γδT细胞免疫疗法的最新临床研究进展

周永军 邹巧云 胡艳艳
(甘肃医学院,甘肃 平凉 744099)

摘 要:γδT 细胞是固有免疫系统中的效应细胞,这些细胞以 MHC 不受限制的方式发挥作用,使它们成为癌症免疫治疗的理想介质,近年来在过继性T细胞免疫疗法中越来越受欢迎。T细胞有两种类型,包括αβT细胞和γδT细胞。前者表达T细胞受体(TCR),该受体包含α链和β链的异二聚体。后者表达包含γ链和δ链异二聚体的TCR,通常不表达共受体CD4和CD8,平均占人类外周血T细胞的4%。γδT细胞是MHC非依赖性的,并已被发现识别多种配体分子,如BTN家族蛋白(BTN2A1/BTN3A1和BTNL3/BTNL8)、MHC相关蛋白。γδT细胞通过其TCR识别这些分子,并表达先天受体,如NKG2D、Toll样受体(TLRs)和CD16。γδT细胞在对抗感染性和肿瘤疾病中发挥重要作用,γδT细胞的免疫反应本质上偏向于I型免疫,I型免疫对感染细胞和肿瘤细胞产生强烈的细胞毒性作用(主要通过颗粒酶B和穿孔素),并导致IFN-γ产生增加。已有的研究表明,γδT细胞与癌症的良好预后呈正相关。这进一步支持了在癌症治疗中引入γδT细胞免疫疗法。

关键词:γδT;细胞免疫疗法;临床研究
中图分类号:R392.3 **文献标识码:**A **文章编号:**3006-0036(2024)02-0040-04
DOI:10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.02.012

γδ The Latest Clinical Research Progress of T Cell Immunotherapy

Yongjun Zhou, Qiaoyun Zou, Yanyan Hu
(Gansu Medical College, Pingliang, Gansu 744099)

Abstract: γδ T cells are effector cells in the innate immune system, which function in an unrestricted manner by MHC, making them an ideal mediator for cancer immunotherapy. In recent years, they have become increasingly popular in adoptive T cell immunotherapy. There are two types of T cells, including αβ T cells and γδ T cells. The former expresses T cell receptor (TCR), which includes α Chain and β Heterodimer of chains. The latter expression includes γ Chain and δ The TCR of heterodimers typically does not express co receptors CD4 and CD8, and accounts for an average of 4% of human peripheral blood T cells. γδ T cells are MHC independent and have been found to recognize various ligand molecules, such as BTN family proteins (BTN2A1/BTN3A1 and BTNL3/BTNL8) and MHC related proteins. γδ T cells recognize these molecules through their TCR and express innate receptors such as NKG2D, Toll like receptors (TLRs), and CD16. γδ T cells play an important role in combating infectious and tumor diseases, γδ The immune response of T cells is essentially biased towards type I immunity, which produces strong cytotoxic effects on infected and tumor cells (mainly through granzyme B and perforin) and leads to IFN- γ Generate an increase. Existing research has shown that, γδ T cells are positively correlated with a good prognosis of cancer. This further supports the introduction of cancer treatment γδ T cell immunotherapy.

Keywords: γδ T; cellular immunotherapy; clinical research

γδT细胞作为一种特殊的T细胞亚群,具有独特的抗原识别和杀伤功能,近年来被广泛应用于免疫治疗领域[1]。随着研究的不断深入,γδT细胞免疫疗法在肿瘤治疗、感染性疾病治疗、自身免疫病治疗等方面显示出巨大的潜力。本文将对γδT细胞免疫疗法的最新临床研究进展进行系统综述,旨在为该领域的研究和临床实践提供参考和启示。

1 γδT细胞免疫治疗的开发策略

目前,制药公司在开发基于γδT细胞的抗癌疗法方面取得了很大进展。这些公司正在开发的临床前和临床阶段γδT细胞相关抗癌产品,设计的方法更加

收稿日期:2024年01月07日
作者简介:周永军,硕士,研究方向为细胞免疫疗法;邹巧云,硕士,研究方向为细胞免疫疗法;胡艳艳,硕士,研究方向为细胞免疫疗法。

多样化。

制药行业大多采用了四大类基本策略。第一种是不经修饰的过继疗法，在该策略中，研究人员专注于利用效应γδT细胞的天然能力，并利用其不依赖MHC的性质，利用“现成”、安全使用和易于生产的特点。该方法包括利用Vδ2和Vδ1γδT细胞，重点优化扩增步骤，例如GammaDelta Therapeutics和PhosphoGam公司的产品[2]。

第二种是修饰后的过继疗法。将经典的CAR结构引入γδT细胞是这一策略的起点，至少有九家公司使用了典型的CAR-T细胞技术。CAR-γδT细胞的靶标可分为两类：一类是在肿瘤中高表达的抗原，如GPC3和间皮素，另一类是受体，如NKG2DL和PD-L1。此外，许多公司都设计了改良的CAR。一种类似于TCR-T细胞技术的策略是将选定的抗肿瘤γδTCR移植到αβT细胞中，如Gadeta；或使用γδTCR结构域修饰CARs，例如Eureka Biotechnology公司。另一种策略结合了诱导多能干细胞（iPSC）和CAR技术来生产现成的CAR-γδT细胞，如Century Therapeutics和CytoMed Therapeutics生产的细胞[3]。除了通过CAR修饰γδT细胞外，近年来，CRISPR的基因编辑也被IN8bio和Immatics等公司普遍使用。

第三是基于抗体的策略。ImCheck已使用抗BTN抗体在体内刺激Vγ9Vδ2 T细胞；在他们I/II期临床试验的早期分析中，ICT01（抗BTN3A抗体）在22名患者队列中显示出36%的疾病控制率。LAVA Therapeutics和Shattuck等几家公司使用双特异性抗体来激活γδT细胞并赋予其特异性。PureTech使用抗Vδ1抗体来阻断Vδ1γδT细胞。Acepodia将基于抗体的方法与过继细胞转移相结合，其中γδT细胞被肿瘤特异性抗体化学修饰。

最后是化学药物的使用和对肿瘤的修饰。美国基因技术公司旨在对肿瘤细胞进行基因修饰，以提高其PAgs水平，并原位激活Vγ9Vδ2 T细胞。AVM生物技术公司利用高浓度药物地塞米松磷酸盐的抗肿瘤作用涉及γδTCR+NKT细胞的激活。这种药物可以单独给药，也可以在CAR-T细胞治疗前作为预处理剂给药。

2　已有的γδT细胞免疫疗法临床结果

截至2022年10月，至少有28项γδT细胞免疫疗法研究（37个队列）正在临床中进行，所有这些研究都使用了Vγ9Vδ2 T细胞。这些研究共包括559名患者，其中有14个队列接受体内刺激，23个队列接受过继细胞转移。早期的研究通常是单药治疗，后期的研究开始将γδT淋巴细胞治疗与其他传统治疗相结合，通常是化疗。此外，81%的队列接受γδT细胞治疗是用于治疗实体癌，其中肺癌和肾癌是测试最多的肿瘤。

在307名可以测量肿瘤反应的患者（来自27个队列）中，无论策略如何，客观缓解率（ORR）为18%，疾病稳定（SD）率为31%。当对每种情况下的患者数量分别进行比较时，体内刺激与ACT以及ACT与ACT+之间显示出显著差异，而体内刺激与ACT+相似。然而，当详细检查结果时，发现对体内刺激治疗的最佳反应只有PR，最大的贡献来自将体内刺激与PD-1治疗相结合的研究。相比之下，在接受ACT+治疗的20名ORR患者中，有11人获得了CR，如图1所示。

此外，由于肿瘤类型会对治疗反应产生重大影响，因此在这组307名患者中比较了血液癌和实体癌患者的反应。其中，49名患者患有血液学癌症，而258名患者患有实体癌。血液学癌症患者中，37%（18名患者）实现响应（合并OR率30.1%），实体瘤患者中14%（36名患者）实现响应（合并OR率5.6%）。

3　进行中的γδT细胞临床研究

截至2022年11月15日，至少有48项γδT细胞相关临床试验在ClinicalTrials上注册。在这些试验中，30项（63%）正在进行中，其中大多数是I期试验，旨在测试使用Vγ9Vδ2 T细胞治疗癌症的安全性和初步疗效。在所有这些试验的发起者中，中国和美国占81%。此外，这些注册试验也显示了在临床中应用γδT细胞策略的动态演变。

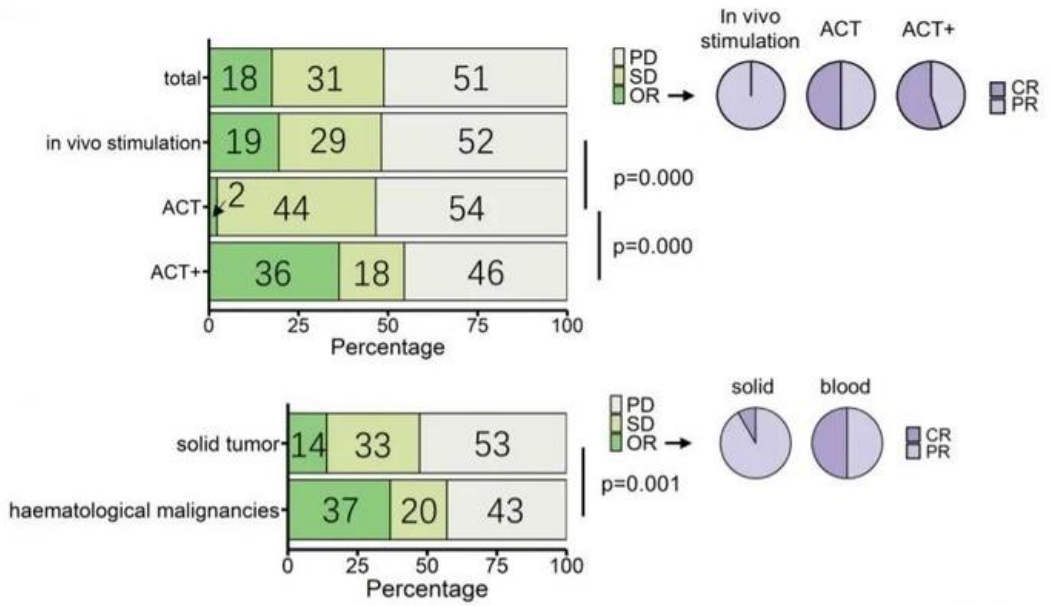

图1 不同治疗方式对疾病缓解程度的影响及不同疾病对治疗方式的选择

有趣的是,自2017年以来,γδT细胞临床试验的数量急剧增加。首个使用修饰γδT细胞(CAR-T)的临床试验于2016年在中国公布,并于2017年在中国开始。从那时起,又开始了10种CAR修饰的γδT细胞疗法,一项基因修饰的研究专注于增加γδT淋巴细胞的化学耐药性(NCT04165941),以及一项应用TCR-T细胞技术的研究,该技术将肿瘤细胞毒性γδTCR转化为αβT细胞(NCT04688853)。除了直接操纵T细胞外,Vγ9Vδ2 T细胞活化抗体的使用,无论是人源化抗BTN3A抗体(NCT04243499)还是工程化肿瘤-γδTCR双特异性抗体(NCT05369000,NCT04887259),在过去两年中都已成为一种新趋势,如图2所示。

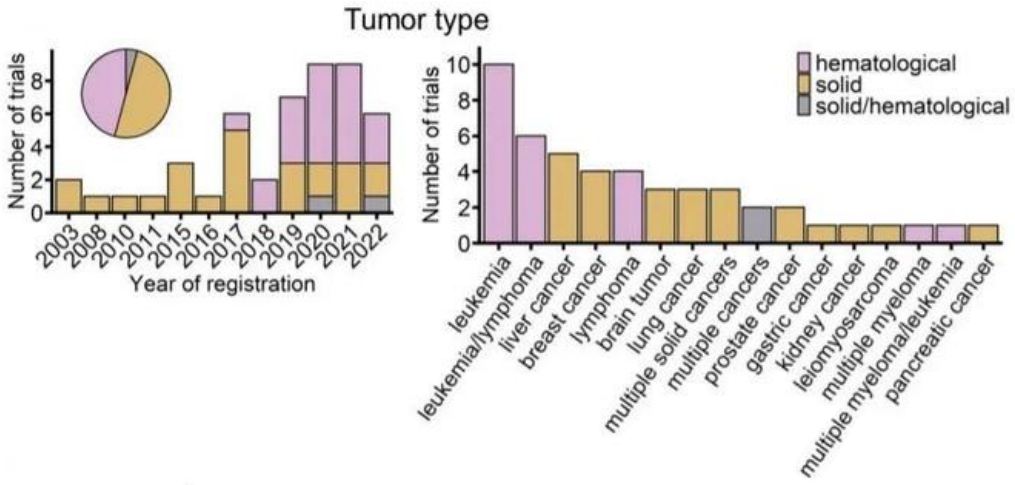

图2 临床试验数目统计图

在2017年之后的34项过继细胞转移试验中,30项明确细胞起源的临床试验中有20项使用了异基因γδT细胞。在观察治疗的癌症类型时,2017年之前,γδT细胞治疗致力于治疗实体肿瘤,但在启动CAR-γδT细胞治疗后,情况发生了变化。目前注册的CAR-γδT细胞治疗试验主要测试其在血液系统恶性肿瘤中的应用。白血病和肝癌分别是检测最多的血液癌和实体癌。

4 结论

回顾过去的γδT细胞免疫治疗的临床结果可以得出几个结论。首先,γδT细胞免疫疗法在临床上是一种安全的方法,无论是体内刺激、回输,还是自体或同种异体回输。一般来说,比2级更严重的不良事件与γδT细胞治疗没有直接关系,可以得到充分控制。其次,将γδT细胞疗法与其他常规疗法或体内刺激相结合显示出有希望的结果。研究表明放射治疗具有刺激性免疫调节作用。这种联合治疗产生的激活的肿瘤微环境可能有助于再注射的效应γδT细胞在肿瘤内有效运作。最后,新的方法,包括γδT细胞和免疫检查点抑制剂联合免疫治疗,双特异性抗体和 CAR-γδT 细胞都是有望克服目前治疗局限性的新策略。TME 对γδT 细胞 免疫抑制作用的进一步研究,以及抗癌药物联合治疗、分子靶向药物、表观遗传药物、双特异性抗体以及 CAR-γδT 细胞的临床研究,将为未来 γδT 细胞免疫治疗的临床应用奠定基础。

参考文献:

[1]付艳杰,郭文静,段鹏月等. CAR-T细胞免疫疗法对复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者LDH、ALC、CD4+/CD8+、Ki67表达的影响[J]. 实用癌症杂志,2024,39(01):78-82.

[2]丁倩,王谦,张怡等. 儿科人群嵌合抗原受体T细胞免疫疗法临床研究现状与分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2023,23(12):1462-1466.

[3]Andrei H ,Yana M ,Natalia A , et al. Assessment of Autoantibodies and Autoreactive T-cells in Patients with Type 1 Diabetes for in Preparation for Cellular Immunotherapy[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology,2023,151(2S):AB225-AB225.

[4]S D G ,Franklin N ,Anna D , et al. Correction: Intraperitoneal Monocytes plus IFNs as a Novel Cellular Immunotherapy for Ovarian Cancer: Mechanistic Characterization and Results from a Phase I Clinical Trial. [J]. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research,2023,29(2):501-501.

[5]章建丽,金爱云,周晓瑜等. 多发性骨髓瘤伴中枢侵犯患者放置Ommaya囊行嵌合抗原受体T细胞免疫疗法的护理[J]. 护理与康复,2023,22(07):84-86.

[6]Lei Q ,Nanya W ,Huimin T , et al. Corrigendum to "Dual Effects of Cellular Immunotherapy in Inhibition of Virus Replication and Prolongation of Survival in HCV-Positive Hepatocellular Carcinoma Patients"[J]. Journal of Immunology Research,2022,20229761463-9761463.

[7]安霖,张宏伟. 嵌合抗原受体-T细胞免疫疗法在多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志,2023,36(10):1256-1262.

[8]陈富坤,吕娟,邓智勇. 嵌合抗原受体基因修饰T细胞免疫疗法在肺癌治疗中的研究进展[J]. 实用医学杂志,2023,39(05):538-543+549.

[9]张国林,景荣先,邢以文等. 细胞因子与嵌合抗原受体修饰T细胞免疫疗法不良反应的相关性及其靶向药物干预[J]. 中国生物制品学杂志,2023,36(04):506-512.

[10]张温乐,于怡萌,雷轶等. 调节性T细胞免疫疗法在自身免疫疾病治疗和移植免疫中的应用[J]. 药学进展,2023,47(01):35-42.

[11]朱晶晶,林伟,王建勋. CAR-T细胞免疫疗法在血液恶性肿瘤治疗中的研究现状[J]. 实用癌症杂志,2022,37(12):2086-2088.

[12]刘雅婷,陈素云,林琳. 嵌合抗原受体细胞免疫疗法在治疗HIV感染中的研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(05):639-642.

[13]王虹伊,赵钦,陆军等. 三维适形放疗同步化疗联合细胞免疫疗法治疗Ⅲ期非小细胞肺癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(19):51-54.