

质量源于设计：CAR 设计对 CAR-T 临床表现起关键作用

目录

什么是 CAR-T?	1
质量源于设计：CAR 设计对 CAR-T 的临床表现起关键作用.....	1
一、胞外结构域.....	2
1. 抗原（靶点）的选择.....	2
2. ScFv（靶头）的设计.....	9
二、跨膜结构域.....	11
三、胞内结构域.....	11
【结语】	13

CAR-T 疗法作为免疫治疗中最具治愈肿瘤前景的重要疗法成为近代医学界的关注焦点。根据 Clinicaltrials.gov 数据库统计，截止 2020 年 3 月份，CAR-T 产品在全球正在进行的临床试验超过 500 个，约一半的临床试验在中国进行，且主要集中于早期临床阶段；从适应症来看主要集中在肿瘤，且以 B 细胞系血液系统肿瘤为主；而其中近一半的品种以 CD19 为靶点，竞争十分火热。

什么是 CAR-T?

CAR-T，全称是 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。其中嵌合抗原受体(CAR)是 CAR-T 的核心部件，赋予 T 细胞以 HLA 非依赖的方式识别肿瘤抗原的能力，并使 T 细胞发挥作用，克服肿瘤局部免疫抑制微环境，打破宿主免疫耐受状态，靶向杀伤肿瘤细胞。

<< 此处插入科普视频: <https://v.qq.com/x/cover/ikjmaif9k7dcgcg/k1422fq73yg.html> >>

质量源于设计：CAR 设计对 CAR-T 的临床表现起关键作用

目前，CAR-T 疗法在临床上存在的诸多问题限制了其广泛应用，如毒副作用严重、抗原逃逸、异质性等，特别是在实体瘤中治疗效果有限。设计超越传统结构的新型 CAR，将有助于解决这些瓶颈问题，提高安全性、有效性和适用性，将 CAR-T 疗法扩展到更广泛治疗领域。

抗原嵌合受体 (CAR) 之所以被称为嵌合体，因为它们由不同来源的区域组成，对每个

区域的不同设计影响 CAR-T 细胞功能的发挥。

CAR 的三个主要功能域分别是：

1. **胞外结构域**：由负责识别并结合抗原的单克隆抗体的单链可变片段（single-chain variable fragment, scFv）及一段起连接作用的铰链区（Hinge）构成。
2. **跨膜结构域**
3. **胞内结构域**：由共刺激结构域（Costimulatory Domain）和信号转导结构域（Signaling Domain）构成。共刺激域通常来自 CD28 受体家族(CD28, ICOS)或肿瘤坏死因子受体家族(4-1BB、OX40、CD27)。

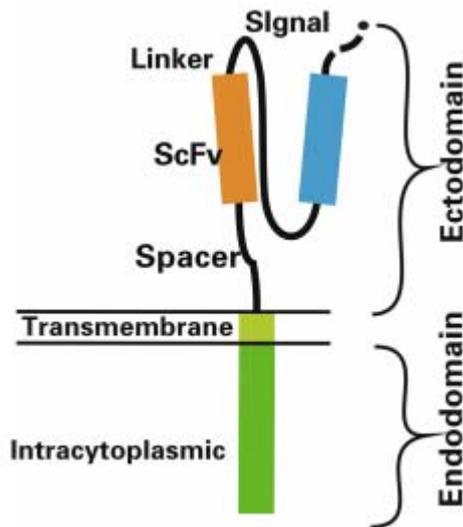


图 1. CAR 结构示意图（来源：DOI 10.1186/s40364-017-0102-y）

一、胞外结构域

单链抗体 scFv（靶头）负责识别肿瘤细胞表面的抗原（靶点），这种识别本质上是抗体与抗原的特异性结合，不需要依赖于 MHC 的递呈，有效避免了肿瘤细胞 MHC 表达下调而发生的免疫逃逸。

抗原（靶点）的选择以及 ScFv（靶头）的设计，是整个 CAR 设计的关键点，很大程度上决定了 CAR-T 的疗效与安全性，所以在这一期的文章中将对对此进行重点阐述。

1. 抗原（靶点）的选择

靶点是肿瘤细胞能否被 CAR-T 细胞成功识别的关键，理想的靶点是特异性的在肿瘤细

胞表面高表达而在其它细胞低表达。

肿瘤抗原（靶点）包括 2 大类：

1) 肿瘤特异性抗原 (tumor-specific antigen, TSA)：TSA 是指只在肿瘤细胞表达，而正常组织细胞几乎不表达的抗原，是 CAR-T 疗法的最理想靶点。但这种靶点非常稀少，也就限制了它在 CAR-T 中的应用。

2) 肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA)：TAA 是指在肿瘤细胞显著高表达，正常组织低表达的抗原。根据肿瘤类型来分，所有靶点均可以分为两大类：血液系统肿瘤和实体瘤。目前大部分 CAR-T 都是靶向 B 细胞系血液系统肿瘤 TAA 的，如 CD19、BCMA、CD20 等等。近几年陆续有 CAR-T 研究靶向实体瘤的 TAA，如表皮生长因子受体 (EGFR、HER2)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等等。我司的既往文章曾详细罗列过 CAR-T 临床试验的靶点：<<此处链接昆拓既往的文章，可以让客户知道昆拓一直很关注 CAR-T 领域：

https://mp.weixin.qq.com/s/_i9M3YFSdAEnXBaeLtjBQQ>>

B 细胞系血液系统恶性肿瘤：CD19

目前全球已获批 2 款 CAR-T 疗法（诺华的 Kymriah 和 Gilead 旗下 Kite 的 Yescarta）均靶向 CD19。国内针对 CD19 的 CAR-T 品种多达 50 余个，其中进展最快的是国外已上市的 Yescarta®，国内暂定名为益基利仑赛注射液，目前已在国内申请上市。此外，有 5 个中国 1 类品种处于临床 II 期。

由于正常的 B 细胞也会表达 CD19，所以 CD19 CAR-T 也会消灭正常 B 细胞，从而导致 B 细胞缺乏 (B cell aplasia)，这就是所谓的“on-target, off-tumor”毒性反应。虽然这一副作用通常不会致命，可以通过丙种球蛋白替代疗法予以治疗。然而，在靶向除 CD19 等 B 细胞系以外的其它抗原时，患者可能无法耐受 CAR-T 细胞对正常细胞的杀伤。

T 细胞系血液系统恶性肿瘤：CD7

目前大多数 CAR-T 靶向的都是 CD19、CD20、BCMA 等 B 细胞系血液系统肿瘤的抗原，很少有公司设计 CAR-T 去靶向 T 细胞系血液系统肿瘤的抗原。主要原因有两个：

1) T 细胞系血液系统肿瘤在欧美的发病率低，使得欧美领先药企药物开发积极性不高，导致了在我国发病率较高的 NK/T 淋巴瘤除了化疗外面临几乎没有更有效的靶向药物。PD-

1 抑制剂治疗 NK/T 淋巴瘤综合多家报道有效率 (ORR) 50%左右, 而 PD-1 抑制剂和其他作用机制的药物的最佳联合模式尚没有确定。

2) CAR-T 本身就是 T 细胞改造而来, 靶向 T 细胞系血液系统肿瘤的 CAR-T 研发存在巨大挑战: 肿瘤 T 细胞和正常 T 细胞存在相同抗原, 难选择合适抗原作为靶点, 而且用传统制备工艺会使得 CAR-T 细胞之间相互残杀而无法获得产品, 此外肿瘤 T 细胞在 CAR-T 细胞中的残留会导致产品无法放行等等。

值得关注的是, 最近 (2020 年 4 月) 在 2020 年欧洲血液协会 (EHA) 大会上报道了: 全球首个 First-in-class 自体 CD7-CAR-T 细胞疗法治疗难治复发性 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤临床试验取得重大突破。该产品由博生吉研制, 临床试验由郑州大学第一附属医院张明智教授牵头。这次报告的是首批三例难治复发性 T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤-VI期患者, 试验结果 ORR=100%, 其中 2 名患者达到完全缓解, 1 名患者部分缓解。CAR-T 回输后第 28 天, 骨髓达到 MRD 阴性完全缓解。鼻咽部, 颈部、双侧腋窝、肺门及双侧腹股沟等淋巴结数目显著减少, 体积明显缩小、代谢程度大幅度减低 (见图 2); CAR-T 回输后第 90 天, 患者实现完全/部分缓解。更重要的是, 3 名患者均未出现神经毒性, CRS 分别为 1 名 2 级、2 名 1 级, 展现出巨大的临床应用潜力。目前, 更大规模的临床试验正在进行之中, IND 申报也进入倒计时。

代表性临床数据

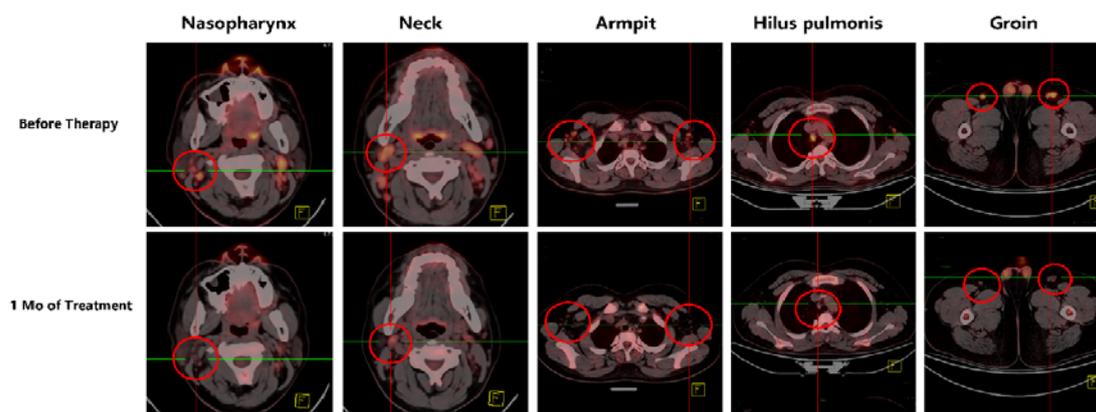


图 2.代表性临床数据 (来源: <http://www.persongen.com/news/81.html>)

实体瘤：各种靶点均在摸索中

实体瘤约占所有人恶性肿瘤的 90%，实体瘤的 CAR-T 方案一直是学界希望有所进展的领域。截至 2020 年 3 月 15 日，全球所有开展的 CAR-T 实验中针对实体瘤的约占 27%。已经有诸多针对实体瘤的 CAR-T 临床试验在全球展开，并且展现出了不错的前景。

适应症	机构	靶点	临床阶段	临床缓解率
晚期胰导管癌	宾夕法尼亚大学	MSLN	I (完成)	2/6CR (33.3%)
成神经细胞瘤	贝勒医学院	GD2	I (激活)	3/11PR (27.2%)
CEA 阳性肝转移	罗格威廉姆斯医疗中心	CEA	I (完成)	1/6PR (14.2%)
胶质母细胞瘤	宾夕法尼亚大学	EGFRvIII	I (终止)	1/10PR (10%)
晚期实体瘤	NCI	VEGFR2	I/II (完成)	1/25PR (4%)
胶质母细胞瘤	NCI&city of hope medical center	IL13Ra2	I (完成)	2/3PR (66.6%)
晚期前列腺癌	/	PSMA	I	2/5PR (40%)
复发性胶质母细胞瘤	NCI&city of hope medical center	IL13Ra2	I (招募中)	1/1CR (100%)
成神经细胞瘤	贝勒医学院	GD2	I (激活)	2/11CR (18.1%)
HER2 阳性实体瘤	贝勒医学院	HER2	I/II (招募中)	3/17PR (14.3%)
乳腺癌	atara	MSLN	I (激活)	ORR: 10/16 (63%) 3CR, 7PR
胰腺癌/卵巢癌/间皮瘤	诺华	BCMA	I (招募中)	/
非小细胞肺癌	Allogeneic	DLL3	临床前	/
实体瘤	Bluebirdbio	未公布	临床前	/
多形性胶质母细胞瘤	贝勒医学院/循道卫理医院系统	HER2/CMV	I (完成)	1/17PR & 7/17SD
肉瘤	贝勒医学院/循道卫理医院系统	HER2	I (激活)	4/17 SD
晚期肝癌恶性肿瘤	仁济医院/Carsgen Therapeutics, Ltd.	GPC3	未应用	1PR 3SD/13
转移性大肠癌	上海基因化学有限公司/中国上海市肿瘤医院	CEA	I/II (招募中)	2/10SD
多形性胶质母细胞瘤	希望之城医疗中心/国立癌症研究所 (NCI)	IL13Ra2	I (招募中)	2/3 短期反应, 1 例极大缓解
实体恶性肿瘤	宾夕法尼亚大学	mesothelin (MSLN)	I (完成)	0/6
神经胶质瘤	西雅图儿童医院/本汤恩儿童癌症研究中心	CD171	I (招募中)	1/6PR

图 3. 实体瘤靶点汇总 (来源: 财通证券 2020 年 3 月 26 日 “CAR-T 细胞治疗行业报告”)

多靶点

虽然单靶头的 CD19 CAR-T 的疗效突出，但仍有部分患者的治疗效果不佳，容易复发。例如，最近的 CD19 CAR-T 细胞治疗试验显示 90% 的患者达到完全缓解，但是这些患者中有 11% 最终复发，主要为 CD19 阴性肿瘤，复发的患者中高于 60% 比例的患者出现了 CD19 阴性肿瘤细胞的逃逸。

科研人员对这一现象进行研究，发现肿瘤逃逸存在多种机制 (以 CD19 为例)：

1. 抗原突变：肿瘤细胞通过基因突变可以完全丧失 CD19 表达或改变 CD19 的 CAR 结合

表位。

2. 细胞谱系转换：肿瘤细胞进行表型转换，变成 CD19 阴性的另一种肿瘤细胞。
3. 抗原表位封闭：肿瘤细胞封闭了 CD19 的 CAR 结合表位。

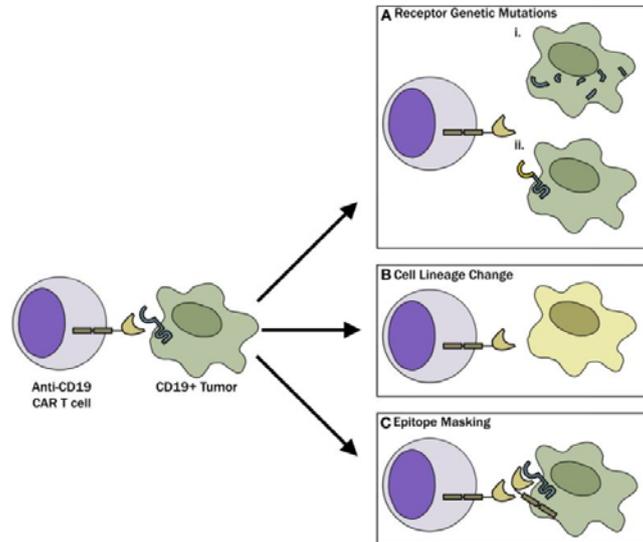


图 4. CD19 抗原逃逸的机制 (来源 DOI:10.3389/fonc.2019.00146)

为了克服肿瘤逃逸这种情况，人们开始对 CAR-T 细胞进行升级——让 CAR-T 细胞可以结合更多的肿瘤靶点，这样当肿瘤细胞不表达 CD19 的时候，CAR-T 细胞也可以通过其他的靶点结合来杀死肿瘤细胞。目前已经有多家研发机构在构建双靶点 CAR-T 细胞，形式多种多样：并联式、串联式、synNotch-CAR、iCAR 等等。

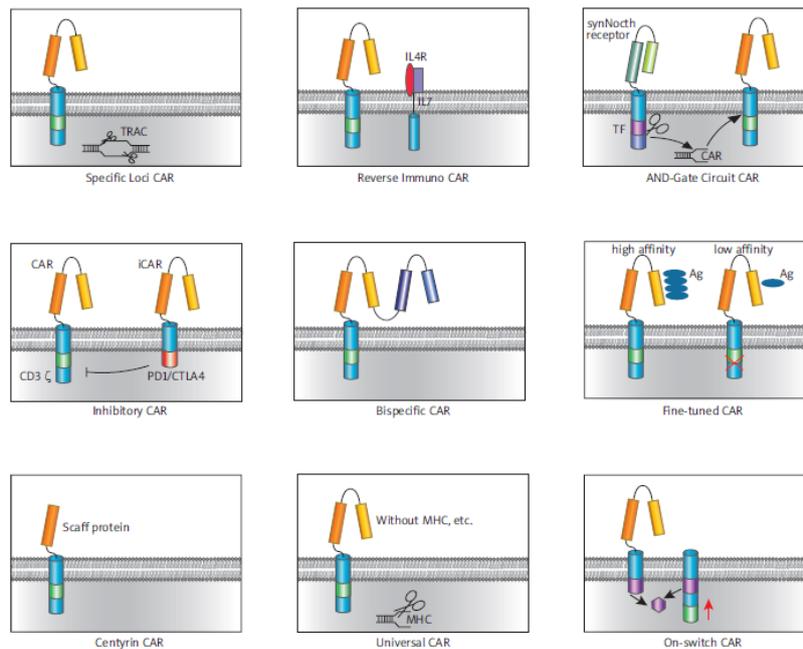


图 5. 各种 CAR 结构设计的示意图 (来源 DOI:10.5114/wo.2018.73892)

2019 年 12 月召开了第 61 届美国血液学会 (ASH) 年会, 第一天的新闻发布会上着重介绍了由中国武汉的华中科技大学和 Cellyan Therapeutics 公司联合进行的一款同时靶向 BCMA 和 CD38 两种抗原的双靶点 (串联) CAR-T 疗法 1 期临床试验结果: 22 名 R/R MM 患者入组, 其中 9 名患者携带髓外肿瘤。他们被分为 5 组, 分别接受递增剂量的双靶点 CAR-T 疗法。在中位随访时间为 36 周时, 18 名患者 (90.9%) 达到最小残留病灶 (MRD) 阴性的缓解状态。其中 12 名 (54.5%) 患者达到严格完全缓解, 7 名 (31.8%) 患者达到好或非非常好部分缓解。在 9 名携带髓外肿瘤的患者中, 8 名患者的髓外肿瘤消失。在接受治疗 7 个月之后 17 名仍然处于缓解期的患者中, 中位缓解持续时间为 28.8 周。研究人员将继续观察这些患者 2 年, 并且计划在中国和美国开展 2 期临床试验, 在更多患者中检验这一疗法的疗效。

近日 (2020 年 3 月), 《Nature》子刊报道了一项重磅级研究, Abdel 博士与 Baylor 医学院合作, 设计了一种三靶点串联式 Tri-CAR: 可同时靶向 CD-19, CD-20 和 CD-22, 动物实验证明比仅靶向 CD19 的 CAR-T 疗效更好。Abdel 博士说"这就像用三叉戟而不是矛来攻击肿瘤细胞"。额外增加的 CD22 和 CD20 这 2 个靶点虽然不是 B 细胞中普遍表达, 但是表达率依旧很高, 尤其是在 CD19 CAR-T 细胞疗法失效 (CD19 抗原逃逸) 的情况下, 这两个靶点的表达反而更加丰富。

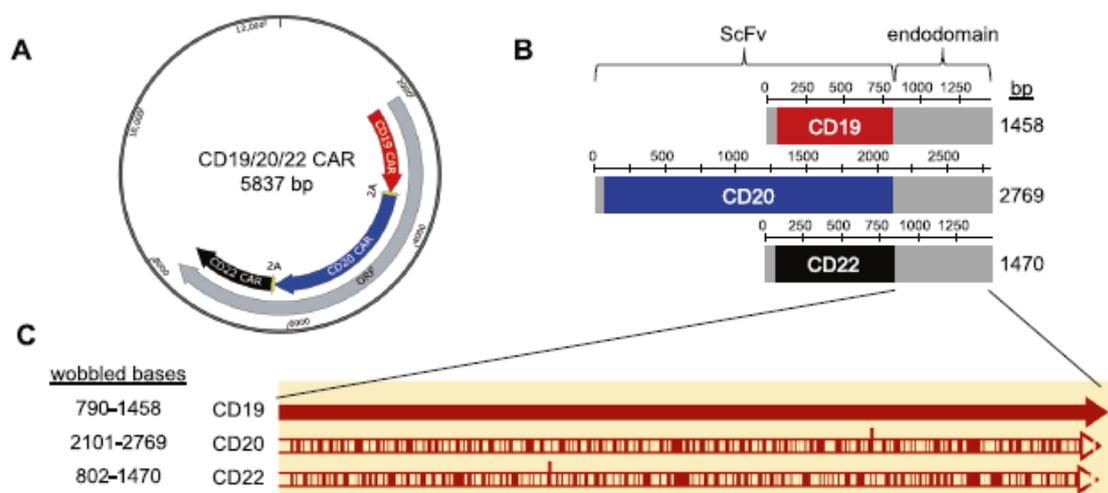


图 6. “三叉戟”CAR 的序列图 (来源 DOI:10.1038/s41375-020-0792-2)

近日 (2020 年 4 月), 免疫疗法公司 Harpoon Therapeutics 宣布其 Tri-TAC 平台设计的第三款候选产品 HPN217 (三靶头串联, 靶向 BCMA) 在针对复发性难治性多发性骨髓瘤

(RRMM) 的 1/2 期临床试验 (NCT04184050) 中进行了首次患者给药。Tri-TAC 平台的首个产品 HPN424 (靶向 PSMA), 目前处于针对转移性去势抵抗性前列腺癌的 1 期试验阶段; 第二款产品 HPN536 (靶向间皮素), 目前处于 1/2a 期临床试验阶段。最终的临床试验结果如何, 值得业内人士期待。

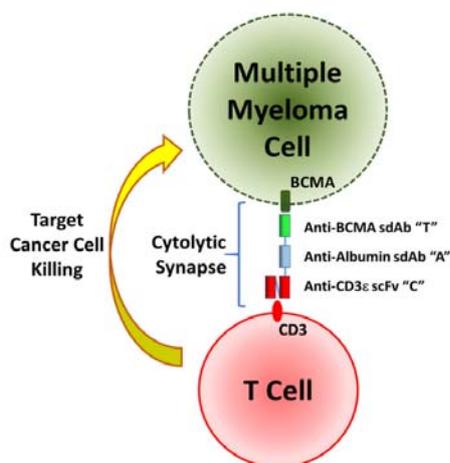


图 7. HPN217 机制示意图 (来源: harpountx 官网)

增加 CAR-T 的识别范围会导致特异性的减弱, 易产生新的安全性问题“on-target, off-tumor”。所以如果能让 CAR-T 更智能化一些, 赋予“逻辑门”, 可以根据情况做出决策, 就更棒了。“逻辑门”的建立需要依靠多种抗原来区分肿瘤细胞和正常细胞, 还需要对 CAR 的信号传导进行精心的设计, 从而让 CAR-T 更为精确靶向肿瘤而不攻击正常细胞。

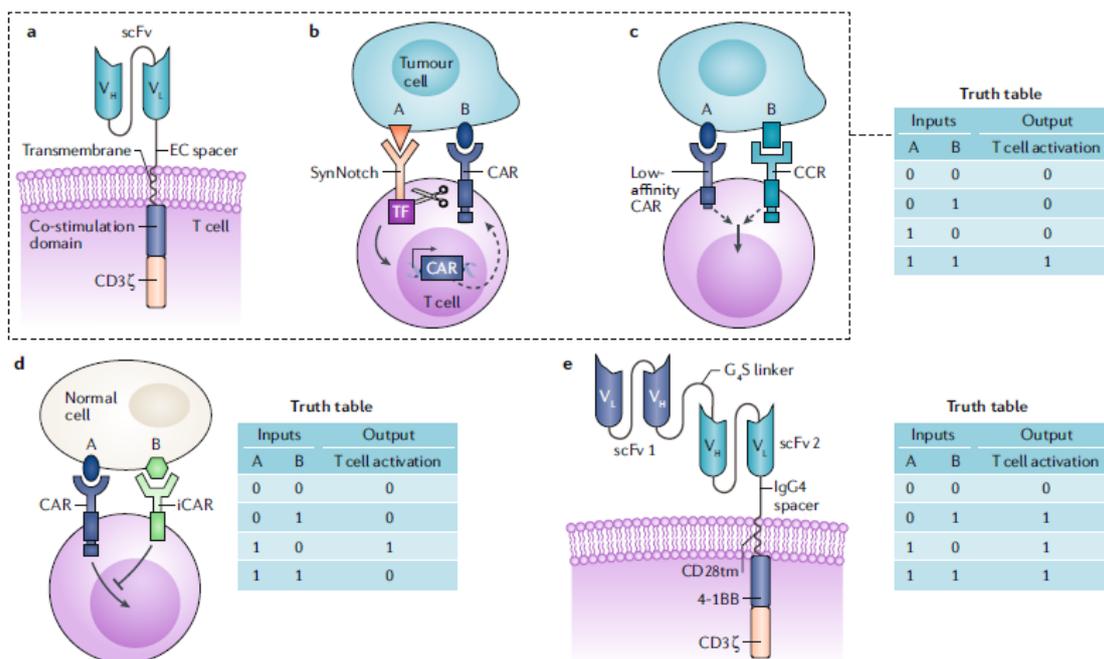


图 8. 智能化 CAR-T 的“逻辑门”示意图 (来源 DOI: 10.1038/s41568-019-0121-0)

synNotch-CAR

麻省理工学院 (MIT) 著名跨界学者卢冠达 (Timothy Lu) 博士团队设计了一种必须识别肿瘤表面表达的两种抗原才会被激活的 CAR-T, 是通过人工合成的 Notch 受体 (synNotch) 来实现的。文章于 2019 年发表于《Nature Reviews Cancer》。

SynNotch 通过基因工程在 T 细胞表面永久性地表达, 我们可以把它看作一种新型的 CAR, 其膜外结构也是抗体片段, 识别并结合抗原 A, 进而引起 SynNotch 的膜内肽链被裂解, 释放出连接的转录因子。转录因子进入细胞核, 特异性地启动第二个 CAR 的转录。第二个 CAR 如果遇到抗原 B, 会进一步激活下游信号, 进入杀伤模式。SynNotch 技术相当于给 T 细胞装了一个“与门”, 只有在接触到的细胞表达两种抗原 A 和 B 的情况下, 才会被激活。

该团队还引进了更多的逻辑门, 统称为 SUPRA CAR 技术。除了多靶点识别的“与门” (A AND B) 外, 还有“或门” (A OR B) 和 SAND (“A NOT B”)。每种逻辑门的功效不同, 可以根据实际需要灵活选择。该技术已经被吉利德科学旗下的 Kite Pharmaceuticals 公司收购并纳入了 CAR-T 开发平台, 未来几年将在临床试验中展露风采, 值得业内持续关注。

iCAR

位于纽约的纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC), Michel Sadelain 博士团队也设计出了特异性更高的 CAR-T: 它同时表达两种不同的 CAR, 一种是与肿瘤表面抗原 A 结合能够激活 T 细胞活性 CAR, 而另一种是与正常细胞表面抗原 B 结合能够抑制 T 细胞的抑制性 CAR (iCAR)。这种 CAR-T 细胞只有在接触到肿瘤特异性抗原 A, 但是不接触到正常细胞中表达的自体抗原 B 时才会被激活, 逻辑门为 SAND (“A NOT B”)。

2. ScFv (靶头) 的设计

scFv 序列是 CAR-T 研发中的核心技术, 筛选一个合适的 scFv 序列, 时间成本和费用成本都不低, 鼠源性的成本在几十万元, 人源化的则需要上百万元。

目前 CAR-T 临床研究所用的 scFv 多源于小鼠, 这无形中增加了宿主对 CAR-T 细胞的免疫排斥反应, 开发人源化或全人源抗体来源的 scFv 可降低 CAR-T 细胞的免疫原性。将不同的重链和轻链随机组合, 可以建成人源化的 scFv 组合抗体文库, 再通过表达量、稳定性、

与抗原的亲合力等指标进行筛选。目前已经有多家企业致力于此，各种全人源 CAR-T 用于临床试验并也取得了较大的进展。

第 61 届 ASH 年会上 (2019 年 12 月 7 日)，驯鹿医疗和信达生物制药公布了联合开发的 CT103A (采用的是靶向 BCMA 的人源化 scFv) 的 18 例经典 I 期爬坡试验结果：可评估的患者 17 例，客观缓解率 (ORR) 达 100%，完全缓解 (sCR/CR) 为 70.6%，很好的部分缓解 (VGPR) 或更好的疗效为 88.2%。17/18 例患者发生 CRS (1-2 级 72.2% (13 例)，3 级 16.7% (3 例)，4 级 5.6% (1 例))。最低剂量组 (1×10^6 cells/kg) 中，2 级或以下的 CRS 发生率为 88%，但总体可控且无神经毒性。值得注意的是，该研究还包括 4 名先前已接受过鼠源抗 BCMA CAR-T 治疗后复发的受试者，表明 CT103A 还可以为鼠源性 CAR-T 治疗后复发的患者提供一种再治疗的选择。2019 年 9 月 10 日，CT103A 获得了国家药品监督管理局 (NMPA) Ib/II 期嵌合方案的 IND 默示许可(受理号：CXSL1900060)，2020 年初开始 II 期临床试验。

近日 (2020 年 4 月)，美国 NIH 癌症研究所 Jennifer N.Brudno 等人在《Nature Medicine》发表了 Hu19-CD828Z CAR-T (采用的是靶向 CD19 的人源化 ScFv) 治疗 B 细胞淋巴瘤的首次报道：临床试验纳入了 20 名先前接受过中位治疗方案数为 4 (1-9) 的难治性 B 细胞淋巴瘤患者，初次治疗后总缓解率 (ORR) 为 70%，完全缓解 (CR) 率为 55%，中位无事件生存期为 6 个月。令人开心的是，相比已上市的 CD19 CAR-T (鼠源 FMC63-28Z CAR, NCT00924326) 回输后有 11/22 (50%) 的患者出现 3/4 级神经毒性，Hu19-CD828Z CAR-T 治疗的神经毒性显著降低，只有 1/20 (5%) 的患者出现 3/4 级神经毒性 ($P=0.0017$)，2 级及以上神经毒性发生率为 20%(4/20)，而 FMC63-28Z CAR-T 为 77%(17/22) ($P=0.0005$)。

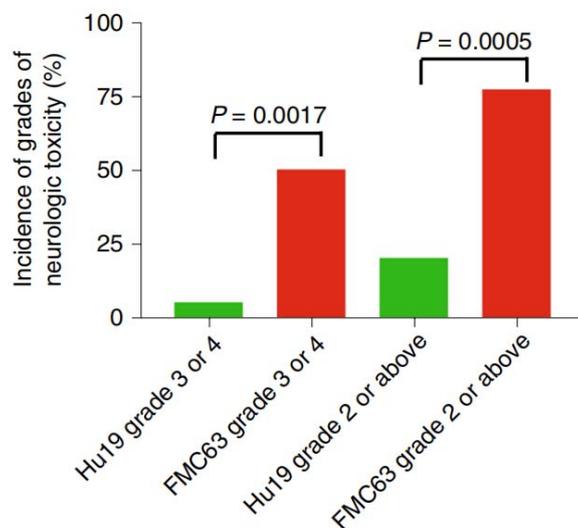


图 9. 神经毒性差异的比较 (来源 DOI: 10.1038@s41591-019-0737-3)

近日 (2020 年 4 月 3 日), CAR-T 领军企业 Kite Pharma 和 Tencobio 公司联合宣布, 双方已达成一项合作和许可协议, 利用 Tencobio 专有的人源重链抗体 (UniAb) 平台, 合作开发新一代具有双重靶向的人源化 CAR-T, 用于治疗多发性骨髓瘤。与普通抗体由两条重链和两条轻链组成不同的是, Tencobio 公司专有的人源化重链抗体仅由重链组成, 空间体积更小, 使得多靶向的人源化 CAR-T 疗法成为可能。

对于 CAR 中的胞外结构域, 还有很多药企也进行了别具匠心的设计并在临床试验中取得了不错的成绩, 也有不少药企正在积极布局, 在此不一一列举。

二、跨膜结构域

跨膜结构域将 CAR 的细胞外结构域与细胞内信号转导结构域连接, 并将受体锚定到 T 细胞膜上, 常用的跨膜结构域来源于 CD4, CD8 α , CD28 和 CD3 ζ 。

CD3 ζ 跨膜域能够使 CAR 形成同源二聚体或与内源 TCR 形成异二聚体, 增强 CAR-T 细胞活性, 但也正是由于其不需要与内源 TCR 结合即可高度活化 T 细胞, 而逐渐被弃用。CD8 α 和 CD28 的跨膜域由于能够促进 CAR 在细胞表面表达, 目前在多数临床试验中采用。

三、胞内结构域

根据是否含有共刺激结构域等不同, 可分为五代 CAR-T: 第一代 CAR-T 无共激域只有 CD3 ζ 链 (ITAM); 第二代 CAR-T 添加了 CD28 或 4-1BB 单刺激结构域 (CM1); 第三代 CAR-T 同时添加了 CD28 和 4-1BB 等双刺激结构域 (CM1 和 CM2); 第四代 CAR-T 在第二代的基础上添加了共表达的细胞因子, 比如 IL-12 等; 第五代 CAR-T 同样基于第二代, 添加了激活其它信号通路的共刺激结构域, 比如 IL2-2R β 胞内结合 SAAT3/5 的结构域。这一代又一代各种不同的结构设计, 赋予了 CAR-T 细胞疗法无限的生机和未来。

第二代 CAR-在 T 细胞增殖、细胞因子分泌、抗凋亡蛋白分泌的能力和细胞死亡延迟的时间等方面优于第一代 CAR-T。2019 年《Science Signaling》上发表了一篇文章, 来自美国墨菲特癌症中心 (Moffitt Cancer Center) 的研究人员对比了第二代与第三代 CAR-T, 结果发现: 第二代 CAR-T 能够刺激类似于天然受体的 CD3 ζ 的表达, 通过详细的磷酸化蛋白质组学分析证明第二代 CAR-T 比第三代 CAR-T 更有效地激活下游信号传导信使。目前的主流

技术依旧是第二代 CAR-T，有较多的临床数据支持，稳定性高且技术工艺较为成熟。

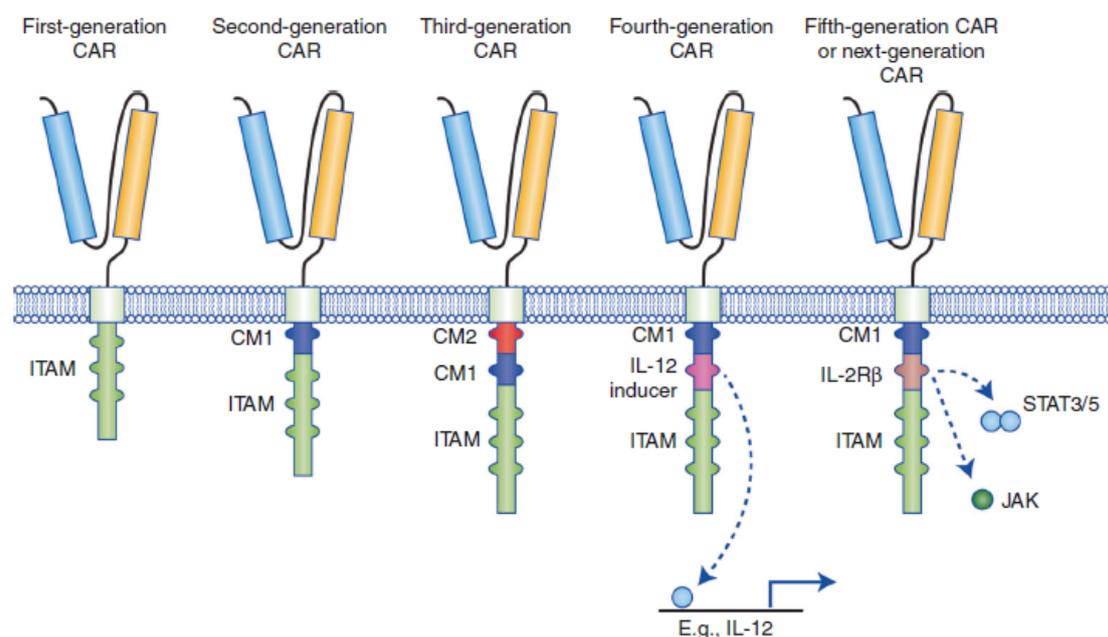


图 10. 五代 CAR-T 示意图 (来源 DOI: 10.1038/s41416-018-0325-1)

目前已上市的两款 CAR-T 疗法均为第二代，CAR 设计上的区别见下表，主要是共刺激域不同：

	Kymriah	Yescarta
所属公司	诺华	Gilead(Kite)
scFv	鼠源 FMC63	鼠源 FMC63
铰链区	CD8 α	CD28
跨膜结构域	CD8 α	CD28
共刺激结构域	4-1BB	CD28
信号转导结构域	CD3 ζ	CD3 ζ

CD28 与 4-1BB，选择哪个作为共刺激域更好？ 2018 年《Science Signaling》期刊上一篇文章专门比较了这两种结构，结果发现：CD28 表现出更快、更强的信号活动，而 4-1BB 则相对更慢、更温和。但是，4-1BB 有着“延长 T 细胞寿命并维持其抗癌作用”的潜在优势。

经过多家公司（诺华、Juno、Kite、斯丹赛等等）的临床试验，从试验结果来看，4-1BB CAR-T 是更加安全有效的，使用 4-1BB 而非 CD28 逐渐成为了行业共识。早些时候 Juno 因临床试验中出现 5 例不可预期的脑水肿死亡，而不得不宣布关停临床试验，后经 Juno 分析

推测可能由预处理化疗药物氟达拉滨或 CD28 共刺激结构域引起。而使用 4-1BB 的诺华和斯丹赛等公司在数百例 CAR-T 临床试验中未出现一起治疗相关的病人死亡事件。于是 Juno 在内的一些 CAR-T 公司逐渐放弃 CD28，转向 4-1BB。

【结语】

诸多科研人员正努力的对 CAR-T 技术进行升级换代，越来越多别具匠心设计的 CAR-T 步入临床阶段，甚至进入审批状态。我们为肿瘤患者未来有如此多的 CAR-T 疗法可供选择而感到高兴，同时我们也期待这些 CAR-T 疗法尽早上市，造福更多的患者！

参考文献：

1. Zhang C , Liu J , Zhong J F , et al. Engineering CAR-T cells[J]. Biomarker Research, 2017, 5(1).
2. <http://www.persongen.com/news/81.html>
3. 财通证券 2020 年 3 月 26 日 “CAR-T 细胞治疗行业报告”
4. Shah N N , Maatman T , Hari P , et al. Multi Targeted CAR-T Cell Therapies for B-Cell Malignancies[J]. Frontiers in Oncology, 2019, 9.
5. Fuliang C , Jingjing C , Neelalpu S S . Versatile CAR T-cells for cancer immunotherapy[J]. Współczesna Onkologia, 2018, 2018(1):73-80.
6. 2019 ASH education book
7. Kristen Fousek, Junji Watanabe, Sujith K. Joseph, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression[J]. Leukemia, 2020, 9(1).
8. <https://www.harpoontx.com/>
9. Wu M R , Jusiak B , Lu T K . Engineering advanced cancer therapies with synthetic biology[J]. Nature Reviews Cancer, 2019.
10. Brudno J N , Lam N , Vanasse D , et al. Safety and feasibility of anti-CD19 CAR T cells with fully human binding domains in patients with B-cell lymphoma[J]. Nature medicine, 2020, 26(2):1-11.
11. Nicholas, Tokarew, Justyna, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells.[J]. British Journal of Cancer, 2018.

作者： JF Zhang

审阅： BB Huang