由瑞典卡罗林斯卡医学院 Evren Alici 教授主持并作为主发言人,目的是汇总至今为止的细胞扩增技术、制备过程管理、投入产出比、长期培养与功能维持、细胞产品生产的标准化等议题。Evren Alici 教授是瑞典基因与细胞治疗学会的副主席,该学院是全球NK细胞发现者之一(1975年),近10年来该学院的人类NK细胞研究一直引领全球的发展。他们实验室一直致力于无饲养细胞的NK细胞扩增技术和规模化探索,也是世界仅有几家具备这项技术的实验室之一。鉴于中国科技大学田志刚教授团队具备成熟的无饲养细胞的NK细胞扩增技术和NK细胞株技术,笔者介绍了我国该领域的发展并回答了各位与会人员的关切的问题。

**2.3.2 细胞治疗的临床前管理条例指南专题** 由德国 Carl Gustav Carus 技术大学的 Torsten Tonn 教授主持并作为主发言人,目的是讨论欧洲与美国在免疫细胞临床试验的管理条例(regulatory guidelines)的异同,便于各实验室申报临床试验时寻找对策,以及合理填写IND或BLA等申报材料,并讨论形成一个国际通用的管理条例的可能性。Torsten Tonn 教授同时是德国东北地区输血医学中心(类似我国的血库)的主任,他系统介绍了他们如何利用输血中心来建设治疗用NK细胞产品的核心工厂,以及如何达到欧盟相关部门的标准。

### 2.4 有关共同关注的核心技术体系的一些认识

**2.4.1 有关饲养细胞的使用** 由于饲养细胞(含基因修饰K562和EBV-LCL)促扩增能力极强和

成本较低(补加细胞因子较少),成为本次天然杀伤细胞扩增技术的“明星”。尤其是FDA已经批准了此方法扩增的NK细胞进入临床试验,该技术更是成为讨论的焦点。由于该饲养细胞需要辐照后方可使用,要求条件较高;加之存在饲养细胞死亡后遗留了各种生物大分子,也受到不少专家的质疑和对最终通过FDA标准化质控的担忧,担心未来FDA会增加若干检测指标而增加负担。

**2.4.2 NK细胞系的使用** NantKwest公司的产品均是围绕其NK92细胞进行,本次会议安排了3个大会报告,介绍NK92及其衍生产品的研发现状,目前其NK-92细胞已经进入临床试验阶段。尽管NK细胞系有优于体外扩增的NK细胞的优势(即批量可控、即时使用、原料来源无忧、易标准化),但是由于其辐照后体内生存期短而可能影响疗效、其肿瘤来源特性会引起服用者担忧、多次注射可能引起抗体产生而中和疗效等弱点,仍然没有得到“万众一心”的认可。

**2.4.3 干细胞来源的NK细胞** 本次会议报道了iESC和iPSC来源的体外扩增的NK细胞,并在公司实现了“工业化”制备与库存,这些NK细胞的功能与外周血来源的体外扩增的NK细胞无实质差别;同样,应用胎盘或脐带血来源的造血干细胞也获得了临床使用规模的NK细胞,并开始进入临床试验。

**2.4.4 同种异体(allogeneic)来源的NK细胞** 这次会议在临床试验中使用的NK细胞有3/4为同种异体NK细胞,这是不同于T细胞免疫治疗的一个鲜明特色,为NK细胞免疫治疗推广应用奠定了技术基础。有些专家的工作提示HLA分子对体内转输NK细胞活化型受体的驯化至关重要,应该特别关注对HLA分子的分型。

**2.4.5 基因修饰或抗体武装的NK细胞** 本次会议的圆桌会议主题之一为“如何制备抗原特异性天然杀伤细胞”,目的是赋予天然杀伤细胞的抗原识别功能,包括基因修饰的NK细胞(CAR-NK, TCR-NK, NKR-NK cells)。同时,利用NK细胞ADCC效应和直接杀伤特性,体外培养中加入特定肿瘤特异性抗体和双/多功能抗体片段(体外武装),可很好提升拟转输NK细胞的体内抗癌效应。

### 2.5 有关临床试验的一些初步结论

目前的NK细胞免疫治疗也与CAR-T细胞一

样,主要的临床试验仍然围绕血液肿瘤,仅少数实体肿瘤项目正在 I 期临床试验中;在天然杀伤细胞治疗临床前研究的关键环节中,需大量使用人源化小鼠,进行 PDC/PDX 的疗效验证和所输入天然杀伤细胞的组织分布与代谢动力学观察,使研究成本大幅增加。

### 3 在技术推广方面的启示

#### 3.1 攻克癌症登月计划预示免疫治疗新时代来临

2016年初美国总统奥巴马的国情咨文报告正式提出攻克癌症登月计划(Cancer MoonShot 2020),之后很快由副总统拜登会同华人科学家 Patrick Shoon-Shiong 进行了正式宣布并公开了具体目标,宣示肿瘤治疗历史性突破的机会来临。这个计划包括以下核心内容:(1)拟在36个月内完成2万癌症患者(20种不同肿瘤类型)的组合免疫治疗的 II 期临床试验并在2020年有相当患者进入 III 期临床。这些患者入组前需进行泛基因组学判定(panomics = genomics + transcriptomics + proteomics);(2)此计划的核心是定量-整合-终身-试验(Quantitative-Integrative-Lifelong-Trail, QUILT),是精准医学的实践版;(3)此计划大有美国尼克松总统1971年启动“抗癌法案”(National Cancer Act)的气度,特别强调社会各界精英和关键部门的高度合作,已经拟定出政府(例如NCI参与质控与启动基金)、投资商(保险公司支付每位患者Panomics费用)、风险投资机构、医院/医生、科学家的具体合作与分享机制;(4)各科学领域的高度合作,尤其首次具体将Panomics的技术进步与免疫治疗突破进展密切结合,并开始刻意开拓组合免疫治疗方案,明确组合免疫治疗以强化DC、T和NK细胞为主体,被誉为“新一代免疫治疗技术”,同时强调低剂量放疗和插入式化疗的配合作用;(5)本次参会的NK细胞治疗高科技公司的技术进展神速,本次大会报告的(按出场先后)有ZIOPHARMA、Sorrento、Affimed、Celgene、NantKwest(3位发言人)、Miltenyi、Glycostem、Fate Therapeutics、Fortress等共9家公司,占据总大会报告的一半以上。这些发言人是CEO或者负责R&D的副总裁,都有过大学教授资历,是该领域的科技专才。

#### 3.2 严格的临床试验审批制度

这次大会的报告有近一半涉及临床试验,从中可以看出,所有欧美的免疫细胞治疗临床管理模式

无一例外的均为患者免费且由FDA、NIH或公司赞助的模式,目前尚无一个方案得到批复可以用于商业性服务。尽管投入周期长、投入资金大、失败风险大,大家仍然十分看好免疫细胞治疗的前景。经过大浪淘沙后,坚信会有公司或研发机构取得社会、经济双回报。

#### 3.3 尝试建立核心细胞工厂(Core Cell Production Facility)

会议分别介绍了公司和公立血库在采血-分离纯化细胞-扩增细胞-鉴定细胞-冻存复苏细胞-运输与输注细胞的一套密闭的技术通路,力争实现生产的标准化、可控化和一体化,为该领域的扩展发展奠定基础。

#### 3.4 临床试验申报管理条例的革新

2011年美国肿瘤免疫治疗学会主席 Bernard A Fox 教授联合全球各国免疫治疗相关的学/协会(中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会参与其中)联名写了一篇文章(Defining the critical hurdles in cancer immunotherapy. *J Transl Med.* 2011),集中阐述了当时免疫细胞治疗的临床试验监管存在的各种管理瓶颈。在本次会议中可以看出,在欧美相关监管部门付出巨大努力后,该领域取得巨大进展,临床试验方案批复速度大大加快,使进入临床试验的项目大量增长。但是,在临床试验成功后转化为商业用途的具体标准和节点仍然没有形成共识和具体实施办法,引起了各参与机构相关人员的巨大担忧。与会专家同时相信,随着技术进步、疗效确认、规模化标准化方案出台,相关监管部门定会出台相应管理办法。

### 4 仍然存在的问题

Lanier 院士作了大会口头总结,涉及目前本领域的所有现状和存在的主要问题,笔者汇总后与读者分享。

#### 4.1 天然杀伤细胞类型的选择(Which cells do we target?)

(1)NK细胞面临的问题:NK细胞真正发挥Killer效应的特定亚群为何?如何通过定向扩增获得最佳Killer亚群?究竟是从Naive NK细胞扩增为佳还是扩增记忆性NK细胞为妥(例如体外通过IL-12 + IL-15 + IL-18扩增的记忆性NK细胞)?干细胞(iESC、iPSC、BM-HPC、Cord Blood HPC、胎盘HPC)中

何为最佳来源、有无 education 问题? 由于 NK 细胞为  
主流产品,值得讨论与探索的问题较多。(2)  $\gamma\delta$ T 细  
胞面临的“问题”究竟何种 V 亚群为佳?(3) NKT 细  
胞面临问题: 真正可能治疗的肿瘤类型为何?

#### 4.2 选定 NK 细胞为天然杀伤的主流细胞应解决的 问题( Why NK cells? )

NK 细胞的杀伤功能是否确实比 CTL 有优势  
(即 NK 细胞泛特异性使之肿瘤谱较为广泛,这是完全  
不同于 CTL 的特性)? 这个问题需要临床比对试  
验来证实;NK 细胞不会引起类似于 T 细胞治疗导  
致的 GVHD,记忆性 NK 细胞的作用究竟为何? NK  
细胞体内比 T 细胞的存活周期( Lifespan )短,其优  
势是不必担心一系列类似 T 细胞的毒副作用,但是  
疗效持续时间相对较短,这个时间窗口的价值何在?  
NK 细胞适于治疗肿瘤的类型为何? 可否以 HLA 的  
缺乏或变异作为标志?

#### 4.3 NK 细胞的技术改造( engineering NK cells )

4.3.1 自体 NK 细胞、异体 NK 细胞与 NK 细胞系的  
选项问题 尽管自体 NK 细胞在安全性上最为放  
心,但是考虑晚期患者血液质量的下降和“Off-the-  
Shelf(即用式)”的巨大需求,异体 NK 细胞发展潜  
力巨大。这个观念的转变使 NK 细胞系、半相合外  
周血来源的扩增 NK 细胞、各类造血干细胞来源 NK  
细胞和 iESC/iPSC 来源的 NK 细胞成为可能。

4.3.2 最佳 NK 细胞扩增、冻存、转运方案的标准化  
问题 目前基于不同 NK 细胞来源材料而出现了不  
同的扩增技术,同一来源材料(例如外周血)的体外  
扩增技术又分为基于饲养细胞和无饲养细胞的两套  
体系;这两套体系的任何一个体系有各自不同技术  
模式,未来都需要比较、选择、标准化和同一化。为  
了达到“Off-the-Shelf”的目的,冻存技术和运输体系  
均需要探索和优化。

4.3.3 NK 细胞的基因转导问题 目前主要使用病  
毒转导体系,包括慢病毒和逆转录病毒。由于 NK  
细胞与 T 细胞特性的不同,目前各实验室 NK 细胞  
的病毒转染效率较低、波动较大(30% ~ 60%),需  
要有新的突破。同时,选择何种基因/组合基因也是  
更为关键的问题。同一种 CAR 装入 NK 细胞( CAR-  
NK)与装入 T 细胞( CAR-T)有何不同临床价值? 这

些均未进行论证。对 NK 细胞的抑制性受体进行基  
因敲减可能是一个值得尝试的途径,需要对不同抑  
制性受体进行比对。由于 NK 细胞 CD16 受体在提  
升抗体 ADCC 效应方面至关重要,如何避免 NK 细  
胞高表达负性 CD16 亚类或逆转改造抵抗性 CD16  
受体就成为值得探讨的课题。

#### 4.4 靶向提升 NK 细胞功能的有关问题( targeting and augmenting NK cells )

这是一个蓬勃生长的领域。基于 ADCC 效应的  
双/三特异抗体片段( BiKE/TriKE)可以在体内直接  
作为药物使用,也可以在体外扩增 NK 细胞中外源  
加入以武装 NK 细胞,从而使输入的 NK 细胞具有  
高度的肿瘤靶向性。

## 5 结 语

以上“有感”希望对目前国内免疫细胞治疗的  
研究和临床试用有所启迪,“有感”可归纳为以下几  
个方面:(1)免疫治疗是目前最有前景的肿瘤治疗  
模式,有可能改变目前肿瘤治疗非手术方案的首选  
次序,是人类历史上难得的提高肿瘤患者生存率  
和生活质量的机会;(2)严格有序监管至关重要,其中  
免费的临床试验是前提;(3)制定可适应免疫细胞  
治疗临床试验与应用管理的办法至关重要,急切需  
要制度创新;(4)鼓励研究型高科技公司进军免疫  
细胞治疗领域至关重要,可以做到更加专业化;(5)  
免疫细胞治疗的推进需要全社会的协同方可得到跨  
越式发展,在我国目前形势下排除非科技因素对我  
国免疫细胞治疗的干扰显得尤为重要。

[ 关键词 ] 固有杀伤细胞;NK 细胞;肿瘤;免疫细胞治疗

[ 中图分类号 ] R392.1; R730.5

[ 文献标识码 ] C

[ 文章编号 ] 1007-385X(2016)03-0314-04

[ 优先发表 ] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20160606.1009.002.html>

[ 收稿日期 ] 2016-05-25

[ 修回日期 ] 2016-06-05

[ 本文编辑 ] 党瑞山