



## Topic Insights

## 药物干预进入细胞疗法的第三纪元

何维

Professor, MD, Chairman of the Department of Immunology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, China

## 1. 引言

2017年8月30日美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 在其网站发布了一个题为“FDA批准第一个基因疗法在美国上市”的消息, 披露FDA批准诺华制药公司 (Novartis Pharmaceuticals Corp) 研发的一个基于细胞的基因疗法Kymriah (tisagenlecleucel) 用于某些儿童和年轻人患复发或难治性急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 的治疗[1]。ALL是一种骨髓和血液系统的恶性肿瘤, 晚近在美国发展迅速, 是最常见的儿童癌症。Kymriah是一种基因修饰自体T细胞免疫疗法, 获准用于25岁以下有B细胞前体ALL的肿瘤治疗。患者个体自身T淋巴细胞表面经基因修饰, 含有一个被称为嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) 的特异性蛋白, 可引导T细胞靶向并杀死表面表达一个特异性抗原 (CD19) 的白血病细胞。事实上, Kymriah代表了用基因工程化T细胞所实施的一种过继细胞免疫治疗 (adoptive cellular immunotherapy)。FDA专员Scott Gottlieb医学博士认为, 这项技术的应用已经使医学创新进入一个新前沿, 用重构患者自身T细胞治疗致死性癌症。从历史视角来看, 细胞疗法, 或者更准确地说基于细胞的基因治疗, 是代表着疾病的药物干预已进入新纪元的一个重要标志。以药物为手段对疾病进行干预, 已经历了化学药物干预的第一个纪元和生物药物干预的第二个纪元, 而

如今医学治疗已经进入细胞疗法的第三纪元。本文将概要回顾药物干预三个纪元历史过程与特征, 并分析细胞疗法第三纪元的发展前景。

## 2. 药物疾病干预的三个纪元

以药物为技术手段, 对疾病进行干预, 达到治愈的目的。这是人类的一个古老的行为。公元前221年至公元220年, 中华民族的《黄帝内经》中就有13个治疗疾病的药方。此后, 传统的中医学更是积累了丰富的中医中药治疗人类疾病的经验。人类使用鸦片及其天然活性成分吗啡也有长达5000年的历史[2]。在现代科学技术充分发展的条件下, 古老经验性用药的物质基础才得到充分的证明。因此, 本文提出药物干预的三个纪元的概念, 主要是从科学技术对人类药物干预历史进程产生质的影响角度出发, 分析每个纪元关键技术里程碑的带动与辐射作用, 从中发现一些规律性变化与发展趋势。另外, 药物干预的三个纪元之间的关系并非是取代性的, 而是叠加性的, 甚至是相互促进的。

医学的一项最重要的进步是对疾病诊断。这是基础医学和临床医学两大学科对医学进步的贡献。根据世界卫生组织国际疾病分类 (International Classification of Diseases, ICD) 的第10次修订本 (ICD-10) 数据, 人类疾病有2468种大类、19 707种小类。

医学的另一项最重要的进步是利用药物作为手段对

疾病进行干预即治疗。1763年英国医生Edmund Stone就从柳树皮中提取了水杨苷。1899年德国拜耳公司将第一个化学合成药物阿司匹林（来自于水杨苷）推向市场，开启化学药物治疗时代，开辟了药物干预的第一个纪元。

## 2.1. 药物干预的第一纪元

在化学药物治疗时代里，在需求、技术、社会方面分别呈现以下主要特征。

### 2.1.1. 疾病需求是化学药物研发应用的主要驱动力

疾病需求决定着化学药物的种类与品种，决定着研发资源的集中度与配置，决定着应用的方向与重点。疾病需求的变化也决定着上述变化。自19世纪以来，尤其是第二次世界大战以后，卫生和生活条件的改善使人类健康状况大幅度改善，人类预期寿命大幅度延长。卫生健康事业发展，大规模预防传染病的疫苗的应用以及人类居住条件的改善解除了天花、鼠疫等经典烈性传染病对人类健康的威胁。但是，流感、结核病、艾滋病等某些传染病仍然威胁一些国家与地区人群健康。一些微生物跨物种传播使禽流感病毒、埃博拉病毒的人群感染以新发、再发传染病的方式威胁某些地区人群的健康。

然而，预期寿命延长使全球人口趋于老龄化。衰老成为疾病的主要危险因素。癌症、心脑血管疾病、糖尿病、阿尔兹海默病、骨质疏松、肥胖症、疼痛等慢性非传染性疾病逐步成为全球人类健康的主要威胁。这一疾病谱的变化牵引着化学药物研发应用的方向与重点。全球现有2600多种化学结构完全不同的化学实体药物。如果加上基本分子组合、结构修饰等，上市药物有10000多种[2]。上述药物可治疗1100多种大类疾病。目前，研究与经费投入最热的领域是癌症、糖尿病等[3]。然而，阿尔兹海默病、疼痛、精神分裂症等则研发资源明显投入不足。机制不清、研发商业风险高是重要的原因。

### 2.1.2. 药物技术研究已经从以活性化学成分为核心转向以药物分子靶向受体为核心

经典的药物研发模式是以活性化学成分为核心的。首先找到一种在实验动物身上呈现某种药理学作用的毒素、草药或其他植物材料，从中分离出活性化学成分；再确定其分子结构并寻找方法来合成该化学分子；最后鉴定其生物活性。其后也可对该化学分子进行结构修

饰，使其优化来降低使用剂量，提高疗效。目前经常使用的433种药物分子实体，绝大多数是以上述经典药物发现方式找到的。这一方式主导了从20世纪初到20世纪中叶化学药物开发进程，并且显示出两个重大的缺陷：一是对于药物作用的分子或细胞靶点知之甚少；二是需要合成大量具有成药潜力的化合物，并且使用大量的动物实验进行检测，研发成本巨大，十分耗时耗力。事实上，药物研究的受体理论与定量药理学分析方法一直与经典药物开发模式相伴而行，到20世纪中下叶后逐步成为药物研发的主流。英国生理学家John Newport Langley和德国免疫学家Paul Ehrlich在19世纪初就提出了受体理论，对此后的药物研发影响巨大而深远。1933年，Clark的提出了占领理论的雏形。1956年，Stephenson引入了“效能”概念，完善了受体占领理论。1966年，Furchgott提出“内在效能”的概念，将组织反应的效能与激动剂受体复合物的效能分离开来，从此“相对效能”的概念在不同受体系统之间得到普遍应用。二态理论（1957年）、速率理论（1961年）从离子通道开放与闭合、拮抗剂与激动剂速率差异等角度进一步完善受体学说，而G蛋白偶联受体研究使受体学说进入更为复杂、更为精细三方多态受体系统的研究时期。在过去的几十年里，以药物分子作用靶点为核心的化学药物研发模式逐步取代“黑匣子”传统模式。受体理论对化学药物研发的重要影响在于使化学药物更具明确的靶向性，其研究活跃、产出较多的是肿瘤和心血管疾病药物研发领域。在肿瘤治疗上，目前约有50余种小分子抗肿瘤靶向药物。靶向药物施用的靶向治疗效果好，且副作用小于常规化疗方法而备受医生和患者青睐，只是所需费用高昂。由于新药物靶点发现困难，针对相同靶点或受体的药物开发在业内具有普遍特点。

### 2.1.3. 政府严格监管使用控制与高新技术产业拉动之间的平衡形成了医药产业稳定增长的格局与态势

各国对药物研发与上市均采取严格监管的政策与法律，其中临床试验是重点监管阶段，安全性与有效性是监管的重点。就化学药物而言，高风险是一个首要的特点。一般认为，化合物的成药概率为1/5000化合物，而只有10%临床试验的药物可获得批准[2]。这就导致了药物研发的长周期和高投入。研发一个创新药物需要10~15年时间。21世纪初，一个创新药物总体研发经费需要约8亿美元。该费用到2013年已经上升到10亿美元。创新药物研发还体现了对高新技术与人才的依赖，需要

以专利为核心的知识产权和高度专业化人才的支撑。因此，创新药物研发是一个系统性极强的工作，任何一个环节出现不可克服的问题都将导致药物研发失败。然而，创新药物研发又有高回报的特点。新药上市后可得到高额收益。

普遍的药物研发分工为：小型公司在风险投资支持下从事药物的临床前研究，等到临床试验出现良好成药性前景时，其产品技术大多为大型制药公司所并购。拜耳公司120年前将生产染料的化工公司转向化学制药，启动了制药工业的发展。全球药物市场在过去50年迅速扩大，总市值平均每6年增加一倍[2]。2017年，全球药物市场总销售额为 $1.128 \times 10^{12}$ 美元，年增长率为4.81%，占全球GDP的1.5%，世界排名前15位的制药企业市值占总市场规模的约50%。在全球药物市场的占比上，北美地区为40%，中国为20%，欧盟国家为22%，日本为8%，其他国家为10%。

## 2.2. 药物干预的第二纪元——生物药物

1922年加拿大多伦多大学Frederick Grant Banting 和 Charles Herbert Best发现胰岛素，并用动物来源的胰岛素治疗糖尿病患者，开启了生物药物的时代。1982年美国礼来制药公司将世界第一个基因工程药物——重组人胰岛素推向市场，使药物干预进入第二纪元。在生物药物纪元中，其需求、技术、社会的特征有了一些新变化。

### 2.2.1. 生物药物满足了许多难治疾病的用药需求

价格低廉、安全有效基因重组人胰岛素的大规模应用使广大糖尿病患者大为受益。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)使慢性肾衰贫血患者有药可用。组织型纤溶酶原激活物(tPA)、尿激酶可治疗心肌梗死。生长激素(growth hormone, GH)可治疗侏儒症。缺乏有效药物的硬皮病有了 $\beta$ 干扰素可用。抗肿瘤坏死因子的抗体药物使难治的类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)得以缓解。一大批肿瘤的治疗性抗体显示良好的疗效。截至2016年6月，美国FDA批准了72个靶向抗肿瘤药物，其中有24种靶向抗体药物。针对免疫检测点的抗体药物，包括施贵宝公司的抗-CTLA-4抗体药物Ipilimumab、抗PD-1抗体药物(MSD公司的Pembrolizumab、BMS公司的Nivolumab)、Genetech/Roche公司的Atezolizumab(抗PDL-1)等对难治的实体恶性肿瘤显示了良好的疗效。上述生物药物总体安全，有一定疗效和高于30%的患者反应率[3]。

### 2.2.2. 生物药物具有明确的靶向性

生物药物靶点明确，作用机制较清楚，其高选择性规避了“脱靶”效应造成的副作用，比小分子化学药物更安全。尤其是抗体药物，以其与抗原作用的特异性而备受研发人员的青睐。

### 2.2.3. 单克隆抗体药物成为生物药物发展的带动品种

抗体药物针对性强、临床失效风险小。与小分子化学药物相比，抗体药物研发时间短、花费少，市场增长迅速。因此，抗体药物已是大型制药企业和中小型药物研发公司的重点研发对象，前景看好。

## 2.3. 药物干预的第三纪元——细胞治疗

如今，药物干预进入细胞治疗的第三纪元。首先，让我们回顾一下这一纪元的主要里程碑事件。20世纪80年代，人们在进行骨髓移植时，不经意地发现T细胞有治疗用途。整体骨髓移植中的T细胞显示了抗肿瘤活性。过继性T细胞转移(adoptive T cell transfer, ACT)既可有移植物抗肿瘤反应，也可产生移植物抗宿主反应(graft-versus-host disease, GVHD)的毒副作用[4]。鉴于同种异体T细胞的副作用，研究者把视线转移到自体T细胞。在这方面，美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的Rosenberg博士可谓是利用ACT治疗癌症的先驱者。1985年，Rosenberg研究小组首次进行自体输注淋巴因子活化的杀伤细胞(lymphokine-activating killer, LAK)佐以白细胞介素-2(IL-2)治疗转移性肿瘤患者[5]。高剂量IL-2体内注射可导致患者产生毛细血管渗漏综合征，导致LAK输注技术试验搁浅。1987—1994年间，Rosenberg研究小组开展了肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)治疗转移性黑色素瘤研究，其中一项研究(88例观察)表明有效率为34%[6]。TIL制备过程较复杂，且其多克隆特性使其肿瘤特异性难以充分体现。2006年，Rosenberg研究小组首次报道用肿瘤相关抗原MART-1(melanoma antigen recognized by T cells 1)特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)基因修饰的T细胞过继治疗肿瘤患者[7]。肿瘤特异性自体T细胞基因工程技术可培育出称之为基因工程TCT-T细胞，在研究上处于与CAR-T细胞技术相并行的状态，代表着T细胞工程化抗肿瘤的两大方向。目前TCT-T技术在实体恶性肿瘤领域广泛试用。靶向NY-ESO-1的TCR-T细胞技术因其杀瘤谱广、毒副作用小而备受青睐。一些学者寄希望于此项

技术可针对恶性肿瘤发生发展过程中频发的突变抗原 (mutated antigen), 使肿瘤个体化治疗更具针对性。

1989年以色列科学家Eshhar研究小组首次报道具有抗体特异性的CAR [8]。在治疗血液系统B淋巴细胞肿瘤上, 以CD19为靶点, 2011年宾夕法尼亚大学June教授报道CAR-T细胞治疗慢性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) [9], 2013年纽约纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) 的Sadelain博士[10]、2014年宾夕法尼亚大学的Maude博士[11]和2016年西雅图福瑞德·哈金森癌症研究中心 (Fred Hutchinson Cancer Research Center) 的Turtle博士[12]等多个实验室报道用CAR-T细胞治疗ALL, 获得了70%~90%的高反应率和持久疗效。

2017年8月, 诺华制药公司将CAR-T细胞技术以Kymriah产品方式推向市场, 开辟了细胞治疗的新纪元。同年10月18日, 美国的Kite制药公司靶向CD19的CAR-T细胞疗法 (Yescarta, axicabtagene ciloleucel) 也被美国FDA批准上市, 用于患有复发性或难治性大B细胞淋巴瘤的成人的二线或二线以后的治疗。尽管CAR-T细胞疗法在使用上面临严重副作用的风险, 美国FDA还是审慎地、有条件地批准了这项划时代的技术。

以CAR-T细胞疗法为代表的细胞治疗纪元的需求、技术、社会的特征也出现一些新变化。

### 2.3.1. 细胞治疗在需求上针对更加复杂难治性疾病

Kymriah以难治性或复发性ALL为适应症。Yescarta治疗大B细胞淋巴瘤也是如此。治疗适应症基本上是化疗、靶向药物、骨髓移植治疗后均无效的病例, 属于二线或二线以后治疗方案。一些在研的项目还选择难治性的BLL和多发性骨髓瘤。当然目前获准的CART疗法有效性仅局限于血液系统B淋巴细胞恶性肿瘤, 对于大多数血液系统非B淋巴细胞的恶性肿瘤以及实体肿瘤尚未找到有效的治疗策略。

2.3.2. 细胞治疗在技术策略上是以细胞为给药载体, 以合成的基因表达蛋白为作用分子, 以细胞工程、抗体工程、基因工程技术和合成生物学为技术支撑

细胞工程是细胞治疗的输注与效应基础。细胞疗法选择了在体外可增殖生长的T淋巴细胞为效应细胞, 从而解决了大多数成熟正常体细胞在体外数量无法扩增的问题, 成为细胞工程在人体成功应用的典范。CAR-T细胞疗法利用抗体工程技术, 将单克隆抗体片段作为治疗

的靶向分子, 发挥了单克隆抗体的高度抗原特异性的优势。CAR-T细胞技术利用基因工程技术和合成生物学技术成功合成了一个人工合成T细胞表面受体基因, 并在体外通过逆转录病毒或慢病毒载体将该基因转染给患者自身T细胞, 使其CAR细胞外端为特异性抗体片段, 与肿瘤靶细胞表面靶抗原结合, 而细胞内端是介导T细胞信号转导的正常分子, 可介导T细胞活化, 产生杀伤功能。这一人工合成的CAR可谓是药物受体学说在21世纪的创新应用。基因工程和合成生物学技术为细胞疗法提供了赋能支撑。最后, 肿瘤学、肿瘤免疫学为细胞治疗提供了科学学科支撑。

### 2.3.3. 政府和社会有效应对 CAR-T 细胞疗法新技术的高风险挑战

CAR-T细胞疗法之所以最终上市还在于其对难治性肿瘤的有效治疗。最初, 一个典型病例使这项新技术展现美好前景。2012年4月, 一个名字叫Emily Whitehead患有ALL的6岁女孩, 在经过两轮化疗后病情仍然趋于恶化, 她接受了Carl H. June博士团队的CAR-T细胞疗法。治疗使Emily产生强烈的副作用反应, 一度昏迷。但是她后来苏醒并逐渐康复。后来骨髓检查时发现, 她的白血病细胞奇迹地消失了! 学术界后来发现这一副作用主要是细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 所致。2014年, 美国NCI儿科临床组专家用治疗类风湿关节炎的抗白细胞介素 (IL)-6的抗体药物治疗CRS, 取得良好疗效[13]。在某种意义上说, 在患者及其家属的积极配合下, 从事临床试验的医生、科学家不断进行基于问题解决的创新探索, 这是CAR-T细胞疗法成功问世的重要科技因素, 为监管科学打下了坚实的基础。另外, 政府监管创新更是关键因素。以CD19分子为靶点的CAR-T细胞疗法治疗B淋巴细胞肿瘤一度有三个制药企业处于研发领跑状态: 大型的与June博士合作的诺华制药公司、小型的与Rosenberg博士合作的Kite制药公司以及与Sadelain博士合作的Juno制药公司。2016年, 在Juno制药公司治疗ALL的JCAR015临床试验中, 出现了5例患者死亡, 其与脑水肿有关。同年7月, 该项目停止进行临床试验。2017年3月, Juno公司宣布终止JCAR015项目。尽管另外两个公司的产品最终得以上市, 但是, 鉴于CAR-T细胞可引起致死性CRS以及某些神经系统毒副作用, 在批准Kymriah上市的同时, 美国FDA采取了两个重要措施: 一是拓展了抗IL-6抗体药物Actemra

(tocilizumab)在CAR-T细胞疗法所致CRS的治疗适应症；二是要求Kymriah产品进入风险评估和减灾战略(REMS)相关程序中,对实施CAR-T细胞疗法的临床医疗机构与研究应用人员提出了相关技术要求,从而确保药物的益处大于风险,确保其安全使用。美国FDA以优先审评和突破性疗法程序来审理Kymriah,保证其既尽快上市,又风险可控。

### 3. 细胞疗法的前景展望

#### 3.1. 基因工程免疫细胞疗法将在向与其他疗法相结合、多靶点、动态靶向、范围扩大、功能优化方向发展

细胞疗法源于免疫T细胞,用于肿瘤的免疫治疗。在可预见的未来,还会在肿瘤的免疫治疗领域进一步发展,其重点将瞄准恶性实体肿瘤,选择合适靶点是一个关键因素。其治疗策略可能会与肿瘤的化疗、靶向治疗相结合,以寻求最佳的疗效。鉴于肿瘤的多基因相关性,多靶点的靶向设计可能是下一代基因工程免疫效应细胞的设计选择。由于肿瘤的异质性和突变性,在不同治疗时相上,可能寻求动态靶向的策略安排。另外,细胞疗法也会在扩展治疗疾病方面上有所体现。自身免疫病、感染、炎症、退行性疾病和纤维化可能成为细胞疗法应用的新领域[14]。基因工程免疫细胞的功能将会得到更加优化,如减少有害细胞因子的释放、在体内存活时间更长等。

#### 3.2. 活的细胞疗法将向智能化、自动化、便利化方向发展,是精准医学发展的重要抓手

以细胞为给药载体,其综合性能要远远优于单独的化学药物和生物药物。细胞可实现一些智能化的功能,如定向迁移与聚集、完成作用后凋亡、阶段性行使某种功能等。细胞生产体外自动化也是一个趋势。通过人工智能和自动化技术可实现所施用细胞的采集、培养、输注等构成自动化,让机器代替人工劳动。细胞疗法使个

体化医学成为可能,并且成为精准医学发展的一个重要抓手。

#### 3.3. 活的细胞疗法给政府监管制度带来挑战与改革发展机遇

有关细胞疗法是技术还是药物,一直存在争议。如果按药物管理(世界大多数国家是按药物管理的),那么一个多靶点、不断调整的治疗方案如何审批与监管?也许一个制度上的创新供给,才会有力推动细胞疗法迅速发展,以造福人类。

### References

- [1] FDA approval brings first gene therapy to the United States [Internet]. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2017 Aug 30 [updated 2018 Mar 26; cited 2018 Jul 22]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm574058.htm>.
- [2] Bartfai T, Lees GV. Drug discovery: from bedside to Wall Street. Burlington: Academic Press; 2006.
- [3] Bartfai T, Lees GV. The future of drug discovery: who decides which diseases to treat? Burlington: Academic Press; 2013.
- [4] Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991;324(10):667-74.
- [5] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986;233(4770):1318-21.
- [6] Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, Solomon D, Topalian SL, Toy ST, et al. Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1988;319(25):1676-80.
- [7] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314(5796):126-9.
- [8] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(24):10024-8.
- [9] Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3(95):95ra73.
- [10] Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013;5(177):177ra38.
- [11] Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.
- [12] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126(6):2123-38.
- [13] Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
- [14] Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell* 2017;168(4):724-40.