

跨国合作打通癌症从基础到临床的研究

■本报记者 刘如楠

癌症作为诸病之王，是威胁人类健康的“头号杀手”。继手术、放疗、化疗、靶向治疗之后，利用患者自身免疫系统攻击肿瘤的免疫疗法发展迅速，逐渐成为对抗肿瘤的“第五支柱”。其中，嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)能够精准、快速、高效治疗癌症，应用前景广阔。

近年来，在国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)和新西兰健康研究理事会生物医学合作研究项目“含TLR共刺激结构域的嵌合抗原受体T细胞的优化及其抗肿瘤机制研究”支持下，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员李鹏团队与新西兰马拉格汉医学研究所主任医师罗伯特·维恩克团队合作，通过在二代CAR-T中表达TLR2(Toll样受体2)胞内激活结构域，显著提升了实体肿瘤的治疗效果。目前，团队已顺利完成非霍金森淋巴瘤I期的临床试验。

“从基础研究到临床研究，看到我们的研究成果帮助到患者，用更多的药物剂量达到更好的治疗效果，我发自内心地感到高兴。”李鹏说。

“这次跨国合作对我们研究所和整个新西兰来说，都是非常重要的，也是富有成效的。”罗伯特·维恩克表示。

缘起：信任是合作的基础

T细胞是人体白细胞的一种，来源于骨髓造血干细胞，在胸腺中成熟，然后移居到人体血液、淋巴和周围组织器官，发挥免疫功能。T细胞相当于人体内的战士，能够抵御并消灭敌人，如感染、肿瘤、外来异物等。

然而，在战斗过程中，有些肿瘤细胞进化出了“隐身术”，从而逃脱T细胞的追击，快速生长繁殖。

经过多年研究，科学家们找到了应对办法：通过基因工程技术，将T细胞激活，并给它装上“火眼金睛”CAR(嵌合抗原受体)，将T细胞这个“普通战士”改造成“超级战士”，即CAR-T细胞。CAR-T细胞能够准确识别并杀灭肿瘤细胞，帮助人体恢复健康。

“近年来，肿瘤免疫疗法取得了突破性进展，CAR-T细胞免疫疗法被认为是最有潜力的治愈肿瘤的手段之一，目前已应用于血液肿瘤，如B细胞淋巴瘤、白血病等的治疗中。”李鹏介绍，然而，CAR-T疗法副作用大、复发率高，且对实体瘤治疗效果不佳，这严重限制了



伊恩·赫尔曼斯(左一)、李鹏(左二)和罗伯特·维恩克。

受访者供图

其进一步发展。

“我们希望，通过探究机理、优化疗法提高疗效，降低副作用，将其扩展到实体肿瘤的治疗中。”李鹏说。

2015年，他带领团队研究发现，TLR2作为天然表达于巨噬细胞等细胞的分子，可以提升CAR-T杀伤肿瘤的功能，且临床治疗中表现出剂量低、副作用小、对髓外肿瘤清除效果好等特点。

同年，李鹏受邀参加澳大利亚免疫学年会新西兰分会，并作了肿瘤免疫治疗相关报告。这引起了新西兰马拉格汉医学研究所教授伊恩·赫尔曼斯的注意，随后双方便开启了合作交流。在伊恩·赫尔曼斯的引导下，李鹏结识了致力于肿瘤免疫临床研究的罗伯特·维恩克，他有多项肿瘤免疫治疗成果获得新西兰药物管理局的临床试验许可。

“马拉格汉医学研究所与李鹏教授合作多年，我们曾在两国举办了多次交流会议。我们尊重他的团队在科研领域不断创新、敢于尝试的态度，尊重他对临床试验合作的热情，我们

喜欢与他共事。”提及这次跨国合作，罗伯特·维恩克对《中国科学报》说。

2017年，经过实地考察访问，罗伯特·维恩克向李鹏发出合作邀请。“新西兰没有CAR-T技术，却有着良好的临床试验条件，希望能将TLR2增强CAR-T疗法的技术引入新西兰。”

彼时，李鹏在国内的临床试验启动不久，希望能有更多的临床研究数据。而马拉格汉医学研究所拥有新西兰最先进、最完善的良好药品生产规范(GMP)细胞疗法生产车间，是开展临床试验的优越平台。

“更重要的是，新西兰的药品生产质量管理规范和标准操作规程与欧洲药品管理局的规定接轨，如果以新西兰为中心，启动CAR-TLR2 T细胞的多中心临床试验，就能建立起CAR-TLR2 T细胞临床治疗与国际接轨的桥梁，促进CAR-TLR2 T细胞疗法的国际商业化转化。”李鹏说。

就这样，二人一拍即合。2019年，双方科学家分别从各自国家获得基金资助，正式开启了这项跨越千里的合作。

“自然科学基金委的支持恰逢其时，在课题的推进中发挥了非常重要的作用，不仅加速了我们对机理的认识，也促进了临床合作，让我们培养出了多位科研人才，给了我们继续探索的信心。”李鹏说。

共赢：毫无保留地分享交流

随着研究的不断优化，CAR分子结构经历了从一代到三代的演变。

第一代CAR分子在胞内结构域加了CD3ζ分子，相当于给CAR分子增添了一种生存技能；第二代CAR分子在胞内结构域串联了一个共刺激分子，如CD28、4-1BB等，这使得CAR分子在原有基础上又增加了一种新技能；第三代则是串联了两个共刺激分子，进一步提高CAR分子的生命力和战斗力，使其活得更久、杀伤力更大。

李鹏与合作者致力研究的正是第三代CAR-T技术。他们希望深入研究TLR家族促进CAR-T抗肿瘤能力的分子机理，同时开展多中心临床试验，为其日后国际临床转化铺平道路。

“虽然安装了CAR的T细胞已经成为‘超级战士’，但它仍有很大的提升空间。我们不断改造CAR分子，提升其杀伤癌细胞的能力，让T细胞能综合运用‘刀枪’‘弓箭’‘毒药’等各种手段与癌细胞作战，同时降低对人体的伤害。”李鹏说。

合作展开后，中新双方根据各自的研究基础和兴趣进行分工。在自然科学基金委的支持下，中方团队负责CAR-TLR2 T技术体内机制的研究及其在实体肿瘤中的作用和疗效等，新方团队则负责其体外机制的研究和临床数据分析。

“虽说有分工，但在整个合作过程中，我们的研究是相互交叉重叠的，大家毫无保留地分享交流，都以研究目标为导向，不会计较具体工作的划分。”李鹏说。

2020年，突如其来的疫情打乱了他们的合作计划。一些需要双方共同完成的实验、互相派出博士生交流的计划等不得不暂停。

“无法现场交流，只能依靠电话会议和线上指导。我们通过增加线上交流讨论，实时更新各自的实验进展和问题。”李鹏说。

高效、顺畅的合作让这个国际团队取得了一系列研究成果。在自然科学基金委的支持下，他们揭示了TLR在CAR-T细胞的实体

肿瘤浸润、逆转免疫抑制微环境中的调控作用，并通过进一步基因修饰完善CAR-TLR2 T细胞，提升其在实体肿瘤中的浸润和免疫微环境逆转功能，从而提升了其在实体肿瘤的治疗效果。他们还总结了降低CAR-T细胞治疗肿瘤副作用的策略，进一步探索CAR-TLR T细胞靶向肿瘤异质性，提出预防肿瘤复发的策略和机制。

这些成果陆续登上《自然-通讯》《欧洲分子生物学组织报告》等期刊。依托该项目，课题组培养高级职称人员1名，博士研究生7名，硕士研究生1名。

未来：合作将不断延续

合作正式开启后，新西兰方面的临床试验拉开帷幕。出于科学伦理及监管原因，CAR-T细胞疗法在新西兰的临床试验需要重新设计。

“此前在新西兰没有人接受过这种治疗，我们也不知道会有什么副作用。那段时间，我度过了好几个不眠之夜。”罗伯特·维恩克说，令人欣慰的是，最终的治疗效果良好，当地的淋巴瘤患者甚至不需要入院就能接受完整的治疗，这对于患者及其家属都非常便捷。

李鹏表示，在资金筹措方面，合作伙伴不遗余力地奔走，让他十分感动。

“罗伯特等人除了申请政府科研项目外，还争取到了一位喜剧明星的支持。这位喜剧明星曾经患有淋巴瘤，在美国通过免疫治疗恢复了健康。在明星的支持和号召下，我们又陆续筹措到了更多的临床研究资金。”李鹏说。

2022年11月，中国科学院广州生物医药与健康研究院与新西兰莫里斯·威尔金斯中心共同建立的中国-新西兰生物医药与健康联合实验室正式成立。“我们的合作项目被纳入联合实验室的重点支持项目，这让我们对今后的临床试验充满期待。”李鹏说。

令人振奋的是，合作团队成果还引起了“CAR-T细胞之父”卡尔·朱恩的关注。下个月，团队将在2023年美国血液学年会上介绍研究成果。

今年8月，CAR-TLR2 T细胞治疗非霍金森淋巴瘤I期临床试验顺利完成。未来，双方合作的II期临床试验也将陆续展开。李鹏和罗伯特对未来充满信心。“我们有一个共同的目标，那就是通过创造安全、有效和可行的治疗方法，给危及生命的癌症患者带来希望。”罗伯特·维恩克说。

中德联手揭开超导材料神秘面纱

■本报记者 甘晓

“高温超导材料”能够在较高温度下实现零电阻，在核磁共振、电力传输、量子计算等方面应用前景广泛，是全球科学家梦寐以求的“未来之星”。

自2019年起，北京大学物理学院量子材料科学中心副教授李源、助理教授彭莹莹与德国马克斯·普朗克固体研究所(以下简称马普所)教授本纳德·凯默、德国卡尔斯鲁厄理工学院教授马修·勒塔康合作，围绕铜氧化物超导材料与磁性能量尺度间的关联开展深入研究。

这项研究从2020年起得到了国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)与德国研究联合会合作研究项目“模型高温超导材料中电子态特性的晶格调控”(以下简称项目)的大力支持。研究成果为揭开超导材料神秘面纱——理解高温超导的机制提供了重要线索。

天时地利，一切都是“刚刚好”

“中国科学家在超导材料及其机理的研究方面水平很高，期待我们的合作能够取得新进展。”马修·勒塔康计划近期到中国访问北京大学的实验室，深入推进相关合作，继续探索铜氧化物的超导之谜。

作为高温超导领域的世界知名专家，马修·勒塔康曾与本纳德·凯默一起，在高温超导材料中的磁性相互作用研究方面作出重要贡献。

自2019年起，他们与李源开展科研合作，围绕铜氧化物超导材料的磁性相互作用开展研究。“这是一项天时地利兼具的合作研究，一切都是‘刚刚好’。”李源向《中国科学报》表示。

这项研究所需要的实验材料是一系列特殊铜氧化物的“单晶”。单晶由化合物结晶而成，其内部的原子在三维空间规律排列，是从微观层面研究超导体性质的最佳对象。但是，这些单晶的获得条件苛刻，需要科学家在实验室对合成工艺进行长时间优化。

李源等研究人员历时10多年，终于“集齐”了此次研究用到的两种铜氧化物单晶。2019年，李源在成功生长出第二种单晶后，与在马普所工作的前同事马修·勒塔康讨论如何通过实验测量这些材料的磁性相互作用强度。恰巧那时，英国“钻石”光源的最新一代谱

仪的能量分辨率达到了实验要求。中德科学家为此感到振奋，开始为测量实验做准备。

2020年，自然科学基金委发布了与德国研究联合会合作研究的项目指南。“德国科学家在物态调控和测量实验上经验丰富，中国科学家‘生长’出了完美单晶，各方面条件都在这个时间节点上齐聚，自然而然就想到了申请项目。”李源表示。

项目申请期间，新冠疫情形势严峻，中德两国科学家克服了实验室封闭等困难，齐心协力撰写申请书并筹备实验。

不久后，项目获批的好消息传来，两位德国科学家都为获得中国国家自然科学基金项目的资助感到自豪。在马修·勒塔康看来，国家自然科学基金是中国资助基础研究的主渠道，其资助的项目是中国科研最高水平的权威体现。

挑战超导难题

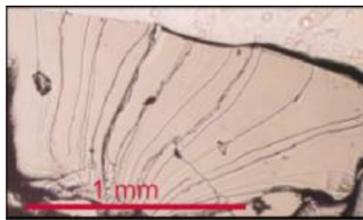
中德科学家的目标是破解超导材料中一道久未攻克的难题。

超导是一种奇妙的现象。材料在超导态下会完全失去电阻，电子得以无损耗地流动。理解超导本质，是全球科学家共同面临的挑战。其中，电子形成的“库珀对”是对超导本质的一个重要解释。在极低温度下，电子以某种方式“手拉手”形成“库珀对”，它们能够在微观世界的原子森林所向披靡、畅通无阻。

“科学家通过多年探索已经发现，电子‘库珀对’的形成可能和磁性相互作用相关。”李源向《中国科学报》介绍，“我们的研究正是对这一认识进行实验检验。”

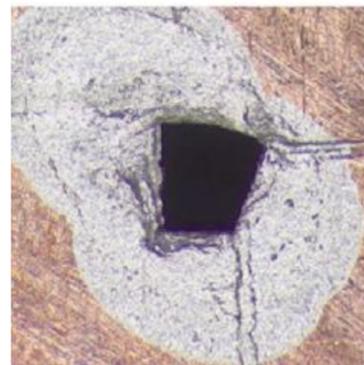
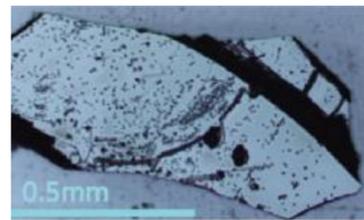
科学家通常用“磁振子”的频率高低来描述固体材料中的磁性相互作用强度。可以想象在一张棋盘上规则地摆满小磁针，当有人用手碰到其中一枚磁针，棋盘上所有的磁针都会集体摆动起来，摆动产生的能量扰动就可以比作磁振子。事实上，这种集体摆动现象即使在小磁针并未形成长程有序排列的情况下也可以出现，此时的磁振子被称为“顺磁振子”。

作为晶体结构简单、对称性高的材料，李源主要研究的两种铜氧化物一直都是科学家眼中研究高温超导机制的理想材料。二者属于同一个家族，结构非常相似，差别只是在于中



两种材料的单晶，其最高超导转变温度分别为97K(左)和128K(右)。

研究团队供图



间是否多加了一层。然而，二者的超导温度却存在较大差异：一种为97开尔文(K)，另一种为128K，两者相差约31K，大约为30%。为什么如此微小的结构差别，能导致超导临界温度上升30%?在项目支持下，中德科学家围绕这个科学问题展开研究。

他们的探索着眼于“顺磁振子”。借助英国“钻石”光源，科学家主要利用“共振非弹性X射线散射”实验方法，辅以北大学实验室中的“拉曼散射”方法，直接对材料中的磁性相互作用强度进行了测量。

据了解，利用英国“钻石”光源开展的实验为期6天。李源课题组实验成员与彭莹莹等前往实验现场，与“钻石”光源的周克瑾等谱仪科学家一起对实验条件进行了反复调整和优化，最终获得了清晰的测量数据。实验结果表明，这两种铜氧化物的“顺磁振子”能量

批判性“碰撞”

在项目国际合作中，李源感受最深的是双方边推进实验，边互相“批判”的工作模式。

“合作期间，双方主要是通过电子邮件和定期会议进行交流，更多的时候是大家碰一次、完整交流一次后，就各自闷头干一段时间。”李源表示，“这样大家会有更多的时间和精力深入形成原创想法，避免信息交换过于频繁而导致的同质化。”

工作一段时间后的完整交流中，双方往往以提出不同看法的“批判”为主题。例如，上述实验工作在论文写作阶段，中国科学家在行文用词和下结论方面比较“大胆”，德国科学家则认为需要更加谨慎，双方为此进行了多个回合的切磋讨论，最终才形成投稿的论文。这种工作方式使双方更加接近真相，提高了科学结论的准确性和可靠性。

一批超导领域科研新星在项目支持下成长起来。中国方面，作为上述论文共同第一作者之一，王立晨在李源课题组攻读博士期间成功生长出其中一种铜氧化物的大尺寸单晶。2019年博士毕业后的他前往马普所从事博士后研究，并入选“洪堡学者”人才计划。课题组内接替王立晨工作的博士生、论文共同第一作者何冠宏与王立晨一起参与了英国的实验，并在北京大学完成了一系列拉曼光谱的测量。在论文发表后，受国家“博新计划”资助的博士后洪文山大大幅改进了晶体生长工艺，成功生长出了同一材料家族中超导温度更高的下一个化合物的单晶，并已携带样品多次前往英国开展实验。

德国方面，马修·勒塔康课题组的成员叶斐今年来到李源课题组访问交流，推进双方进一步工作。

他们深感国际合作不仅提升了自身科研水平，也拓宽了学术视野，建立起人脉网络，为未来的职业发展奠定了坚实基础。

面向未来，双方将继续深入开展铜氧化物超导机制方面的研究。李源期待，在双方持续合作下，能够开展更加“硬核”的实验，获得更加扎实的结论。

“我正是为此而来!”对于中国之行，马修·勒塔康表示。目前，合作团队计划进一步改进实验，排除在更换化合物时可能引入的其他影响因素，力争在同一片晶体中实现超导温度和磁性相互作用的可控变化并验证两者之间的定量关系。其中一个技术方案是用外力让晶体发生弹性形变，这正是马修·勒塔康研究团队所擅长的实验技术。