



北美校友园地

NAAF eNewsletter

naaf.sjtusm@gmail.com

www.naaf-sjtusm.org

上海交大医学院 浦东校区开工

理事会议

11月29日，上海交通大学医学院浦东校区工程开工仪式在浦东新区天雄路隆重举行。

交大医学院是上海一所具有百余年办学历史的医学院校，目前拥有重庆南路、闵行两个校区。交医院方表示，建设交大医学院浦东校区，是推进上海市高水平地方高校建设和健康上海建设的重要战略布局，是对推动交大医学院加快建成中国世界一流医学院的重要支持。

浦东校区选址浦东张江科学城国际医学园区，四面环水，南有森林为

园。规划占地总面积约435亩，总建筑面积约70万平方米，其中一期工程地下建筑面积8万平方米，地上建筑面积34.5万平方米，一期建成后可容纳招生规模约9000人。

在建筑设计上，浦东校区体现历史文脉传承，突出时代特色，承载未来空间、强调科技环保；在功能布局上，

科学定位合理，医学人文彰显，生态文化融合，环境和谐优美。校园内核由东向西规划设计传承人文的历史中心建筑群、复兴现代的图书馆和学生教学实验建筑群、面向未来的综合体



上海交通大学医学院浦东校区规划设计鸟瞰图

育馆及中央草坪，呼应传承历史复兴，现代面向未来的建校主题，校园内还将打造中央活动区。

(下接第9页)



SARS-CoV-2 mRNA 疫苗的诞生是当代疫苗发展的里程碑。这种疫苗展示了其激发完整的特异性抗新冠病毒免疫反应的能力和对人类提供安全高效的保护作用。这疫苗只是微小的脂质颗粒包裹着新冠病毒棘突S蛋白的mRNA。有趣的是它怎么会比灭活病毒疫苗具有更加强大的效能尽管灭活病毒带有全部病毒抗原？对此，首先了解一下mRNA疫苗是如何工作的(看插图)。当疫苗颗粒与细胞膜溶合后释放mRNA然后在细胞内合成病毒S蛋白，属于内源性抗原。这些蛋白部份被加工降解成短肽片段，其中一部分结合

mRNA 疫苗与 T 细胞免疫

王志刚 83-3

到MHC class I 或 II 分子上，并在细胞表面被展现给 CD8+ 细胞毒T细胞或 CD4+ 辅助T细胞表面的受体去识别。激活的辅助T细胞帮助B细胞产生特异性抗体，激活CD8+ T细胞等一系列抗新冠免疫反应。值得注意内源性蛋白短肽片段会进入内质网(ER)与MHC class I 结合然后转移到细胞表面

去展现给 CD8+ T 细胞识别。当抗原蛋白来自细胞外(外源性)经吞噬进入细胞(如巨噬或树突状细胞)后，蛋白降解碎片一般并不会进入内质网去结合MHC class I 所以不会被 CD8+ T 细胞的受体识别而激发反应，而这些外源性抗原的降解肽片段一般与MHC class II 分子结合，激活辅助T细胞并帮助B细胞。因此灭活疫苗作为外源性抗原，对T细胞免疫应答作用弱，几乎无细胞毒T细胞反应，仅有助于抗体产生的体液免疫，其局限性可想而知。

(下接第2页)

包炜医生讲述接种新冠疫苗的感受

转自城市新闻网 icitynews.com

辉瑞疫苗到达洛杉矶后，医务工作者作为优先接种人群已陆续接种疫苗，18日，在洛杉矶的包炜医生在接种疫苗后，讲述了整个接种过程，并为大家介绍了Pfizer疫苗的作用机理和可能产生的副作用。



包医生介绍，17日，他接到医院的通知，被告知18日上午11:00开始可以接种新冠疫苗了，不需要预约，先到先得，所以今天一早便抽空去了医院。包医生描述，“到那边大约11:20，并没有像我想象的会有很多人或很拥挤，一共才十几个人在等待。我这次要注射的是Pfizer生产的mRNA疫苗。首先我被要求填一张表，上面主要问有无过敏史，是否有免疫缺陷的疾病，是否怀孕，是否正在哺乳，是否在用稀血的药，是否以前接种过Covid-19疫苗。同时会给你一份知情通知书，大致就是告诉你这是一个什么样的疫苗，告诉你这个疫苗是FDA在紧急情况下批准使用的疫苗，所以它的评判标准和其它通过常规途径批准使用的产品是不一样的，告诉你一些疫苗可能产生的副作用以及应对方法，最主要的是告诉你选择打疫苗完全是你自愿的。

读完以后要在表格上签字证明已被告知了以上信息。接下来就是排队等候注射。包医生介绍，他一共等了大约十五分钟，走进

注射疫苗的房间，一共有二张桌子，每张桌子有二个护士，一人负责核对信息，另一人负责打针。

包医生说，“在重新询问了前面表上被问到的一些问题后，他们让我看了将要给我注射的疫苗。然后由注射护士从小瓶中抽取0.3ml的液体，经另外一个护士核对后将液体注射在我左上臂外侧。”

包医生介绍，注射时完全没有痛感，注射后也无任何不适。在注射后他被要求在房间里坐15分钟，以观察有无任何过敏反应，15分钟后便自行开车回诊所了。

包医生也介绍了Pfizer疫苗的作用机理和可能产生的副作用。他说，众所周知，这次Pfizer的疫苗是一种全新的mRNA（信使核糖核酸）疫苗。和以往直接将病毒的某个部分注射入人体不同，Pfizer疫苗是将mRNA经过包装后注射入人体，然后进入某种特定的细胞（APC），在APC内根据mRNA的指令合成新冠病毒表面的S蛋白，然后将S蛋白的信息传递给二种不同的淋巴细胞，进而分别产生细胞免疫和体液免疫（抗体）。研究显示疫苗的总有效率大约为94% - 95%。

从作用机理来讲 mRNA疫苗还是很安全的，它进入人体细胞内产生应有的作用后很快就会被分解掉，不会整合到人体细胞的DNA中，因此不会造成人体遗传或基因上的改变。

有关疫苗可能产生的副作用，包医生也给出了解释。他表示，一般的副作用主要有：注射部位红肿疼痛，全身肌肉酸痛，关节疼痛，头痛，发烧发冷，恶心，感觉疲惫，淋



巴结肿大等。某些特殊的副作用会有：

1) 过敏反应：其任何疫苗都可能产生过敏反应，这是无法避免的，过不过敏得看每个人的体质，好在过敏反应发生的机率很低，而且是完全可以治愈的，严重的过敏反应少之又少，到目前为止一共才三例。值得一提的是过敏反应的

临床表现不仅仅表现为皮疹，而且可以有嘴唇唇面肿胀，呼吸困难，心跳加速，恶心呕吐腹痛等。为能及时处理可能产生的过敏反应，注射疫苗后被接种者会被要求在原地观察15分钟，如以前有对任何疫苗或其他注射药物过敏史者，则需观察30分钟，注射疫苗的地方都备有急救药物以便及时救治。

2) 面瘫 (Bell's palsy)：在21720的接种疫苗的人群中共发现四例面瘫病例，原因不明，发病率为18.4/100,000，普通人群的发病率为12-25/100,000。最后这四位病人都完全康复了。

3) 疫苗可引起流产：有一篇报道说因为人类胎盘和S蛋白有相似的结构，所以疫苗产生的抗体会攻击胎盘造成流产。这种说法是没有根据的。虽然临床试验并没有包括孕妇，但有些妇女接种疫苗后怀孕了，现在正在密切观察这些妇女，到目前为止没有流产的报告。

包医生表示，Pfizer的疫苗还是安全可靠的，建议大家有条件的话尽可能地注射。

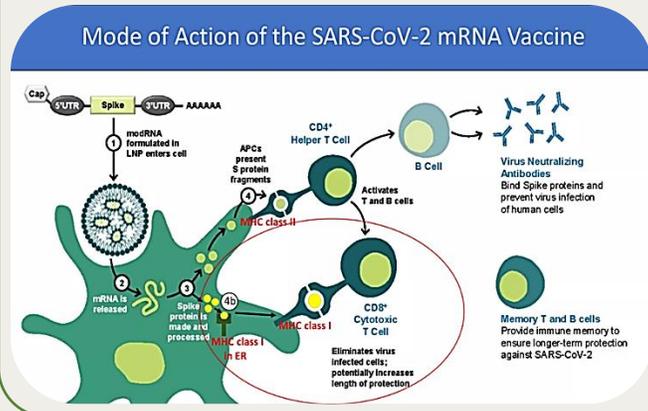
(上接第1页)

越来越多的证据显示，在SARS-CoV-2病毒感染过程中，仅诱导中和抗体应答并不能充分保护机体，T细胞免疫反应具有关键的作用。比如，有些ICU新冠重症患者体内含有SARS-CoV-2特异性抗体但滴度却与疾病严重程度正相关，提示了抗体反应在Covid19中的作用比想象的复杂。此外，中和抗体滴度不足与非中和抗体并存

会导致抗体依赖增强 (ADE) 型疾病恶化。更多的研究报告揭示部分无症状感染者感染数周后体内抗体滴度低且减弱很迅速，甚至有33%的恢复期患者仅有少量或无抗SARS-CoV-2特异性抗体，但是，所有新冠恢复期患者体内都含有S蛋白特异性CD4+ T细胞，S蛋白特异性CD8+ T细胞的恢复患者占比也高达70%。尽管恢复期患者体内则同时含有大量的中和抗体及T细胞，而重症感染者呼吸道内

效高亲和力中和抗体，所以mRNA疫苗第二次注射很重要以促进完成这一过程，同时也扩张了记忆T细胞。事实上疫苗诱发的记忆性T细胞在后期疫苗长效保护中是不可缺的。以SARS病人为例，大多数病人的中和抗体仅能维持两年，但T细胞记忆却能维持6-17年。现在还不清楚mRNA疫苗提供抗新冠病毒保护性免疫能维持多久，但由于这疫苗两次注射能激发产生大量记忆T细胞和B细胞(产生高亲和力抗体)，可望最新的两项三期临床试验的长期追踪发现这种保护性免疫会达一年或更长久。

由于mRNA疫苗能让细胞内合成特定内源性抗原去激发特异性T细胞免疫反应的能力，这项新技术也被看好作为一种有效治疗肿瘤的工具。可以设想将肿瘤抗原mRNA以适当方式和比例与新冠mRNA包裹进脂质颗粒疫苗，借助具有强大免疫原性的新冠抗原去打破机体对肿瘤抗原的免疫耐受而激发抗肿瘤T细胞免疫，这是一个值得探索的方向。



的记忆CD8+T细胞却远多于重症感染者。这些均强烈支持T细胞能够保护机体抗SARS-CoV-2病毒感染的最新观点。充分的T细胞应答活化在病毒感染过程中表现出保护效应，对产生中和抗体也非常重要。应认识到新冠S蛋白对ACE2有着极高亲和力一般特异性抗体所不能及，特异性B细胞需要在抗原刺激和T细胞帮助下经过亲和力成熟过程才能产生有

肿瘤免疫治疗之：CAR-T 的精准打击 VS 肿瘤的自卫反击

周航 07 硕博

第一部分：CAR-T 细胞简述

CAR-T (Chimeric antigen receptor T-cell Immunotherapy) 疗法，即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法，是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法，近几年通过不断的优化改良在临床肿瘤治疗上取得很好的效果，目前被广泛应用于血液肿瘤治疗中，被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。

抗体衍生的抗原识别位点（如识别 CD19 的单链抗体序列 scFv），一个跨膜的铰链区，一个 T 细胞激活结构域（CD3 ζ ）以及胞内可提供共刺激信号结构域（CD28/4-1BB）。其中 CAR 胞外抗原结合域具有特异性识别特定肿瘤相关抗原的作用，随后通过胞内信号的传导激活 T 细胞，达到杀伤肿瘤细胞的目的。

第一代 CAR 设计结构简单，但缺少共刺激结构域，仅引入 CD3 ζ 中基于免疫受体酪氨酸的激活基序

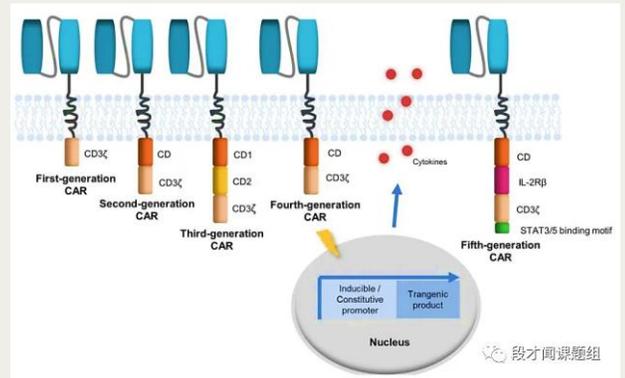


图 3. 五代 CAR-T 的结构设计示意图

胞在 CAR-T 治疗中耐受，从而导致治疗后的复发，大约 30%-50% 接受 CD19-CAR-T 治疗后获得缓解的患者病情会再次复发，并且复发大多发生在接受治疗后一年内。此外，还有约 10%-20% 的患者在接受 CAR-T 治疗后未能获得缓解，2019 年发表在 nature reviews clinical oncology 杂志上的一篇综述对治疗后疾病复发的耐药机制进行了深度讨论，总结出治疗中的常见障碍。

障碍一：未能达到缓解

(1) CAR-T 细胞的生产

首先，考虑到需要治疗的大多数癌症具有侵袭性，及时成功地生产和回输 CAR-T 细胞仍然是 CAR-T 细胞疗法的障碍，这一过程中的第一道障碍是 T 细胞的收集，可能收集不到足够的 T 细胞，即使成功收集了 T 细胞，例如在产品制造失败的情况下，患者也可能无法接受治疗。

在一项 I 期临床研究中，分析了抗 CD19 CAR-T 细胞疗法的儿科患者的基线绝对淋巴细胞计数 (absolute lymphocyte counts, ALC)，中位 ALC 为 1,228 细胞/ μ l (范围 168 - 4,488 细胞/ μ l)，这表明 ALCs 在正常生理范围内的患者更易于被选择接受 CD19 CAR-T 的治疗。但随着 CAR-T 细胞制造的改进可能会降低细胞收集的限制，美国国家癌症研究所 (NCI) 的经验表明，制造 CD3⁺ 细胞计数 \geq 150 cell/ μ l 的 CAR-T 细胞产品是可行的。

除了细胞数，还有很多其他因素与 CAR-T 的生产及质量相关，例如有研究报道，先前接受化疗可导致后续 CAR-T 细胞产生数量不足或质量较差。此外，临床数据表明，事先用环磷酰胺和阿糖胞苷治疗可选择性减少与 CAR-T 细胞扩增相关的早期谱系 T 细胞。CAR-T 细胞制造过程的其他细节也可能影响所得产品的质量，进而影响后续的临床反应，例如当前的制造方案中 T 细胞受体

(TCR) 激活诱导的 T 细胞扩增的步骤。基于 anti-CD3/anti-CD28 免疫磁珠的扩增和基于 anti-CD3 抗体的扩增方案都用于 FDA 批准的抗 CD19 CAR-T 细胞产品的生产中。此外，CAR 构建体设计是另一个参数，可能会影响 CAR-T 细胞产品的特性以及修饰细胞的后续体内情况，包括其扩展动力学和持续时间。在临床试验中测试的大多数 CAR-T 细胞属于第二代，表示它们既包含 TCR，也包

(下接第 4 页)

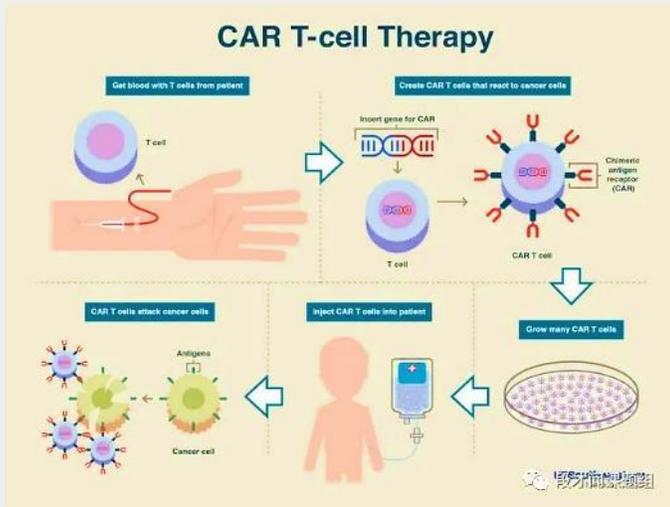


图 1. CAR-T 制备流程图

一、什么是 CAR-T 细胞？

简单来说，来自病人自身的 T 淋巴细胞在分离出来后，通过基因转导使 T 淋巴细胞表达嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptor, CAR)，再经过纯化、扩增后回输到体内使其特异性识别及杀伤肿瘤细胞，CAR-T 细胞是改造后的自身细胞，故其排异反应小、患者耐受性好，并且经过改造方法的多次迭代，它能克服癌症的免疫逃逸机制、激活特异性免疫反应，靶向且相对持久地杀伤肿瘤细胞。

二、CAR-T 的发展历程

随着 CAR 技术不断革新，已经历五代更迭，但其主要结构包括三个部分：一个通过

导致细胞因子过量释放的危险。第四代 CAR-T 细胞又被称为 TRUCK T 细胞 (T-cells redirected for universal cytokine killing)，既具有共刺激因子又具有促炎因子，例如白介素 IL-12，从而提高 T 细胞功效，并通过修饰肿瘤微环境，募集并活化其他免疫细胞进行免疫反应。目前，四代 CAR-T 疗法已经在包括神经母细胞瘤在内的实体瘤治疗的临床试验中开展。第五代的 CAR 的设计旨在同时激活 TCR，共刺激域 CD28，和细胞因子三重信号，可增强其增殖、存活和抗肿瘤活性。

第二部分：CAR-T 细胞的治疗现状与困境

虽然目前来看，CAR-T 细胞疗法在 B 细胞急性淋巴白血病和 B 细胞淋巴瘤患者的早期临床试验中取得成功，为复发难治性患者提供新的治疗选择，根据这些临床试验结果，FDA 迅速批准了抗 CD19 CAR-T 细胞产品

(Kymriah 和 Yescarta)，用于治疗 ALL 及部分 B 细胞淋巴瘤。然而，这些药品使用经验表明，由于 CAR-T 细胞持久性差以及肿瘤细胞抗原丢失等原因，导致肿瘤细

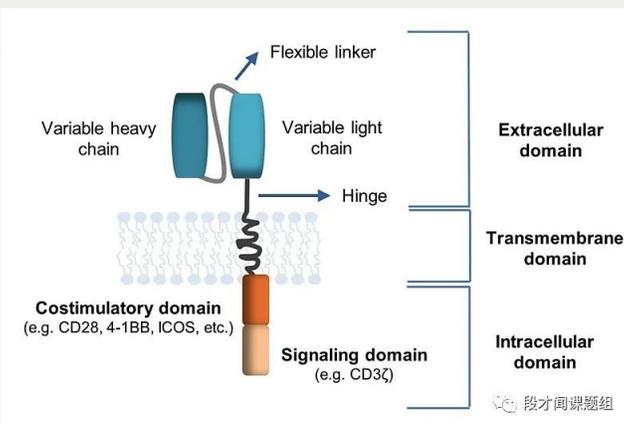


图 2. CAR-T 结构示意图

含 CD28 或 4-1BB (也称为 CD137) 共刺激域。尽管临床前数据和对患者的观察结果表明 CAR 设计的这一方面显著影响产品的持久性,但是共刺激域对缓解率的影响尚未得到系统评价。此外, CAR 设计的其他细节,例如抗原结合结构域的特异性,细胞外铰链区的存在和结构以及跨膜结构域的特征,也可能影响 CAR-T 细胞的属性。

(2) CAR-T 细胞的回输

由于制造 CAR-T 细胞产品需要一定时间,未能在患者疾病进展或出现并发症之前及时回输的患者约 20%-30%,因此未来需要尽可能缩短生产时间,达到更佳治疗效果。

(3) CAR-T 细胞的激活和扩增

临床研究表明,尽管输注后细胞的活化和指数扩增是不可避免的,但实现有效治疗所需的 CAR-T 细胞剂量非常小,目前的剂量方案为 0.2 - 5.0 × 10⁶ CAR-T 细胞/kg 或每次总共回输 0.1 - 2.5 × 10⁸ CAR-T 细胞, CAR-T 细胞产物的质量和固有的 T 细胞表型可以影响输注后 CAR-T 细胞的行为。

障碍二: 疾病复发

在输注 CAR-T 后 12 个月内,高达 50% 的前 B 细胞 ALL 患者发生疾病复发,主要有两种模式: (1) 抗原阳性白细胞的早期复发; (2) 与抗原丢失相关的晚期复发。

(1) 抗原阳性复发

ALL 的早期复发 (通常在成功诱导缓解后的最初几个月内) 通常与有限的 CAR-T 细胞持续性和 (或) 短暂的 B 细胞再生障碍有关,这提示由 CAR-T 细胞介导的对白血病的主动监测能力的丧失,主要与 CAR-T 细胞持久性相关,包括 T 细胞质量 (可能取决于患者和背景) 和初始 T 细胞表型 (包括 CD4+ 与 CD8+ T 细胞的比例),此外,其他因素还有共刺激信号,有临床前研究报道表明,包含 CD28 共刺激域的 CAR 的持久性要比那些含有 4-1BB 共刺激域的 CAR 持久性差。

(2) 抗原丢失或调节相关的免疫逃逸

导致抗原丢失或下调的机制有很多,例如 CD19 分子的选择性剪接,该剪接产生 CD19 同工型,破坏靶抗原决定簇和/或降低细胞表面表达,以及中断 CD19 向细胞表面的转运。还有与治疗相关的抗原丢失或调节有关,固有的肿瘤异质性也容易导致抗原阴性克隆的出现。人们认为 CD19 在所有 B 前细胞 ALL 克隆上都普遍表达,并且在靶向 CD19 的治疗中抗原阴性亚克隆的形成。一些研究的数据表明,恶性 B 细胞祖细胞可能是 CD19⁻,特别是在 BCR - ABL1 ALL 患者中。谱系转换是逃避 CAR-T 细胞的另一种机制,患者在 ALL 特异性治疗后已向 AML 转化,反之亦然,除此之外,抗原的突变、CD19 分子膜转运障碍, CAR-T 细胞的胞吞作用等,均可导致抗原的丢失或密度减少,导致疾病的复发。

障碍三: 毒性作用

在 CAR-T 细胞治疗中最常见的毒性有细胞因子释放综合征 (CRS)、神经毒性等,

在过去的几年里,严重甚至致命的 CRS 和其他毒性是某些患者持久性 CAR-T 细胞诱导的缓解的障碍,所以优化 CAR-T 疗法安全性的方法也急需解决。目前有关 CRS 管理的文献主要基于抗 CD19 CAR-T 细胞疗法试验的经验。对于靶向新型抗原,重要的是认识到并非所有的 CRS 病例都是相同的,因此,干预策略可能会有所不同。例如,在未实施任何早期干预的情况下,在抗 CD22 CAR-T 细胞治疗后,观察到的 CRS 似乎不如抗 CD19 CAR-T 细胞严重。然而,靶向 CD22 抗原的新型毒性,如临床相关性凝血性疾病,需要不同的治疗方法。

障碍四: 适应症局限

目前来看,将 CAR-T 疗法的应用扩展到其它癌症中还存在很多障碍。尽管 FDA 已经批准 Kymriah 和 Yescarta 用于治疗复发和/或难治性大 B 细胞淋巴瘤,然而治疗的缓解率并不高 (仅 30% 和 54%)。除了血液肿瘤,开发用于治疗实体瘤的有效 CAR-T 疗法面临着一系列独特的挑战,固有的肿瘤异质性是一个关键的问题。此外,克服可能使 CAR-T 细胞失活的免疫抑制肿瘤微环境对实体瘤 CAR-T 治疗也很重要,也是 CAR-T 治疗实体瘤路程中的障碍。

第三部分: CAR-T 细胞治疗的最新进展及未来展望

CAR-T 细胞在治疗血液系统恶性肿瘤患者中显示了巨大的成功,但是,要实现 CAR-T 细胞更广泛的治疗应用,就必须在多个层面上采用工程方法来提高功效和安全性。今年发表在 Cancer Cell 杂志上的一篇综述 Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy, 论述了如何对 CAR-T 细胞进行工程化修饰以用作新一代的癌症疗法。

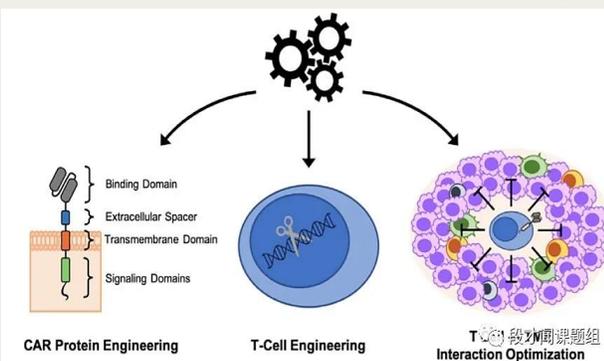


图 4. CAR-T 细胞的工程化改造示意图

一、CAR 蛋白的设计

在 CAR 蛋白的设计上,除了前面已经概述的 CAR 设计的演变之外,还可以从其他几个方向来提高 CAR-T 细胞疗法的功效和安全性。

(1) 针对逻辑门控 T 细胞激活的组合物抗原活化

布尔逻辑门已被 CAR-T 细胞用于多种抗原的组合物检测,以提高其安全性和抗肿瘤功

效。AND 门逻辑需要两种不同的抗原共存才能激活 CAR-T 细胞,并且这种设计降低了健康组织中脱靶识别或“脱靶,脱瘤”毒性的风险表达与肿瘤细胞遭受附带损害的相同抗原。此外,还有 AND-NOT 逻辑的 CAR-T 细胞,可以防止对健康细胞的毒性作用。该策略利用靶向健康组织上发现的抗原的抑制性 CAR (iCAR),并将其与靶向 TAA 的激活性 CAR 配对。AND 和 AND-NOT 逻辑可以通过提高特异性来提高 CAR-T 细胞的安全性,而 OR 门逻辑已被用于通过规避抗原逃逸或肿瘤细胞失去目标表位的方式来提高抗肿瘤功效。OR 门 CAR 可以识别两种不同的 TAA,并且任何一种抗原的结合都会诱导 T 细胞活化。

(2) “开启/关闭”开关的可控性和安全性

为了提高安全性和可控性而对 CAR 进行的改装,也采用了外部可感应或自调节式 ON/OFF 开关的形式。传统的 CAR-T 细胞永远处于“ON”的状态,受到刺激后给出信号反应。如此以来,在用 CAR-T 细胞治疗的患者中容易出现毒副作用,常见的例子包括细胞因子释放综合征 (CRS)、与 CAR 相关的脑病综合征 (CRES)、肿瘤溶解综合征和过敏反应等。故在空间和时间上调节 CAR-T 细胞活性可以预防或显著降低与 CAR-T 细胞疗法有关的毒性的严重性,但同时保持其抗肿瘤功效。① 调节 CAR-T 细胞活性的一种方法是通过调节 CAR 蛋白本身的稳定性或构象来调节工程化 T 细胞表面功能性 CAR 的存在。在此类系统中,默认状态为“关闭”,并且需要去除或灭活降解标签才能稳定 CAR 蛋白,从而在抗原刺激后实现 CAR 介导的 T 细胞活化。② 除了调节蛋白质的半衰期外,控制 CAR 蛋白质的构象还可以调节功能性 CAR 的可用性,从而使受体仅在特定条件下才具有信号传递能力。例如, CAR 的抗原结合域可以被内置的抑制物“掩盖”,这样只有在抑制肽被 TME 中常见的蛋白酶切割后,才能获得 CAR 的功能构象,进而发挥功能。

(3) 适配器依赖性的 CARs

工程改造 T 细胞表达一种受体,该受体必须在合成复合物之前被其他蛋白质组分补充能够将抗原识别转化为 T 细胞活化。

二、改进表达 CAR 的细胞

除了对 CAR 蛋白本身进行工程改造以外,在细胞水平上调节 T 细胞活性的工程改造方

法也可以显著影响治疗效果和安全性。

例如,mRNA 瞬时电转而非病毒整合产生的瞬时 CAR 蛋白表达可减轻因为其识别健康组织的 CAR 诱导的毒性;与自杀基因 (例如 HSK-TV, iCasp9, CD20 和 tEGFR) 的共表达可在发生不良事件时诱导 T 细胞死亡,从而中止治疗。此外,作为 CAR 稳定性和功能的翻译后调控的替代方法,转录调控可以提供另一个可调节方式,来提高 CAR-T 细胞的安全。例如,在 Tet-ON 系统中,小分子强力

(下接第 5 页)

霉素 (Dox) 充当“ON”开关，仅在 Dox 存在的情况下，逆四环素反式激活蛋白 (rtTA) 才能诱导 CAR 表达。此外，也可使用对缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor, HIF) 有反应的诱导型启动子来实现对肿瘤相关环境的反应，即仅在低氧环境下才激活 CAR 表达，从而达到控制 CAR 特定环境下的表达。

此外，位点特异性的 CAR 转基因插入及异基因兼容工程化修饰上也有很多研究进展，有研究证明，由 CRISPR-Cas9 介导的 CD19 CAR 转基因插入 TCR α constant (TRAC) 基因座的结果与逆转录病毒介导的随机 CAR-转基因插入方式相比，CAR-T 细胞具有更强的体内功能。同时，通过基因编辑技术还可以消除内源基因，以支持同种异体 T 细胞疗法，这样在难以从高度治疗后的晚期疾病患者体内获得足够的高质量 T 细胞时，可以使用健康供体的 T 细胞产品。同种异体 T 细胞转移需要消除内源性 TCR 以防止移植物抗宿主病 (GvHD)，去除 I 类主要组织相容性复合物 (MHC-1) 以最大程度地减少同种异体移植排斥。除了预防 GvHD，基因编辑还被用来保护 CAR-T 细胞免于淋巴结清扫，这是在 CAR-T 细胞输注前进行的常规预处理，以提高细胞的功效。

基因编辑技术还被用于消除 T 细胞活性的负调控因子的表达。肿瘤细胞经常上调免疫检查点受体的配体，例如细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 和在 T 细胞上表达的 PD-1，从而导致 TME 中 T 细胞活性受到抑制。

利用基因编辑技术敲除 T 细胞上检查点受体的表达来维持 CAR-T 细胞活性。除 PD-1 外，有研究显示敲除代谢调节剂 REGNASE-1 和 CD3 信号调节剂二酰甘油神经激酶 (DGK) 也可以在体外和体内增强 T 细胞功能。最后，关于降低 CAR-T 细胞毒副作用，有报道使用 CRISPR-Cas9 介导的敲除作用破坏 CRS 相关细胞因子 (如粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)) 的表达，可以提高 CAR-T 细胞的安全性。

尽管 CAR-T 细胞已显示出对血液系统恶性肿瘤的卓越的治疗功效，但其针对实体瘤的靶向性却受到许多挑战的困扰。除抗原异质性外，肿瘤细胞还在 TME 中产生免疫抑制因子，这种抑制性环境还与诸如 MDSCs 和 Tregs 等免疫抑制细胞类型进一步加强抑制作用。在 TME 中常见的免疫抑制可溶性因子中，转化生长因子 b (TGF-b) 是一种有效的细胞因子，可驱动 T 细胞分化为 Treg，并使巨噬细胞极化为免疫抑制 M2 表型。所以根据这种特点，工程上设计出 TGF-b 反应性 CAR，可以感测可溶性因子，重新连接 T 细胞以将抑制信号转化为抗肿瘤活性的触发因子。TGF-b 反应性 CAR-T 细胞在可溶性 TGF-b 的存在下可以增殖并产生 T 辅助 1 型 (Th1) 相关的细胞因

子，并保护附近的细胞免受 TGF-b 的抑制作用通过 TGF-b 隔离和旁分泌 Th1 细胞因子信号转导的联合作用。

T 细胞代谢或 T 细胞利用营养源的方式对其分化状态和效应功能具有相应的影响。CAR 蛋白的结构可能会对 CAR-T 细胞的代谢谱产生影响。有报道表达具有 4-1BB 共刺激的 CAR 的 T 细胞有利于中央记忆表型的脂肪酸的氧化分解，并伴随着增殖和持久性的增强，而表达 CD28 共同刺激的 CAR 的 T 细胞具有效应记忆表型的好氧糖酵解的特性，T 细胞代谢和功能之间有密切关系，重新编程 CAR-T 细胞的代谢模式可以潜在地提高其临床疗效。

此外，T 细胞的分化状态会影响其寿命和功效，从而促进 CAR-T 细胞生产中特定 T 细胞亚型的分布情况。通常，选择分化程度较低的表型 (naive (TN), memory stem (TSCM), and central memory (TCM)) 比起分化程度更高的对应物 (effector (TE) and effectormemory (TEM)) 具有更高的移植率和功效。CAR 蛋白中不同的共刺激结构域可以影响 T 细胞亚型分布：CD28 共刺激促进 TEM 表型，而 4-1BB 则可以导致 TCM 富集。

三、工程性 T 细胞与肿瘤/TME 的相互作用

TME 介导的免疫逃避和免疫抑制导致在实体瘤中观察到的 CAR-T 细胞治疗效果差。主要包括 (1) 实体肿瘤对免疫细胞的穿透具有物理屏障；(2) 免疫检查点配体上调；

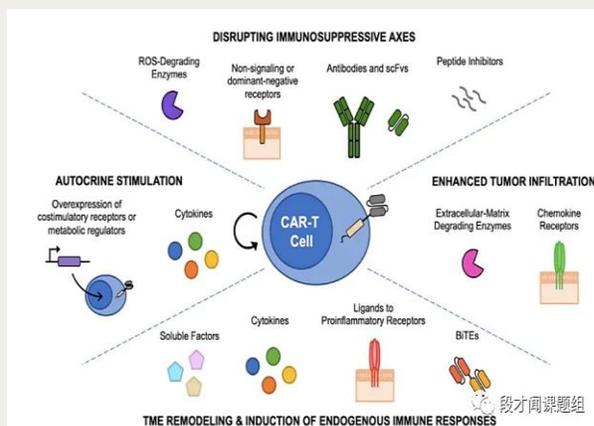


图 5. 工程化 CAR-T 细胞克服 TME 介导的免疫逃避和抑制

(3) 肿瘤前基质微环境；(4) 丰富的免疫抑制因子和促转移相关可溶性因子；(5) 调节趋化因子的表达以优先募集具有免疫抑制表型的细胞。这些因素反过来推动了对 TME 元件起反应以增强 CAR-T 细胞功效的 CAR-T 细胞的设计。

免疫细胞浸润能力差，严重阻碍了 CAR-T 细胞疗法在实体瘤中的功效，对 CAR-T 细胞进行改造以使其在 TME 中过度表达的趋化因子受体，类似肿瘤的防御机制。例如，靶向 GD2 和间皮素的 CAR-T 细胞已经过工程改造，可同时表达 CCR2b (CCL2 趋化因子受体的主要同工型)，导致 T 细胞向表达 CCL2 的神经母细胞瘤和恶性胸膜间皮瘤异种移植物归巢能力增强。

细胞因子作为信号蛋白，具有急剧增强或减弱 CAR-T 细胞功能的能力。与免疫刺激性细胞因子共表达，可以显著增强免疫抑制 TME 中 CAR-T 细胞的增殖，存活和效应功能。但是同时，免疫刺激性细胞因子的组成型过表达也会增加毒性。这种情况下可以调控策略，例如使用诱导型启动子，调节细胞因子的产生和相关的毒性。除了上述相关的工程策略，文中提出也可以通过破坏免疫抑制轴，例如 PD-1 和 PD-L1 等，使 CAR-T 细胞疗法发挥出更强大的潜力。

最后，肿瘤擅长选择性吸引或逃避包括 CAR-T 细胞在内的白细胞亚群，以促进免疫调节或抑制。增强 CAR-T 细胞治疗功效的另一种方法是通过重塑肿瘤细胞组成和表型来逆转这种免疫抑制微环境。为了实现这一目标，CAR-T 细胞经过了工程改造，可以分泌细胞因子或其他可溶因子，以旁分泌或内分泌的方式诱导 TME 重塑，增强 CAR-T 细胞杀伤肿瘤的能力。

参考文献:

1. Abreu TR, Fonseca NA, Gonçalves N, Moreira JN. Current challenges and emerging opportunities of CAR-T cell therapies. *J Control Release*. 2020 Mar 10;319:246-261. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.12.047. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31899268.
2. Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Jun;16(6):372-385. doi: 10.1038/s41571-019-0184-6. PMID: 30837712.
3. Hong M, Clubb JD, Chen YY. Engineering CAR-T Cells for Next-Generation Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2020 Oct 12;38(4):473-488. doi: 10.1016/j.ccell.2020.07.005. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32735779.



[校友园地] 编辑组

柬埔寨印象

陈念怡 82-5



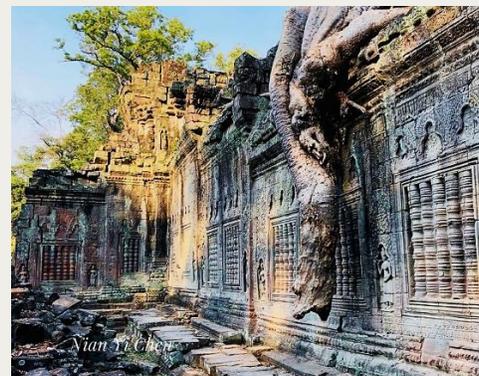
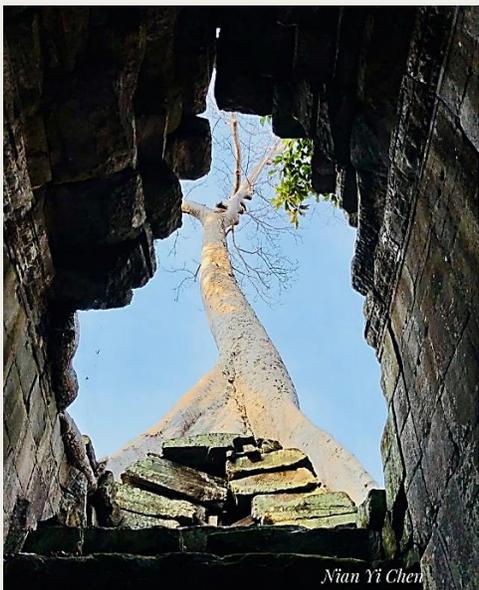
我们有幸于2019年末来到了这个东南亚文明古国。第一站就是向往已久的吴哥窟所在地暹粒(xian li)。被列为世界遗产的吴哥窟(Angkor Wat)位于柬埔寨暹粒市北5.5公里。它是一个庞大的、具有近千年历史的寺庙群，占地面积162.6公顷。这里原为印度教圣地，12世纪末改为佛教寺庙。吴哥窟的建设起始于12世纪的吴哥王朝。它是世界上最大的神庙，以建筑宏伟与浮雕精细而闻名于世。法国古迹学家莫里斯·格莱斯(Maurice Glaize)认为“吴哥窟是吴哥古迹中以造型之雄伟、布局之平衡、比例之协调、线条之优美，威风赫赫，可比美世界上任何最杰出的建筑成就而毫不逊色。”实地游览后真是感到名不虚传！



吴哥窟中央的庙山由三层长方形有回廊环绕的平台组成，层层高叠，形如金字塔。



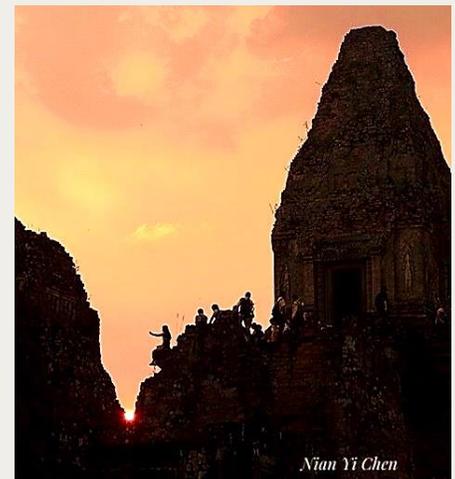
圣剑寺(Prea Khan Temple)虽然是一片瓦砾，其残存的精致雕刻和建筑风格却让人看到它背后厚重的历史文化和文明底蕴。



像不像古罗马遗址？



吴哥日落(变身塔,这是另一座神殿)



(下接第7页)



吴哥晨曦

有城墙便自然也有护城河。吴哥窟的护城河宽阔而美丽。



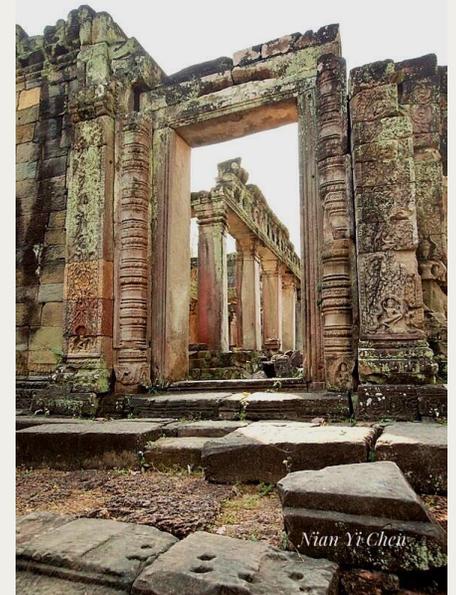
这是护城河的桥栏，它由连续的人像雕刻组成。这些雕塑有年久风化损毁的，也有被人为毁坏的。



女人宫以它的精雕细刻，图案精美著称。

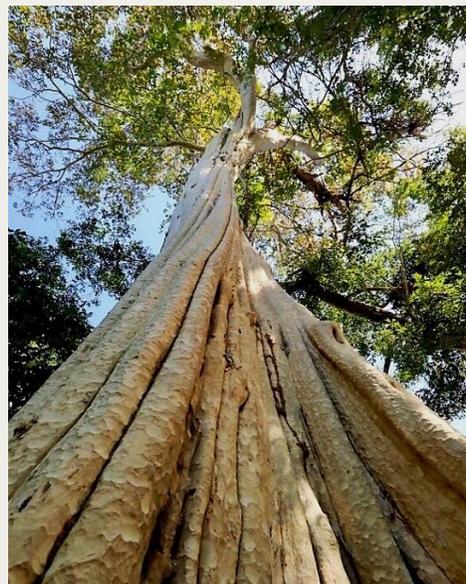


河上常常见到小渔船。和越南不同的是，这里没有摆拍风



作为一座圣城，吴哥窟主殿的四周有厚而高的城墙。城墙中有雕刻着佛面的高大的城门。

作为城墙廊柱的大象鼻，城墙顶上现在变成了宽阔的林荫道，伴以参天大树。



柬埔寨的神庙和宫殿周围常见状似眼镜蛇的雕饰，它们还常常用作扶栏。这源于高棉神话中的七头蛇纳迦



吴哥遗迹中的一部分是女人宫，据说这里的建筑出自女工匠之手，它们曾有更艳丽的色彩和更为细腻的浮雕。

(Naga)，其原型就是眼镜蛇。从许多神殿入口处的纳迦塑像，可见柬埔寨人对纳迦的崇拜。

(下接第8页)

这里是暹粒外围贫民窟的一角，毗邻相连的铁皮屋色彩斑斓。极贫的生活似乎并没有损害这里居民的尊严。



Nian Chen

柬埔寨贫民的孩子。我们在屋外张望的时候这孩子正在屋内读着课本。见我们拍照便腼腆地出来张望。



Nian Chen

这样的笑容让人看到希望



柬埔寨的古文化遗产是令人震撼的，更给人流行深刻印象的是柬人的淳朴善良。任何时候如果注意到有旁人把相机镜头对向他们，他们便会露出善意的微笑并停留片刻。



这是我最爱怜的一个女孩。她一直偎在我的身边，对我们带来的食物也并不去争抢。



暹粒不仅有古迹，也有醉人的乡村风光。暹粒郊外的晚上：在暹粒的最后一个晚上，导游 Siya 带我们来的郊外的农家乐。荷花池和稻田相邻，其间设有一排排水上草屋。日暮时分，水边的景物在晚霞掩映下恍若世外桃源



Nian, ya Chen



Nian Yi Chen

水边成排的茅草屋其实是餐厅“包房”。游客可随意择屋入内、席地而坐，品农家菜，饮安哥酒（柬制啤酒品牌）。呱呱的蛙声伴着习习的晚风，真似世外桃源！导游和司机和我们共度了难忘的夜晚。



我们在暹粒的导游 Siya (左1)

夕阳下金碧辉煌的金边王宫和周边的极贫形成强烈反差！ (完)



Nian Chen

刊头背景介绍



摄影：唐建清 86 研

照片参数：Sony A7R4
接 Canon 24-70mm F2.8
@33mm f/11, 1/100s.
ISO100

地点：Reine, Norway

作者感言：如果你到挪威去，记得把 Reine 放在行程表上。冬天的 Reine，渔村里的小红屋点缀着遍地银装，犹如身临童话世界，会让你忘却一切不愉快，会让你流连忘返，会让你溶身在大自然的怀抱中。

莫哈韦沙漠 (Mojave Desert, 来自西班牙语) 位于美国西南部, 主要在加利福尼亚州东南部和内华达州南部, 占地 47,877 平方英里 (124,000 平方公里)。莫哈韦沙漠的边界包括: 西面的泰哈切比山和塞拉·佩洛纳山脊, 西北面的内华达山脉和伊尼奥山, 南面的圣加布里埃尔山和圣纳迪诺山。其山脉的边界非常的独特, 因为它跨越加利福尼亚州的两个最大断层-圣安德烈亚斯断层和加洛克断层。莫哈韦沙漠具有经典的死亡谷内盆地, 其低于海平面 280 英尺 (85 m)。也有平均海拔 2,000 英尺 (610 m) 以上的高海拔山脉地区形成。历史记录显示莫哈韦沙漠是具有最恶劣气候的地方。

死亡谷 - 这个山谷原来的名字是 Panamint Shoshone, 也是美洲原住民 Timbisha 部落的家园。在 1849 年加州发生了淘金热, 从而大批探矿或淘金者穿越山谷前往采集金子, 白银和硼砂。在早期, 许多的淘金者在穿越山谷探险中由于恶劣的气候而丧生。这和后来这个山谷被命名为死亡谷有着一定的关联。1913 年 7 月 10 日下午, 美国气象局在死亡谷的格陵兰牧场 (现为 Furnace Creek) 记录了摄氏 56.7 度的高温。因此这个山谷正式被称为死亡谷。我驾驶 RV 平拖着一辆吉普车进入死亡谷, 宿营后再开吉普牧马人深入到各个摄影点, 一般的 SUV 是不可能胜任如此艰难路程的。我驱车到达了一个神秘的地方称为“赛马场海滩”等待日落黄昏时分的到来, 因为这里有“帆船石头”。



石头像帆船般的在一个干涸的湖泊里移动, 留下了一条条移动轨迹。几十年来一直引起游客的困惑和科学家们的兴趣。



移动的帆船石头

下面是我拍摄的死亡谷照片包括: 日出, 日落和星空。加州死亡谷的日出, 日落和星空都是非常的特别和美丽。在这三十年中我四次造访死亡谷, 然而每一次对这里的感受都不尽相同。



日出时分的死亡谷



低于海平面的盆地



火山爆发形成的地貌



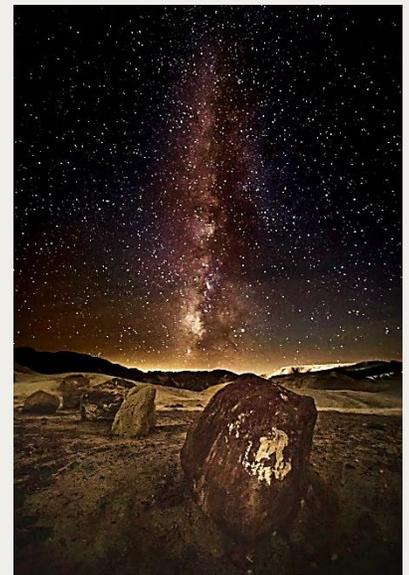
奇迹般的火山岩石



赛马场海滩的黄昏时分



朝阳下的巨型沙丘



死亡谷的星空之夜, 夜晚的银河和巨石



赛马场海滩的夜晚



日出时分向反方向的天空(西方)拍摄, 可以看到美丽的粉色云彩



明月相伴的死亡谷之夜。〈待续〉

世间皆说野花美,那么, Mt Cheam 实锤啦!

温哥华姜永生, 87 研

Mt. Cheam 有个很美丽的传说:

相传, 在那人类与动物和谐共处的年代, 世界上的一切尚未被规矩。有个叫贝壳山 (Mt. Baker) 的人来到菲沙河上游找老婆, 他找到了一个强壮、美丽的斯托罗女人, 把她带回他南方的家。

婚后他们生了 3 个儿子, 分别叫胡德山 (Mt. Hood)、沙斯塔山 (Mt. Shasta) 和舒克山 (Mt. Shuksan), 后来他们又生了 3 个女儿。当儿子们长大成人后, 贝壳山夫人就带着他们的 3 位女儿们回到了她的出生地。

今天, 当我们仰望东喀斯喀特山脉时, 我们看到的 Cheam 女士就是贝壳山的妻子和他们的女儿们。Mt. Cheam 守护者斯托罗人, 看着河里的鱼儿每年回流。

至此, 故事并没有结束, 留给朋友们去探索吧...

拜访漂亮女人的路当然是不好走啦。坑+碎石块是“杀手”。



10 公里山路开了 1 小时

看看停车场都是一些什么车吧。耳听为虚, 眼见为实。自己评估一下:



实话说, 老姜的确看到有 HONDA CRV 开上来了。只能在心里说佩服、佩服、打心底里佩服!

Trail 不难, 来回 9 公里。带好 2 升水, 墨镜, 防晒驱蚊。走起...

一走上 Trail 就是啊、啊、大美!



别着急, 美景在后面呢。山谷湿地:



跨过小桥, 来到“丹凤眼”湖旁 (不要走近哦, 免得惊扰了花容)



经过一片冰原时不要忘了回头再看一眼



爬上一段山坡, 您已经进入花海。多说无益于言表, 还是看录像吧



景观路不难走, 跟着人群走就是了。Covid-19 还没走, 人与人保持距离是必须的。

今天报道新增病例 85 了呢。怕、怕、怕。还是看景吧, 暂时忘记尘世中的烦恼。一路都是景色:



这里要提醒各位: 看花别踩花!

那么高的山, 树都长不了, 野花能活着

就不容易啦! 我们来看看 Cheam 女士就好, 带她回家不可能, 饱饱眼福吧。

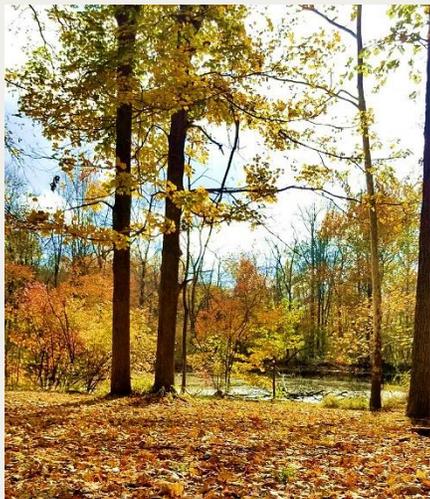


上周末，一个短暂的韩国之行也许失去了一个在本地最佳的赏叶之机。前几天的连绵秋雨，又加快了落叶的速度。

今天，雨过天晴，虽然天上浓云密布，但背景的蓝天却是那么地高远清澈；太阳大部分时间被浓云遮住，但偶尔也会短暂地露脸，洒向地面，为秋景增加一层暖色。天气变冷，写在人们的穿戴上，在公园内散步的人群们，全套的羽绒服、帽子、手套已成常态；手在外面暴露的时间长些，就会有种微微刺痛的感觉。



与两周前相比，现在叶子的看点是在地面；无论是在林中，还是在小道上，厚厚的落叶犹如松软的地毯，轻轻踩下，发出沙沙的声响；一阵风吹来，树叶纷纷飘落，不断地增加地面落叶的厚度。落叶掉入水中，浮在水面，又呈现出各种色彩的图案。

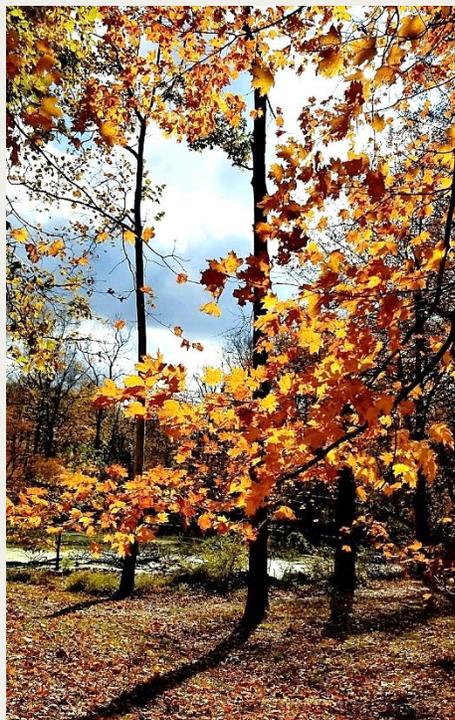


深秋

徐晓明 85 研



留在树枝上的各色树叶们依然在顽强地坚持着，继续奉献最后一轮的斑斓秋色，各色树叶被阳光穿透，变得透红、透黄、透橙，留给人们无穷的遐想。



人们悠闲地在公园内散步、跑步、遛狗，给大自然带来不少生机。池塘中的大雁、野鸭在自由地游荡、觅食；他们也在忙碌着，为过冬做准备。



我们学校神经科学研究中心也是秋意盎然



秋天是金色的，秋天是收获的季节。秋天也是养生的好时节，祝各位朋友们金秋快乐，身体健康！



修洗衣機

吳承琮 82-1

兩星期前、洗衣機運轉時散發出淡淡的橡膠氣味。檢查發現傳動皮帶老化瀕臨斷裂、必須更換！帶著這個問題請教 YouTube 老師、了解到洗衣機傳動結構居然如此多樣化，不同品牌的機器結構各不相同，皮帶有長有短有粗有細，皮帶數量有一條的也有兩條的，結構細節更是五花八門，換皮帶過程亦大不相同。初學是要花時間的，感謝油管上別人的經驗傳授，

儘管找不到完全相同的機器卻也頗有啟發，弄清楚拆拆裝裝的方法，工作將按部就班進行。首先是拔下電源，關掉水源，然後：圖 1) 擰下前面檔板下方兩顆螺絲將檔板拆除，可以看到上端是由左右各一彈簧片卡住的；圖 2) 取下馬達下方(紅圈)的四枚螺絲和鬆開右側的小彈簧(紅圈)。此彈簧的作用是拉住一個壓輪將連結馬達和洗衣桶的皮帶壓緊產生張力；圖 3) 將馬達右側下方的兩個水管拆下；圖 4) 斷開馬達上的電源接頭；圖 5) 拆下部件上端是馬達、中間是帶有槽的軸輪連結皮帶、下方白色塑膠內是排水飛輪；圖 6) 反過來擰下底部三棵螺絲、移走排水裝置；圖 7) 看到了龜裂的皮帶、軸輪和圖 2

中提到的黑色加壓輪；圖 8) 新舊皮帶比較；圖 9) 新皮帶找到了位置、將前面的步驟倒過來就是裝回去的過程。工時：一小時上下，費用：從西爾斯網購皮帶約 20 美金，難度：比較容易。歡迎各位多多交流自己的維修經驗。



(上接第 1 页)

在中央活动区，一期建设包含医学科研集群、实验动物中心、生命科学馆的科研建筑群，学术交流中心、第二食堂、教工活动中心的国际交流书院。二期建设的国际医学合作建筑群，定位为科研学术区。

校园最中心将建设面积达 29858 平



历史中心行政楼

方米的“历史中心”，这是校内唯一的一组多层合院式建筑群，以行政楼、医学大讲堂、信息中心、AI 医学中心、博物档案馆等公共功能建筑围合着极具学院气质的大草坪，以此致敬交大医学院老校址震旦大学医学院旧址。

另外，校区内还将建设一座建筑面

积 36195 平方米、建筑总高度 99.6 米的图书馆，集合功能多样的藏阅一体阅览厅、学生报告厅演讲厅、多种规格的智慧研讨室、咖啡厅、创客空间、IC 空间等。

浦东新区副区长李国华指出，浦东新区将以交大医学院浦东校区建设为契机，



图书馆

促进交大医学院作为整条科技创新链的先端，与国际医学园区的研发机构、高新技术企业乃至张江医药产业建设产生联动效应，实现科技成果转化的双向加速，并在未来高能级地服务于张江综合性国家科学中心建设，促进全球科技创新主体的集聚辐射。

卤醬鴨

周以红 84-5

最近喜歡吃鴨子，做了鹽水鴨，卤鴨，醬鴨。今天介紹一下操作簡單的卤醬鴨。从选鴨開始：

在超市找到這牌子的鴨，做出來沒有太多的鴨臊味。鴨子化凍後清洗乾淨，除去多余的脂肪，在屁股下方剪二刀，燒時不會翹起來。



胸脯肉用刀切。裝盤后再淋上一點醬汁，自創的卤醬鴨宣告成功！剩余的醬汁可以儲存在冰箱，用它卤蛋，卤豆干，煮笋干等，或者下次再煮鴨。



先用一层薄薄的鹽腌二小時到一天都可以。以一杯酒，一杯醬油（生抽，老抽各半）加上八角，香葉，一個干辣椒（喜歡辣的可以放多幾個），蔥，姜，一條冰片糖。都放入鍋內，然後



加水淹沒一半的鴨身，大火煮開後改小火煮半小時，把鴨子翻個身，再繼續煮半小時，熄火。



繼續悶在鍋里一小時后拿出來，待凉切塊裝盤。切鴨是個技術活，我喜歡用剪刀剪，

节日美食

豆鼓蒸排骨

卢悦雯 88-5



一磅半 Spare ribs。这两款排骨都可以。



用一茶匙鹽，一湯匙糖，料酒，生抽，蠔油，生粉，油（鎖住水份），蒜末，豆鼓拌均勻，放半小時。



待水开后蒸二十分钟，出锅前撒上葱花。非常好吃的一道家常菜

