

DOI: 10.13376/j.cbls/2023013

文章编号: 1004-0374(2023)01-0088-07



毛开云, 副研究员, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心产业与技术情报部生物组主管, 主要从事生物领域的产业与技术情报研究、专利信息分析和知识产权分析评议工作。2016年获评全国专利信息实务人才(国家知识产权局)。先后主持和参与多个科技部、国家卫健委食品司、国家知识产权局、中国科学院、上海市科委等立项的生命科学和生物技术领域研究课题, 主编《细胞治疗: 技术与产业》等著作。

2022年免疫细胞治疗发展态势

范月蕾¹, 张博文¹, 陈琪², 韩佳¹, 江洪波¹, 毛开云^{1*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 中国生物技术发展中心, 北京 100039)

摘要: 免疫细胞治疗已成为生物医药领域最具创新力、发展前景最广阔的细分领域之一。作为一种革命性疗法, 免疫细胞治疗在肿瘤、自身免疫性疾病等多个难治性疾病领域取得了令人瞩目的进展, 市场潜力巨大。本文从研究、临床和产业化的角度梳理和分析了2022年免疫细胞治疗领域的主要进展与成就, 并对免疫细胞治疗未来的科技创新和产业化前景进行了展望。

关键词: 细胞治疗; 免疫细胞; 疾病治疗; 研究进展

中图分类号: R730.51 文献标志码: A

Development trend and prospect of immune cell therapy in 2022

FAN Yue-Lei¹, ZHANG Bo-Wen¹, CHEN Qi², HAN Jia¹, JIANG Hong-Bo¹, MAO Kai-Yun^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China)

Abstract: Immune cell therapy has become one of the most innovative and promising field of biomedicine. As a revolutionary therapy, immune cell therapy has made remarkable progress in many refractory diseases, such as cancer and autoimmune disease. Meanwhile, immune cell therapy also shows huge potential market. This paper collected and analyzed the main progress and achievements in the field of immune cell therapy in 2022 from the perspective of research, clinical trial and industrialization, and looked forward to the future innovation and industrialization prospects of immune cell therapy.

Key words: cell therapy; immune cell; disease treatment; research progress

收稿日期: 2023-01-15; 修回日期: 2023-01-18

基金项目: 上海市2022年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“上海细胞治疗和基因治疗产业发展研究及政策建议”(22692116400); 上海市2022年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“国内外生物医药研发和产业一体化案例研究”(22692116503)

*通信作者: E-mail: kymao@sinh.ac.cn

免疫细胞治疗属于过继性细胞治疗 (adoptive cell therapy, ACT), 是指从患者体内取出具有抗癌能力的免疫细胞, 在体外增殖修饰, 再注射回患者体内, 从而达到清除肿瘤细胞的作用。2022年1月, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 发布了《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录(征求意见稿)》, 对细胞治疗产品给予了明确的定义, 并将细胞治疗产品归为药品中的生物制品进行监管。根据治疗的特异性, 免疫细胞治疗可分为特异性免疫细胞治疗和非特异性免疫细胞治疗, 其中特异性免疫细胞治疗包括嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 治疗、T 细胞受体工程化 T 细胞 (T cell receptor engineered T cells, TCR-T) 治疗、肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) 治疗、嵌合抗原受体自然杀伤细胞 (chimeric antigen receptor natural killer cells, CAR-NK) 治疗、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 与细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine induced killer cells, CIK) 联合治疗 (即 DC-CIK 细胞治疗)、调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 治疗等, 非特异性免疫细胞治疗包括淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine activated killer cells, LAK) 治疗、CIK 细胞治疗等。目前, CAR-T 细胞治疗是产业化步伐最快的免疫细胞治疗技术, 全球已有多个产品上市并进入临床阶段。1989年, 以色列科学家 Zelig Eshhar 和他的团队在研究 T 细胞受体的过程中发现 B 细胞产生的抗体和 T 细胞受体 (T-cell receptor, TCR) 结构相似, 具有恒定区和可变区; 他们将表达特定抗体的基因序列赋予细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL), 该特定抗体赋予了 T 细胞识别半抗原——2,4,6-三硝基苯基 (2,4,6-trinitrophenyl, TNP) 的能力, 使得 T 细胞实现了抗原特异性的、非主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 限制的活化及其效应的增强^[1]。由此, CAR 技术正式步入历史舞台。2013年, 免疫细胞治疗被 *Science* 评为年度十大科技突破之首。2017年8月, 诺华 CAR-T 细胞治疗药物 Kymriah 获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 成为全球首个上市的 CAR-T 细胞治疗产品。自此, 免疫细胞治疗领域多款产品陆续上市。虽然各类免疫细胞疗法取得了突出成果, 但依旧存在许多挑战, 例如寻找稳定的细胞来源、保证良好的安全性、限制与宿主免疫系统的不良反应以及提供更质优价廉的治疗方

案等。为了应对这些挑战, 2022年, 学术界、政府和产业界在免疫细胞治疗领域持续发力, 在基础研究、临床研究和产业发展领域取得了一系列重要进展, 有力推动了其临床应用与产业化进程。

1 基础研究进展

目前, 免疫细胞治疗在基础研究与应用中仍存在许多关键科学问题亟待解决。在免疫细胞治疗技术的优化层面, 包括针对各类免疫细胞疗法新型特异性靶标研究、肿瘤微环境对免疫细胞功能影响的机制研究、工程化免疫细胞治疗技术的结构设计与优化、免疫细胞的在体代谢机制及评估研究等。在新型免疫细胞疗法的开发层面, 包括区别于现有技术的新免疫细胞疗法的开发、同种异体免疫细胞疗法 (又称“通用型”免疫细胞疗法) 的开发等。在新型药物递送系统的研究层面, 主要集中于兼顾靶向性、安全性和稳定性的新型免疫细胞治疗递送系统等。在临床应用层面, 包括免疫细胞治疗在实体瘤、自身免疫系统疾病、神经系统疾病等多种疾病中的适应症拓展, 以及通过活体细胞体内示踪分子影像技术开展的临床疗效评估等。针对这些重大科学问题与产业化应用技术瓶颈, 2022年, 科学家在结构设计与优化、新型免疫细胞疗法、新型递送系统研究、临床应用研究等领域取得了多项进展。

1.1 基因编辑工具推动工程化免疫细胞技术发展

在结构设计与优化领域, CRISPR 等基因编辑工具的应用对工程化免疫细胞的构建起到巨大的推动作用。美国格拉斯通研究所等机构研究团队使用包含毒性较低的 Cas9 目标序列的单链 DNA (ssDNA) 作为同源定向修复 (HDR) 模板, 将敲入效率和产量平均提高了 2~3 倍, 提供了一种低毒性、高效并且无需病毒载体的 CAR-T 细胞制造方法^[2]。美国加州大学旧金山分校等机构研究团队通过 CRISPR 基因编辑技术构建出敲除 *RASA2* 基因的 T 细胞, 发现抑制 *RASA2* 基因可让 T 细胞在肿瘤微环境中持续杀死癌细胞, 有望治疗一系列非实体瘤和实体瘤^[3]。美国格拉德斯通研究所等机构研究团队证实, 表达模块化 SNIPR 受体的 CAR-T 细胞可高效杀死实体瘤, 同时减少毒副作用^[4]。

1.2 新型免疫细胞疗法对现有疗法形成有效补充

在新型疗法研究领域, 除了 CAR-T、TCR-T、TIL、LAK 等已有免疫细胞疗法, 新型免疫细胞疗法层出不穷, 对现有免疫细胞疗法形成了有效补充。美国普渡大学研究团队通过改进现有的 CAR 工程

化方法,成功构建了对肿瘤具有强大特异性杀伤效果的 CAR-中性粒细胞;该研究为大量生产 CAR-中性粒细胞建立了一个强大的平台,补充了癌症免疫疗法的种类^[5]。梅奥诊所研究团队设计了一种将 CAR-T 细胞疗法与溶瘤病毒相结合的免疫治疗技术,实验表明,CAR-T 细胞可以将溶瘤病毒递送到实体瘤中,溶瘤病毒复制使肿瘤细胞裂解并激发免疫反应,从而更有效地靶向和治疗实体瘤^[6]。

1.3 药物递送系统的靶向性、安全性和稳定性不断提升

在递送系统研究领域,安全、高效、稳定同时适用于规模化生产的药物递送系统对免疫细胞治疗技术的临床应用具有重要的推动作用。山东大学药学院等机构研究团队合作构建了一种基于可注射水凝胶超结构递药系统的基因纳米载体,并成功应用于恶性脑胶质瘤动物模型的 CAR-M(CAR macrophages)细胞免疫疗法,进一步提升了 CAR 细胞疗法的应用潜力^[7]。斯坦福大学研究团队证实水凝胶在体内提供了一种临时的炎性微环境(inflammatory niche),这种水凝胶由水和两种成分组成,包括一种十二烷基修饰的羟丙基甲基纤维素(dodecyl-modified hydroxypropyl methylcellulose, HPMC-C12)聚合物和一种可生物降解的纳米颗粒,利用水凝胶递送 CAR-T 细胞可改善对实体瘤的治疗^[8]。

1.4 免疫细胞治疗的适应症不断拓展

随着免疫细胞治疗技术不断发展,其适应症也在不断拓展。德国埃尔朗根-纽伦堡大学研究团队使用抗 CD19 的 CAR-T 细胞治疗 5 名难治性系统性红斑狼疮(SLE)患者,经过治疗后,所有患者体内 B 细胞介导的自身免疫反应快速和持续缓解。该研究结果为通过工程化自体细胞控制 SLE 提供了新的治疗可能性^[9]。美国圣犹大儿童研究医院研究团队发现,不表达 CD7 的 CAR-T 细胞有望更好地治疗复发的 T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)^[10]。中国浙江大学和华东师范大学等机构研究团队开发了 CRISPR-Cas9 介导的非病毒定点整合 CAR-T 细胞,并在临床试验中证实了该细胞在治疗 8 名复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者中的安全性和有效性,该实验首次在临床试验中证实非病毒定点整合 CAR-T 细胞的安全性和有效性^[11]。

1.5 新工具与新技术助力监测和评估细胞治疗疗效

在细胞疗效评估领域,新工具与新技术的应用有效监测和评估了免疫细胞治疗的疗效,并监测移植细胞的分化增殖、迁移及生存状况,对指

导未来细胞治疗的临床应用意义重大。荷兰乌特勒支大学等机构研究人员通过新型三维成像技术 BEHAV3D 观察 T 细胞的实体瘤靶向行为,从而改善针对实体瘤的 T 细胞疗法^[12]。美国圣犹大儿童研究医院研究团队通过单细胞 RNA 测序追踪输注的 CAR-T 细胞的命运,该方法可能用来识别和富集在输注时对患者有帮助的 CAR-T 细胞^[13]。美国休斯顿大学等机构研究团队发现,纳米孔网格的延时成像显微技术(time-lapse imaging microscopy in nanowell grids, TIMING)有助于确定哪些患者可能会对 CAR-T 细胞疗法产生反应,从而为患者确定最佳的治疗方案^[14]。

2 临床研究态势

CAR-T 是全球临床进展最快的免疫细胞治疗领域,因此,本文以 CAR-T 治疗为例对全球免疫细胞治疗临床试验开展现状进行分析。

2.1 CAR-T 细胞临床试验数量不断增长

根据 ClinicalTrials.gov 的数据显示,截至 2022 年 12 月 31 日,全球登记的 CAR-T 细胞治疗临床试验项目共计 1432 项(图 1)。2018—2022 年的临床试验数量持续上升,其中 2022 年在 ClinicalTrials.gov 平台共注册临床试验 252 项,主要集中于肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病等领域。

2.2 CAR-T 细胞临床试验集中于临床 I 期

从临床试验阶段来看,截至 2022 年 12 月 31 日,全球登记的 CAR-T 细胞治疗临床试验主要处于临床 I 期,其中临床 I 期 148 件,临床 II 期 68 件,临床 III 期和临床 IV 期各 3 件(图 2)。

2.3 中国和美国领跑 CAR-T 临床研究

从临床试验开展的国家或地区来看,2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日,中国与美国开展的 CAR-T 临床试验数量远超其他国家,共计 192 项,占比超过 75%。其中,我国开展 CAR-T 临床试验 109 件,全球占比 43.3%,位居首位;美国开展 CAR-T 临床试验 83 件,全球占比 32.9%,位居第二位(表 1)。

2.4 国内高校院所与企业积极发起 CAR-T 临床研究

从临床试验赞助商或合作方来看,2022 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日,全球 CAR-T 临床试验赞助商或合作方主要集中于中国和美国两个国家。其中,中国的机构与企业占 70%,包括浙江大学、深圳市免疫基因治疗研究院、上海雅科生物科技有限公司、北京艺妙神州医药科技有限公司、重

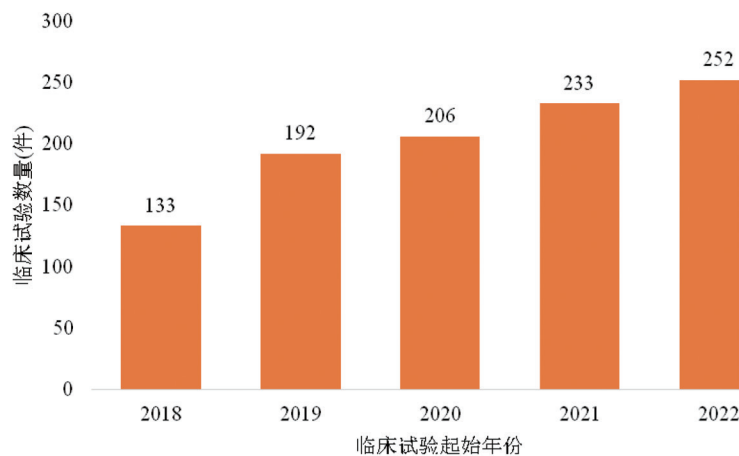


图1 2018—2022年全球CAR-T细胞治疗临床试验开展年度趋势(数据来源: ClinicalTrials.gov)

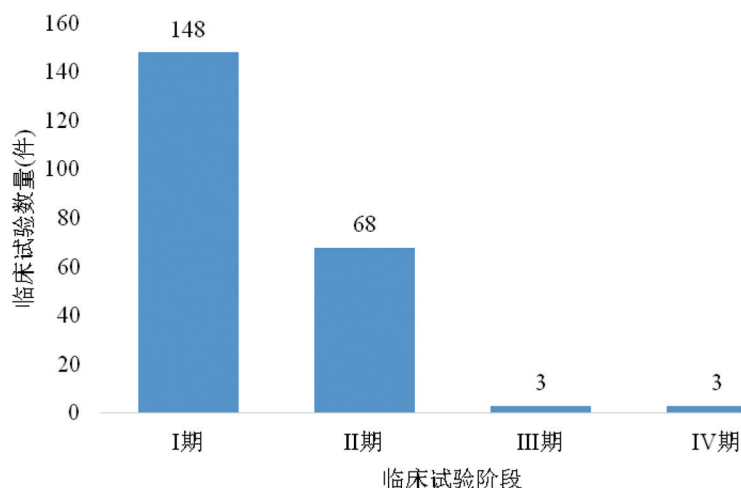


图2 2022年全球CAR-T细胞治疗临床试验阶段分布(数据来源: ClinicalTrials.gov)

庆精准生物技术有限公司、上海恒润达生生物科技股份有限公司和北京大学。从赞助方或合作方类型来看,高校和研究机构与企业平分秋色,各占50%。

表1 2022年全球CAR-T细胞治疗临床试验国家或地区分布

| 排名 | 国家或地区 | 临床试验数量(件) | 全球占比 |
|----|-------|-----------|-------|
| 1 | 中国 | 109 | 43.3% |
| 2 | 美国 | 83 | 32.9% |
| 3 | 法国 | 6 | 2.4% |
| 4 | 英国 | 6 | 2.4% |
| 5 | 以色列 | 5 | 2.0% |
| 6 | 西班牙 | 5 | 2.0% |
| 7 | 意大利 | 4 | 1.6% |
| 8 | 韩国 | 4 | 1.6% |
| 9 | 新加坡 | 4 | 1.6% |
| 10 | 澳大利亚 | 3 | 1.2% |

数据来源: ClinicalTrials.gov

其中高校和研究机构包括浙江大学、国家癌症研究所、深圳市免疫基因治疗研究院、希望之城国家医疗中心和北京大学,企业包括诺华、上海雅科生物科技股份有限公司、北京艺妙神州医药科技有限公司、重庆精准生物技术有限公司、上海恒润达生生物科技股份有限公司(表2)。

从临床进展来看,随着政策的不断完善和免疫细胞治疗的临床潜力不断得到验证,免疫细胞治疗显示出巨大的发展空间。在政策层面,2022年3月,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了《嵌合抗原受体(CAR)T细胞治疗的研发考量》指南草案和《涉及人类基因组编辑的人类基因治疗产品》指南草案:前者旨在帮助申办人开发CAR-T细胞产品,后者则向开发涉及人类体细胞基因组编辑的人类基因治疗产品的研究团队提出指导建议。2022年5月,我国国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)正式发

表2 2022年全球CAR-T细胞治疗临床试验赞助商或合作方前十位分布

| 排名 | 赞助商或合作方 | 临床研究数量(件) | 所属国家或地区 |
|----|------------------|-----------|---------|
| 1 | 浙江大学 | 21 | 中国 |
| 2 | 国家癌症研究所 | 14 | 美国 |
| 3 | 深圳市免疫基因治疗研究院 | 10 | 中国 |
| 4 | 诺华 | 6 | 瑞士 |
| 5 | 上海雅科生物科技有限公司 | 6 | 中国 |
| 6 | 北京艺妙神州医药科技有限公司 | 5 | 中国 |
| 7 | 重庆精准生物技术有限公司 | 5 | 中国 |
| 8 | 希望之城国家医疗中心 | 5 | 美国 |
| 9 | 上海恒润达生生物科技股份有限公司 | 5 | 中国 |
| 10 | 北京大学 | 5 | 中国 |

数据来源: ClinicalTrials.gov

布《体外基因修饰系统药理学研究与评价技术指导原则(试行)》《免疫细胞治疗产品药理学研究与评价技术指导原则(试行)》《体内基因治疗产品药理学研究与评价技术指导原则(试行)》,对按照药品进行研究和申报的相关产品药理学技术要求进行了阐述。在应用层面,2022年1月25日,FDA批准Kimmtrak用于治疗HLA-A*02:01基因型、转移性或不可切除的葡萄膜黑色素瘤,这是全球获批上市的首款TCR-T疗法。2022年3月,CDE批准了科济药业CT041确证性II期临床试验,这是全球首个且唯一一个进入实体瘤治疗确证性II期临床试验阶段的CAR-T细胞治疗产品。2022年4月,《CSCO原发性肝癌诊疗指南2022版》正式发布,CIK细胞疗法被写进肝切除术后辅助治疗推荐方案(证据水平:2A类)。2022年9月,在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上,全球首个TIL治疗实体瘤的III期临床试验结果公布,显示接受TIL细胞治疗的患者中位无进展生存期显著延长。2022年11月,西北生物治疗公司(Northwest Biotherapeutics)公开了其DCVax-L树突细胞疫苗在延长胶质瘤患者生存期领域的临床试验结果,这是20年来首个针对恶性脑胶质瘤全身性治疗的III期临床研究^[15]。

3 产业化进展

从全球来看,作为一种新的治疗技术,免疫细胞治疗的基础研究已处于成熟期,但应用研究与临床研究还在发展期,尚未进入大规模临床治疗阶段。从我国来看,免疫细胞治疗的基础研究处于国际前沿,但应用研究和临床研究与世界先进水平还有一定差距,临床转化和产业化水平亟待进一步加强。

3.1 全球免疫细胞治疗市场潜力巨大

面向未来,免疫细胞治疗是生物医药产业中最具创新力、发展前景最广阔的细分领域,已成为美国、欧洲、日本等主要发达国家竞相布局的“新赛道”。商业咨询公司IMARC Group的报告显示,2022年全球细胞治疗市场规模达到115亿美元,预计到2028年该市场将达到321亿美元,2023—2028年的复合年增长率(CAGR)为17.5%^[16]。

3.2 已有多款免疫细胞治疗药物获批上市

从产品上市情况来看,截至2022年12月31日,全球共有11款免疫细胞治疗药物上市,其中美国6款,中国3款[上海复星凯特阿基仑赛(直接引进Kite Pharma细胞治疗药物Yescarta)、上海药明巨诺基奥仑赛(在Juno Therapeutics技术基础上改良)和南京传奇生物西达基奥仑赛(在美国和欧盟上市)]。从研发主体来看,企业是我国细胞治疗产品的研发主体。而从全球其他国家或地区来看,高校、研究机构和医疗机构在产品研发中具有重要地位(表3)。

3.3 政策支持助推免疫细胞治疗产业快速发展

我国在免疫细胞治疗领域总体发展势头较好,但临床、上市、生产、流通等环节的监管政策仍处于探索阶段,商业化应用与产业规范发展亟需更多政策供给。2022年,我国在免疫细胞治疗领域,尤其是在上市、生产和流通领域,进一步完善相关政策与规范,有力推动了细胞治疗的产业化进程。2022年1月6日,我国NMPA发布《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录》(征求意见稿)。2022年5月,国家发展和改革委员会印发了《“十四五”生物经济发展规划》,这也是我国生物经济领域的首个顶层设计,规划指出:围绕加快创

表3 全球已上市的免疫细胞治疗产品(截至2022年12月31日)

| 药物名称 | 细胞类型 | 研发机构 | 适应症 | 上市地区 |
|--------------|-------------|---|---|-----------------------|
| 西达基奥仑赛 | CAR-T细胞治疗药物 | 杨森制药、南京传奇生物 | 多发性骨髓瘤 | 美国、欧盟 |
| 瑞基奥仑赛 | CAR-T细胞治疗药物 | 上海药明巨诺、上海明聚 | 大B细胞淋巴瘤 | 中国 |
| Abecma | CAR-T细胞治疗药物 | Bristol-MyersSquibb、 2Seventy Bio | 多发性骨髓瘤 | 美国、日本、欧盟 |
| Breyanzi | CAR-T细胞治疗药物 | Bristol-MyersSquibb、 Juno Therapeutics | 大B细胞淋巴瘤 | 美国、日本 |
| Tecartus | CAR-T细胞治疗药物 | Kite Pharma (Gilead Sciences子公司) | 套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞 白血病 | 美国、欧盟 |
| Yescarta | CAR-T细胞治疗药物 | Kite Pharma (Gilead Sciences子公司)、 第一三共株式会社、 上海复星凯特 | 滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细 胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋 巴瘤、大B细胞淋巴瘤 | 美国、欧盟、 加拿大、中国 |
| Kymriah | CAR-T细胞治疗药物 | Novartis | 弥漫性大B细胞淋巴瘤、B细 胞急性淋巴细胞白血病、前 体B细胞淋巴细胞白血病、 滤泡性淋巴瘤 | 美国、欧盟、日本、 新加坡、中国香港 |
| Immuncell-LC | CIK细胞疗法 | Green Cross Holdings | 肝细胞癌 | 韩国 |
| CreaVax | DC细胞疗法 | JW CreaGene | 肾细胞癌 | 韩国 |
| Provence | DC细胞疗法 | Dendreon | 激素难治性前列腺癌 | 美国 |
| APCeden | DC细胞疗法 | APAC Biotech | 前列腺癌、卵巢癌、结直肠 癌和非小细胞肺癌等 | 印度 |

数据来源: 中国NMPA、美国FDA、欧洲EMA、日本PMDA、韩国MFDS等国家药品监管机构官网。复星凯特的CAR-T治疗药物阿基奥仑赛与Kite Pharma的Yescarta完全一致, 因此作为一个药物进行统计。药明巨诺的CAR-T治疗药物瑞基奥仑赛虽然也引进了Juno Therapeutics的嵌合抗原受体技术, 但在其基础上进行了改良, 属于与之不同的新药, 因此分开统计。

新药上市审批、强化上市后监管, 建设药品监管科学研究基地, 建设抗体药物、融合蛋白药物、生物仿制药、干细胞和细胞免疫治疗产品、基因治疗产品、外泌体治疗产品、中药等质量及安全性评价技术平台。2022年10月, 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心(CFDI)正式发布《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》, 适用于细胞产品从材料的运输、接收、产品生产和检验到成品放行、储存和运输的全过程。

4 未来展望

作为生物医药前沿技术, 免疫细胞治疗技术已被认为是下一代药物的发展方向。目前, 免疫细胞治疗作为全球生物医药产业中最具潜力、最受关注的领域之一, 在全球范围内掀起了研究热潮, 并在肿瘤、自身免疫性疾病等领域展示出极大的应用价值。与传统类型治疗手段相比, 其最大区别是以活细胞为原材料, 且在起始原料、生产制备、质量控制、物流运输、使用方式、行业监管等方面要求更高, 制约瓶颈更多, 亟待更多的政策供给, 主要涉及以

下几个特点。(1) 产品定制化。针对每一位患者的细胞治疗产品都是一个独立的生产批次, 有严格的生产工艺和质量控制标准。(2) 治疗时效性强。由于是定制化产品, 因此呈现“人等药”的现象, 如何保证患者及时用上药将是产业未来发展的关键。(3) 临床依赖度高。临床研究贯穿细胞治疗产品的研发、生产和应用全链条, 医生的处理、操作和决策可能决定着治疗的成败。

因此, 学术界、政府和产业界应该加强合作, 持续优化免疫细胞治疗领域在科技创新、临床应用、产品上市、产品流通全链条的实施策略, 尽最大可能提升患者细胞治疗药物的可及性。在创新层面, 聚焦免疫细胞治疗重点领域和关键环节, 加强基础研究和应用基础研究, 加快突破制约免疫细胞治疗产业化发展的重大科学问题与关键核心技术; 在应用层面, 进一步拓展免疫细胞治疗的适应症与应用场景, 实现从非实体瘤到实体瘤治疗的跃升, 针对细胞治疗与已上市小分子药物、基因治疗等药物与治疗手段的联合治疗策略开展进一步研发; 在产业化层面, 持续完善成体细胞研究与产业化应用的相

关标准规范和伦理准则, 缩短药物申请的审评时间, 降低药物成本, 提升药物患者可及性, 构建良好的免疫细胞治疗研发与产业化创新生态。

[参 考 文 献]

- [1] 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 U S A*, 1989, 86: 10024-8
- [2] Shy BR, Vykunta VS, Ha A, et al. High-yield genome engineering in primary cells using a hybrid ssDNA repair template and small-molecule cocktails. *Nat Biotechnol*, 2022, doi: 10.1038/s41587-022-01418-8
- [3] Carnevale J, Shifrut E, Kale N, et al. RASA2 ablation in T cells boosts antigen sensitivity and long-term function. *Nature*, 2022, 609: 174-82
- [4] Zhu I, Liu R, Garcia JM, et al. Modular design of synthetic receptors for programmed gene regulation in cell therapies. *Cell*, 2022, 185: 1431-43
- [5] Chang Y, Syahirah R, Wang X, et al. Engineering chimeric antigen receptor neutrophils from human pluripotent stem cells for targeted cancer immunotherapy. *Cell Rep*, 2022, 40: 111128
- [6] Evgin L, Kottke T, Tonne J, et al. Oncolytic virus-mediated expansion of dual-specific CAR T cells improves efficacy against solid tumors in mice. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabn2231
- [7] Chen C, Jing W, Chen Y, et al. Intracavity generation of glioma stem cell-specific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabn1128
- [8] Grosskopf AK, Labanieh L, Klysz DD, et al. Delivery of CAR-T cells in a transient injectable stimulatory hydrogel niche improves treatment of solid tumors. *Sci Adv*, 2022, 8: eabn8264
- [9] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*, 2022, 28: 2124-32
- [10] Freiwan A, Zoine JT, Crawford JC, et al. Engineering naturally occurring CD7-T cells for the immunotherapy of hematological malignancies. *Blood*, 2022, 140: 2684-96
- [11] Zhang J, Hu Y, Yang J, et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. *Nature*, 2022, 609: 369-74
- [12] Dekkers JF, Alieva M, Cleven A, et al. Uncovering the mode of action of engineered T cells in patient cancer organoids. *Nat Biotechnol*, 2022, doi: 10.1038/s41587-022-01397-w
- [13] Wilson TL, Kim H, Chou CH, et al. Common trajectories of highly effective CD19-specific CAR T cells identified by endogenous T-cell receptor lineages. *Cancer Discov*, 2022, 12: 2098-119
- [14] Romain G, Strati P, Rezvan A, Fathi M, et al. Multidimensional single-cell analysis identifies a role for CD2-CD58 interactions in clinical antitumor T cell responses. *J Clin Invest*, 2022, 132: e159402
- [15] Liau LM, Ashkan K, Brem S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol*, 2022, doi:10.1001/jamaoncol.2022.5370
- [16] IMARC Group. Cell therapy market: global industry trends, share, size, growth, opportunity and forecast 2023-2028 [EB/OL]. <https://www.imarcgroup.com/cell-therapy-market>