

DOI: 10.13376/j.cbbs/2024013

文章编号: 1004-0374(2024)01-0102-09



范月蕾, 硕士研究生, 馆员, 中国科学院上海营养与健康研究所产业情报部核心成员。主要从事生物医药领域产业与技术情报研究与咨询工作, 2021 年获评“上海优秀科技情报工作者”。主持或参与国家、省市级软科学研究项目 80 余项, 包括多个国家与省市级细胞治疗相关研究课题。



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副主任, 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、上海市科委等来源的课题, 主编《细胞治疗: 技术与产业》等著作。

2023年免疫细胞治疗科技创新与产业发展态势

范月蕾¹, 李 荣¹, 鲁 岚², 赵若春¹, 孙 笑³, 毛开云^{1*}

(1 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031;

2 上海中医药大学, 上海 201203; 3 上海市生物医药科技发展中心, 上海 201203)

摘 要: 免疫细胞治疗是全球生物医药领域具有潜力的新赛道之一, 已成为各国争抢的科技与产业高地。随着机制研究的不断深入, 免疫细胞治疗的临床潜力不断得到验证, 产业化进程持续加速。本文从基础研究、临床研究转化和产业化的角度梳理和分析了 2023 年免疫细胞治疗领域的科技创新与产业发展态势, 并对免疫细胞治疗未来的发展前景进行了展望。

关键词: 细胞治疗; 免疫细胞; 发展态势

中图分类号: R730.51 **文献标志码:** A

收稿日期: 2024-01-03; 修回日期: 2024-01-09

基金项目: 上海市2023年度“科技创新行动计划”软科学研究项目“美国生物经济行政令背景下上海生物经济发展战略研究”(23692126400)

*通信作者: E-mail: kymao@sinh.ac.cn

Technological innovation and industrial development trend of immune cell therapy

FAN Yue-Lei¹, LI Rong¹, LU Lan², ZHAO Ruo-Chun¹, SUN Xiao³, 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 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

3 Shanghai Center of Biomedicine Development, Shanghai 201203, China)

Abstract: Immune cell therapy is one of the most promising new tracks in the global biopharmaceutical field, and has become a new high-tech and industrial highland that countries are competing for. With the continuous deepening of mechanism research, the clinical potential of immune cell therapy is constantly being verified, and the industrialization process in this field is also accelerating. This article summarized and analyzed the technological innovation and industrial development trend in the field of immune cell therapy in 2023 from the perspectives of basic research, clinical research transformation, and industrialization, and looked forward to the future development prospects of immune cell therapy.

Key words: cell therapy; immune cell; development trend

免疫细胞治疗可以将人体的免疫细胞改造成“活的”药物,在癌症、传染病、神经系统疾病等复杂、难治性疾病的治疗中扮演重要角色。2023年9月,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法的“开拓者”宾夕法尼亚大学Carl June教授和纪念斯隆-凯特琳癌症中心的Michel Sadelain教授获得了素有“科学界的奥斯卡”之称的科学突破奖(Breakthrough Prize),可见该领域在全球生物医药领域的重要地位。

免疫细胞治疗可分为工程化免疫细胞疗法和非工程化免疫细胞疗法。工程化免疫细胞疗法通过工程化改造免疫细胞,使其可识别受疾病影响的组织并发挥作用,包括CAR-T疗法、T细胞受体嵌合T细胞(T cell receptor-gene engineered T cell, TCR-T)疗法、嵌合抗原受体自然杀伤细胞(chimeric antigen receptor natural killer cell, CAR-NK)疗法等;非工程化免疫细胞疗法是指未经修饰的免疫细胞,主要利用其固有的细胞毒性发挥作用,包括调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)疗法、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes cell, TIL)疗法、细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL)疗法等。2023年,免疫细胞治疗领域在基础研究、临床研究与转化应用以及产业发展方面取得多项突破,免疫细胞治疗有效性与安全性进一步提升,多款免疫治疗药物进入临床与上市阶段,产业化进程不断加快。

1 基础研究

基于Web of Science核心合集数据库,截至

2023年底,全球免疫细胞治疗领域共发文3 800余篇,其中,发表于*Cell*、*Nature*、*Science*期刊的论文43篇,Web of Science高被引论文或热点论文834篇,合计占论文总数的23%。从类型来看,以CAR-T细胞为代表的T细胞治疗仍是开展研究最多的技术领域;从研究领域来看,免疫细胞本身的作用机制研究,在肿瘤等疾病领域的应用,包括与干细胞、化疗等相关疗法的联用等,都是备受关注的领域(图1)。

1.1 免疫细胞特性及对疾病作用机制的研究持续深入

免疫细胞自身特性及对疾病作用机制的研究大量开展,为提出更有效的免疫细胞治疗策略提供了有力支撑。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心许琛琦团队与武汉大学生命科学学院宋保亮院士团队分析了肿瘤微环境中的胆固醇图谱,发现肿瘤内T细胞胆固醇缺乏,有效的胆固醇调节策略可提升CAR-T细胞实体肿瘤的治疗效果^[1]。英国卡迪夫大学医学院Andrew K. Sewell团队发现一种名为MEL8的T细胞克隆可识别多个抗原表位,颠覆了单个T细胞克隆仅识别单一肿瘤相关抗原的传统认知^[2]。美国圣裘德儿童研究医院迟洪波团队首次构建出肿瘤中T细胞表达的转录因子图谱,明确了肿瘤内T细胞的分化过程,有望开发出更有效的工程化T细胞治疗药物^[3]。

1.2 新型工程化细胞与疗法联用两大策略提升临床疗效

新的免疫细胞工程化策略,多种细胞治疗及相

Genovese 团队使用腺嘌呤碱基编辑器 (ABE) 开发了一种“表位编辑 (epitope editing)”策略,使得经过表位编辑的造血干细胞中的 CD45 不受 CAR-T 细胞的识别和攻击,仍可发挥作用,为研发靶向 CD45 的 CAR-T 细胞治疗产品提供重要支撑^[9]。加州大学伯克利分校诺贝尔奖获得者 Jennifer A. Doudna 基于原代人 T 细胞探讨 Cas9 基因编辑工具诱导的染色体丢失情况,结果发现,Cas9 诱导的染色体丢失是一种普遍现象,但发生染色体丢失的 T 细胞具有增殖劣势^[10]。

1.4 免疫细胞治疗的临床适应证不断拓展

免疫细胞疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外,在实体瘤、自身免疫性疾病、衰老等领域的应用潜力不断被证实。在实体瘤方面,弗劳恩霍夫细胞治疗和免疫学研究所 Grunwald Thomas 团队研究了靶向 CD44v6 的 CAR-NK 细胞对头颈部鳞状细胞癌细胞的杀伤作用,结果表明修饰后的 CAR-NK 细胞杀伤效力得到显著提升,证明了 CAR-NK 在该领域的应用潜力^[11]。在自身免疫性疾病方面,抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎是一种自身免疫性脑炎,德国神经退行性疾病研究中心 Harald Prüss 团队设计了一种嵌合自身抗体受体 (chimeric autoantibody receptor, CAAR) T 细胞 (CAAR-T),专门攻击产生抗 NMDAR 抗体的 B 细胞,目前正在计划进行人体临床试验^[12]。美国北卡罗来纳大学教堂山分校 James F Howard Jr. 团队发表了一项前瞻性、多中心、开放标签、非随机 Ib/IIa 期临床研究,旨在研究一种基于 RNA 的 CAR-T 细胞疗法治疗重症肌无力的安全性和临床有效性^[13]。在衰老方面,四川大学华西医院赵旭东团队验证了不管是在小鼠还是在非人灵长类体内,靶向 NKG2DLs 的 NKG2D-CAR T 细胞均展现出良好的衰老细胞清除效果,展现了免疫细胞治疗抗衰老以及作为衰老相关疾病治疗药物的可能性^[14]。

2 临床研究转化

随着免疫细胞治疗领域技术的不断成熟与临床规范性的不断提升,免疫细胞治疗产品的临床与转化应用进程持续加快。根据 Cortellis 数据库显示,截至 2023 年底,共有 861 件免疫细胞治疗产品进入临床试验阶段,其中有 511 件为 CAR-T 细胞治疗产品,占其中的 59.3%,临床应用的深入为新产品的产业化提供了重要支撑。

2.1 中国和美国开展临床试验最多

从临床试验开展的国家或地区来看,截至 2023 年底,在中国与美国开展免疫细胞治疗临床试验的药物数量远超其他国家,其中,在中国开展临床试验的免疫细胞治疗药物 431 件,全球占比 50.1%,位居首位;在美国开展临床试验的免疫细胞治疗药物 390 件,全球占比 45.3%,位居第二(表 1)。

表1 2023年全球免疫细胞治疗临床试验国家或地区分布

排名	国家或地区	开展临床的药物数量(件)	全球占比
1	中国	431	50.1%
2	美国	390	45.3%
3	法国	41	4.8%
4	英国	28	3.3%
5	以色列	28	3.3%
6	西班牙	28	3.3%
7	意大利	27	3.1%
8	韩国	25	2.9%
9	新加坡	17	2.0%
10	澳大利亚	16	1.9%

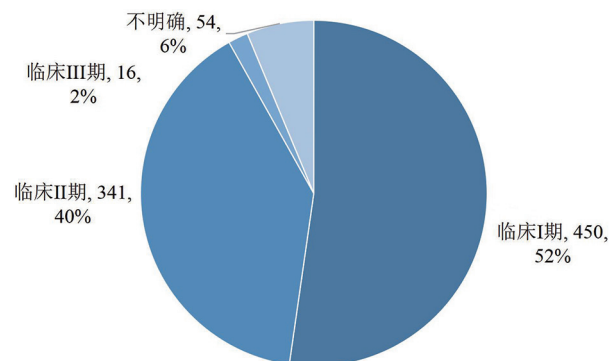
数据来源: Cortellis数据库

2.2 临床阶段主要集中于I期和II期

从临床试验阶段来看,免疫细胞治疗产品临床试验主要处于临床 I 期和 II 期,其中临床 I 期 450 件,临床 II 期 341 件,临床 III 期 16 件(图 2)。值得注意的是,基于免疫细胞治疗类产品相比于传统化学药与生物药的特殊性,大多临床试验通过进行 I/II 期合并临床试验以加速研发进程,因此,各个研发阶段药物数量的总和大于处于临床阶段的免疫细胞治疗药物的总数。

2.3 高校院所在免疫细胞治疗产品研发中占有重要地位

从进入临床阶段的免疫细胞治疗药物研发机构



数据来源: Cortellis数据库

图2 2023年全球免疫细胞治疗临床试验阶段分布

来看，可以发现两个特征。一是美国的研发机构和企业领跑全球免疫细胞药物研发领域。美国作为CAR-T 等技术的源起国，在药物研发方面优势显著，相关机构包括国家癌症研究所 (NCI)、贝勒医学院、M.D. 安德森癌症中心、宾夕法尼亚大学、纪念斯隆 - 凯特林癌症研究所、ImmunityBio 公司、Kite Pharma 公司等。中国虽然在临床试验数量上与美国平分秋色，但原创性药物研发仍欠缺。二是高校院所在免疫细胞治疗产品研发中占有重要地位。与传统药物不同的是，免疫细胞治疗药物技术壁垒极高，很多技术来源于高校院所的原创技术，美国国家癌症研究所 (NCI)、中国深圳基因免疫医学研究所、美国贝勒医学院等高校院所极大地推动了该领域的发展 (表 2)。

2.4 免疫细胞治疗临床研究转化实现多项突破

多款突破性免疫细胞治疗药物进入临床阶段。新加坡细胞治疗企业 BioSyngen 全球首款鼻咽癌免疫细胞治疗药物获得美国食品和药品管理局 (FDA) I/II 期临床试验许可。上海细胞治疗集团自主研发的全球首个自分泌纳米抗体 CAR-T 细胞药物正式获批开展 I/II 期临床试验，用于治疗间皮素阳性晚期实体肿瘤。北京基因启明生物科技有限公司研发的“GKL-006 注射液”作为我国首个针对肝癌的 iNKT 细胞 (invariant natural killer T cell, 恒定自然杀伤 T 细胞) 治疗产品，获批进入临床阶段。

免疫细胞治疗的临床应用潜力进一步得到验证。英国伦敦大学学院和大奥蒙德街儿童医院开发了一种基于碱基编辑的通用现货型 CAR-T 细胞，用于治疗 3 名急性淋巴细胞白血病患者，其中 2 名患者治疗后成功康复，这是全球首个基于碱基编辑的通用型细胞疗法人体临床试验^[15]。Cell Reports

Medicine 发布了中国首个获批临床试验的 TCR-T 疗法——TAEST16001 的 I 期临床试验结果，结果显示，接受规定细胞剂量的 12 名患者中，9 名 (75%) 患者显示肿瘤消退，6 名 (50%) 患者在第一次放射学评估后肿瘤负荷持续下降^[16]。为评估中国人群免疫细胞治疗的疗效和安全性，瑞金医院血液科赵维莅团队基于阿基仑赛注射液开展了全国多中心非干预性临床研究，结果发现阿基仑赛注射液可使“原发难治和 12 个月内复发”的大 B 细胞淋巴瘤患者获益，CAR-T 细胞治疗作为一种全新的肿瘤治疗手段在中国人群的数据得到国际认可^[17]。

3 产业化进程

2023 年，免疫细胞治疗的产业化持续加速，通用型免疫细胞产品、TCR-T、TIL 等新型细胞治疗药物上市进程的加快推动市场向多元化与差异化发展，同时，政策与融资层面充分肯定了免疫细胞治疗领域的重要性与高增长潜力，监管体系的完善保障了细胞治疗药物临床应用的安全性和有效性持续提升。

3.1 多款新型免疫细胞治疗药物上市或即将上市

从产品上市情况来看，2023 年，全球共有 6 款免疫细胞治疗药物上市或处于上市申请阶段，其中已上市 3 款，分别为全球首个获批上市的现货型同种异体免疫细胞疗法 Ebvallo、首个获批上市的中国全自主知识产权 CD19 CAR-T 细胞治疗产品纳基奥仑赛注射液和全球首个获批上市的全人源 BCMA CAR-T 细胞治疗药物伊基奥仑赛。

从已上市产品来看，Atara Biotherapeutics 和 Pierre Fabre 的 Ebvallo (Tabelecleucel) 于 2023 年 8 月由欧盟委员会 (EC) 批准上市，是全球首个获批上市的

表2 2023年全球进入临床阶段的免疫细胞治疗药物研发机构分布

排名	免疫细胞治疗药物研发机构	研发药物数量(件)	所属国家或地区
1	国家癌症研究所(NCI)	30	美国
2	深圳基因免疫医学研究所	25	中国
3	贝勒医学院	23	美国
4	M.D.安德森癌症中心	16	美国
5	宾夕法尼亚大学	16	美国
6	纪念斯隆-凯特林癌症研究所	15	美国
7	ImmunityBio	13	美国
8	Kite Pharma	13	美国
9	浙江大学	13	中国
10	华夏英泰(北京)生物技术有限公司	12	中国

数据来源：Cortellis数据库

现货型同种异体免疫细胞疗法，以人类白细胞抗原 (HLA) 限定的方式靶向受 EBV 感染的细胞，被作为单药治疗 EB 病毒相关的移植后淋巴增殖性疾病 (EBV+PTLD)。合源生物的纳基奥仑赛注射液 (源瑞达) 于 2023 年 11 月由我国国家药品监督管理局 (NMPA) 附条件批准上市，是首个获批上市的具有中国全自主知识产权的 CD19 CAR-T 细胞治疗产品，用于治疗成人复发 / 难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病。驯鹿生物伊基奥仑赛注射液 (福可苏) 于 2023 年 6 月由国家药品监督管理局批准上市，是全球首个获批上市的全人源 BCMA CAR-T 细胞治疗药物，用于治疗成人复发 / 难治性多发性骨髓瘤 (表 3)。

从即将上市的产品来看，Adaptimmune Therapeutics 的 Afami-cel 在 2022 年 12 月即递交了上市申请，用于治疗晚期滑膜肉瘤，有望成为全球首个获批上市的 TCR-T 细胞治疗药物。Iovance Biotherapeutics 的 Lifileucel 于 2023 年 5 月向美国 FDA 递交上市申请，用于治疗晚期黑色素瘤，有望成为全球首款获批上市的 TIL 细胞治疗药物。科济药业的泽沃基奥仑赛是一款全人源 BCMA CAR-T 细胞治疗药物，于 2022 年 10 月向国家药品监督管理局递交上市申请，用于治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤 (表 4)。

3.2 政策推进免疫细胞治疗领域规范化发展

从产品监管层面来看，免疫细胞监管体系日趋完善，全球范围内对免疫细胞产品上市的监管有收紧趋势，产业规范化程度不断提升。2023 年 7 月，美国 FDA 发布《人类细胞和基因治疗产品的生产变更和可比性 (Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products)》指

导文件 (草案)，为细胞和基因治疗领域新药申请 (INDs) 和生物制品许可申请 (BLAs) 的申请人提供相关产品生产变更管理的建议。2023 年 11 月，FDA 宣布将对所有在美获批上市的 CAR-T 产品进行安全性调查。公告显示，FDA 收到了多个患者经靶向 BCMA 或 CD19 CAR-T 治疗后出现继发肿瘤的报告，FDA 认为目前获批的所有 CAR-T 疗法均存在继发肿瘤的潜在风险。2023 年 5 月 9 日，我国国家卫生健康委员会发布《体细胞临床研究工作指引 (征求意见稿)》，为促进医疗机构研究者发起的体细胞临床研究工作提供指导。

从政策支持层面，鉴于免疫细胞治疗巨大的临床与经济价值，各国对其科技与产业的支持力度持续加大，已成为全球生物医药领域科技产业发展必争之地。2023 年 3 月，美国白宫科技政策办公室 (OSTP) 发布《美国生物技术和生物制造的进取目标 (Bold Goals for U.S. Biotechnology and Biomanufacturing)》，将其作为美国生物经济行政令的具体实施计划，该文件将细胞治疗列入重点发展领域，并提出提升细胞治疗疗效和产品生产规模两大目标。从我国来看，2023 年 1 月，深圳市发布《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例》，是全国首部细胞和基因产业专项立法。2023 年 2 月，北京经济技术开发区发布《北京经济技术开发区关于促进细胞与基因治疗产业高质量发展的若干措施》，促进细胞与基因治疗等产业高质量发展。2023 年 9 月，上海市发布《2023 年度细胞与基因治疗专项项目申报指南》，从细胞 (基因) 治疗新靶点新机制研究、关键核心技术研究、研究者发起的临床研究、临床医学研究中心建设四个层面对上海细胞与基因治疗

表3 2023年全球新上市的免疫细胞治疗产品(截至2023年底)

药物名称	细胞类型	拥有企业	适应证	上市地区
Ebvallo	同种异体T细胞治疗药物	Atara Biotherapeutics、Pierre Fabre SA	EB病毒相关的移植后淋巴增殖性疾病	欧盟
纳基奥仑赛	CAR-T细胞治疗药物	合源生物科技(天津)有限公司	复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病	中国
伊基奥仑赛	CAR-T细胞治疗药物	南京驯鹿生物医药有限公司	多发性骨髓瘤	中国

表4 2023年全球拟上市的免疫细胞治疗产品(截至2023年底)

药物名称	细胞类型	拥有企业	适应证	目前状态与拟上市地区
Afami-cel	TCR-T细胞治疗药物	Adaptimmune Therapeutics	晚期滑膜肉瘤	递交上市申请/美国
Lifileucel	TIL细胞治疗药物	Iovance Biotherapeutics	复发/难治性B细胞急性淋巴细胞白血病	递交上市申请/美国
泽沃基奥仑赛	CAR-T细胞治疗药物	科济药业控股有限公司	复发/难治性多发性骨髓瘤	递交上市申请/美国

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

表5 2023年我国免疫细胞治疗融资事件发生情况(截至2023年底)

融资时间	公司简称	涉及领域	轮次	金额(元)	代表性投资机构
2023年1月	济因生物	CAR-NK、CAR-T、CAR-M、通用型细胞治疗	天使轮	数千万元	深圳高新投；倚锋资本；合创资本；前海弘晖控股
2023年1月	贝斯生物	通用型Super-NK	A1轮	数千万美元	香港Great Eagle VC；BV百度风投；信惠资本
2023年1月	驯鹿生物	CAR-T	C轮	5亿	国鑫投资；倚锋资本；上海外高桥集团；南京江北国资；厚新健投
2023年2月	河络新图	IPSC-CAR-iNK	天使+轮	数千万元	复容投资
2023年2月	湾岛细胞	下一代免疫细胞治疗	天使轮	近亿	元生创投
2023年2月	原代细胞	CGT CDMO	未透露	数千万元	复容投资
2023年2月	原启生物	CAR-T	B1轮	4 500万美元	RTW Investments；Qatar Investment Authority；启明创投
2023年3月	新景智源	TCR-T	A+轮	2亿	元禾原点；远毅资本；格林美股份有限公司；同高资本；中鑫资本
2023年4月	安诺柏德	CAR-T	B轮	未透露	朗煜资本；博瑞医药
2023年4月	宜明细胞	CGT CDMO	C+轮	1.5亿	国泰君安创新投资；济南产发集团旗下经发基金与科金新动能基金；方富创投
2023年5月	艺妙神州	CAR-T	E轮	数亿	中国太平
2023年5月	先康达生命	CAR-T、CAR-NK、IPS-T	Pre-A轮	数千万元	广东联景投资
2023年5月	恒瑞源正	TCR-T	C轮	2亿	紫金港资本；中科科创；恒瑞医药
2023年6月	来恩生物	TCR-T	B+轮	3亿	广州国聚投资；广州产投；石药纳德基金
2023年7月	恩瑞恺诺	CAR-NK	Pre-A轮	数千万元	水木春锦资本；浙江复聚投资
2023年7月	艺妙神州	CAR-T	E+轮	数亿	清源德丰；国联通宝资本；联峰资本
2023年7月	拜西欧斯	CIK、NK	战略投资	未透露	融昱资本；康悦资管
2023年8月	亘喜生物	CAR-T	私募股权融资	1.5亿美元	Vivo Capital；Adage Capital Partners LP；Exome Asset Management；Janus Henderson Investors
2023年8月	艾凯生物	iPSC来源通用型细胞疗法	A++轮	亿	知一投资；西湖科创投
2023年9月	沙砾生物	TIL	B轮	4亿	中金资本旗下基金；前海方舟；联东投资；源禾资本
2023年9月	赛元生物	CAR-M	iPSC来源的CAR-M	数千万元	紫金港资本；余杭国投集团
2023年9月	启函生物	iPSC来源免疫细胞疗法	Pre-B轮	超亿	浙江省产业基金有限公司
2023年10月	诺未生物	T细胞产品	Pre-B轮	5 000万	新投集团；聚焦基金
2023年10月	镔铁生物	TCR-T	A轮	超亿	国投创业；黄埔医药基金；元希海河基金
2023年11月	拜西欧斯	CIK、NK	B+轮	数千万元	松禾资本；圣诺生物；赛升药业；厦门高新投
2023年11月	恒赛生物	DC	A轮	超亿	富汇创投；勤智资本；凯骑康盈
2023年11月	臻知医学	CTL	Pre-A+轮	数千万元	顺禧基金；君实生物；雅惠投资

数据来源：IT桔子、医麦客

领域给予专项支持。

3.3 免疫细胞治疗持续成为融资风口

免疫细胞治疗作为一种革命性的技术,在血液瘤等领域取得了多项突破性的进展,巨大的市场潜力吸引了资本的关注。即便是在资本寒冬之下,细胞治疗赛道的融资热度整体并未大幅下降,对 TIL、TCR-T、CAR-NK 等新型免疫细胞治疗细分赛道的关注度有所上升。

从全球来看,据医疗市场研究出版商 Kalorama Information 的数据,2023 年前三季度,全球细胞和基因治疗领域共融资 270 亿美元,主要集中在 T 细胞疗法 (CAR-T、TCR-T、TIL)、NK 细胞疗法等方向,致力于下一代 CAR-T 细胞疗法的 Cargo Therapeutics 等公司在其中有突出表现^[18]。从我国来看,2021 年,我国细胞与基因治疗投融资热度达到近五年最高点,投融资事件数量为 656 件,投融资金额超过 1 112 亿元。2022 年至 2023 年 10 月,受疫情和资本寒冬影响,行业投融资热度有所下降。2022 年全年,行业投融资事件数量为 508 件,投融资金额超过 667 亿元;2023 年 1—10 月,行业投融资事件数量为 322 件,投融资金额超过 421 亿元^[19]。

据公开信息不完全统计,2023 年免疫细胞领域全国共有近 30 家免疫细胞治疗企业获得融资,其中驯鹿生物、沙砾生物、来恩生物、恒瑞源正等企业融资金额靠前(表 5)。

4 未来展望

2023 年,随着机制研究的持续深入与关键核心技术的不断突破,免疫细胞的临床应用价值不断凸显,产业化进程不断加快。

即便如此,免疫细胞治疗领域仍有许多问题亟待突破。展望未来,在基础研究层面,亟待挖掘免疫细胞的应用潜力,就肿瘤免疫微环境等问题持续开展研究,为提升免疫细胞的特异性、降低抗原逃逸的风险、提升产品安全性和可控性提供科学支撑。在临床研究转化层面,持续推进 CAR-NK、CAR-M、TCR-T、iPSC 来源通用型细胞疗法等新型免疫细胞产品的临床应用进程;同时,持续加大免疫细胞治疗的临床规范性研究,强化相关领域专家共识与指南的制定,为应对可能发生的临床风险建立更完善的应对策略。在产品上市应用层面,CAR-T 等细胞治疗赛道已初现“红海”局面,同质化竞争加剧,亟待强化新产品研发与转化,鼓励企业建立差异化竞争策略;同时,在政策层面进一步强化产品上市

监管机制,尤其是上市后产品的持续跟踪与不良反应监测,强化商业保险等多元化支付机制,推进细胞治疗产品的应用与推广。

总体而言,作为细胞与基因治疗领域成熟度较高的赛道,免疫细胞治疗的科学价值与经济价值已得到初步认可,随着重大科学问题的突破、关键技术的迭代升级和政策体系的持续完善,该领域将迎来更大的发展机遇。

[参 考 文 献]

- [1] Yan C, Zheng L, Jiang S, et al. Exhaustion-associated cholesterol deficiency dampens the cytotoxic arm of antitumor immunity. *Cancer Cell*, 2023, 41: 1276-93
- [2] Dolton G, Rius C, Wall A, et al. Targeting of multiple tumor-associated antigens by individual T cell receptors during successful cancer immunotherapy. *Cell*, 2023, 186: 3333-49
- [3] Zhou P, Shi H, Huang H, et al. Single-cell CRISPR screens *in vivo* map T cell fate regulomes in cancer. *Nature*, 2023, 624: 154-63
- [4] Li C, Zhou F, Wang J, et al. Novel CD19-specific γ/δ TCR-T cells in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Hematol Oncol*, 2023, 16: 5
- [5] Peng Y, Zhang W, Chen Y, et al. Engineering c-Met-CAR NK-92 cells as a promising therapeutic candidate for lung adenocarcinoma. *Pharmacol Res*, 2023, 188: 106656
- [6] Ma L, Hostetler A, Morgan DM, et al. Vaccine-boosted CAR T crosstalk with host immunity to reject tumors with antigen heterogeneity. *Cell*, 2023, 186: 3148-65
- [7] Park TY, Jeon J, Lee N, et al. Co-transplantation of autologous Treg cells in a cell therapy for Parkinson's disease. *Nature*, 2023, 619: 606-15
- [8] Jain N, Zhao Z, Feucht J, et al. TET2 guards against unchecked BATF3-induced CAR T cell expansion. *Nature*, 2023, 615: 315-22
- [9] Casirati G, Cosentino A, Mucci A, et al. Epitope editing enables targeted immunotherapy of acute myeloid leukaemia. *Nature*, 2023, 621: 404-14
- [10] Tsuchida CA, Brandes N, Bueno R, et al. Mitigation of chromosome loss in clinical CRISPR-Cas9-engineered T cells. *Cell*, 2023, 186: 4567-82
- [11] Ciulean IS, Fischer J, Quaiser A, et al. CD44v6 specific CAR-NK cells for targeted immunotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Front Immunol*, 2023, 14: 1290488
- [12] Reincke SM, von Wardenburg N, Homeyer MA, et al. Chimeric autoantibody receptor T cells deplete NMDA receptor-specific B cells. *Cell*, 2023, 186: 5084-97
- [13] Granit V, Benatar M, Kurtoglu M, et al. Safety and clinical activity of autologous RNA chimeric antigen receptor T-cell therapy in myasthenia gravis (MG-001): a prospective, multicentre, open-label, non-randomised phase 1b/2a study. *Lancet Neurol*, 2023, 22: 578-90
- [14] Yang D, Sun B, Li S, et al. NKG2D-CAR T cells eliminate

- senescent cells in aged mice and nonhuman primates. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eadd1951
- [15] Chiesa R, Georgiadis C, Syed F, et al. Base-edited CAR7 T cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2023, 389: 899-910
- [16] Pan Q, Weng D, Liu J, et al. Phase 1 clinical trial to assess safety and efficacy of NY-ESO-1-specific TCR T cells in HLA-A*02:01 patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 101133
- [17] Zhao WL, Wu DP, Hu Y. Axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2023, 389: 1152-3
- [18] Kalorama Information. Cell and gene therapy: \$27 billion in Q1-Q3 2023 funding [EB/OL]. (2023-12-12)[2024-01-05]. <https://www.marketwatch.com/press-release/cell-and-gene-therapy-27-billion-in-q1-q3-2023-funding-502f732d>
- [19] 前瞻产业研究院. 【投资视角】启示2023：中国细胞与基因治疗(CGT)行业投融资及兼并重组分析(附投融资汇总、产业基金和兼并重组等) [EB/OL]. (2023-11-27)[2024-01-05]. <https://finance.sina.com.cn/roll/2023-11-27/doc-imzvzueu5887685.shtml>