

争议中前行的体细胞治疗

■本报记者 李惠钰

三年前,细胞免疫治疗因“魏则西事件”被紧急叫停。三年后,一纸有意“解禁”的新规又引起业界震动。

日前,国家卫生健康委员会发布《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法(试行)》(征求意见稿)(下称《办法》)。《办法》明确了医疗机构作为责任主体,进行体细胞治疗等新技术的临床研究,获得安全性和有效性数据后,可以申请临床应用并收费。

《办法》一经发布,社会上很多人质疑这是在给医院“放水”,担心“魏则西事件”会重演。与此同时,医疗机构和企业也似乎站在了对立面,一方认为体细胞治疗将会使更多患者受益,另一方则认为这将严重打击企业投入细胞治疗产品新药研发的积极性。

体细胞治疗的管理就像硬币拥有两面:过严,不利于技术探索;过松,容易导致市场混乱。那么《办法》的发布,到底能抛出硬币的正面还是反面?企业和医疗机构又该分别承担何种角色?

“技术”还是“药品”?

“《办法》的最大亮点就是首次引入‘体细胞’的科学定义。定义清晰,规范就容易合理制定。”苏州大学转化医学研究院院长时玉舫在接受《中国科学报》采访时表示。

从生物学的角度,体细胞是相对于生殖细胞而言的细胞。往往有人把干细胞和体细胞作为两种对立的细胞,实际上,干细胞也属于体细胞的范畴。因此,体细胞基本涵盖了目前关注度最高的几大临床转化应用的细胞类型,如免疫细胞、干细胞、骨髓细胞和脂肪细胞等。

而另一个容易混淆的概念就是干细胞治疗。时玉舫称,严格来讲,基于干细胞分化而来的细胞在疾病治疗中的应用,是否可以被称为干细胞治疗还需斟酌。因为由干细胞分化而来的特定细胞前体应该不具备自我更新和多向分化的能力。以间充质的细胞为例,只有那些被真正证明有多向分化和自我更新能力的细胞,可称为间充质干细胞,其他最好叫作间充质细胞或间充质基质细胞;而造血干细胞的治疗,在一定意义上更接近干细胞治疗。

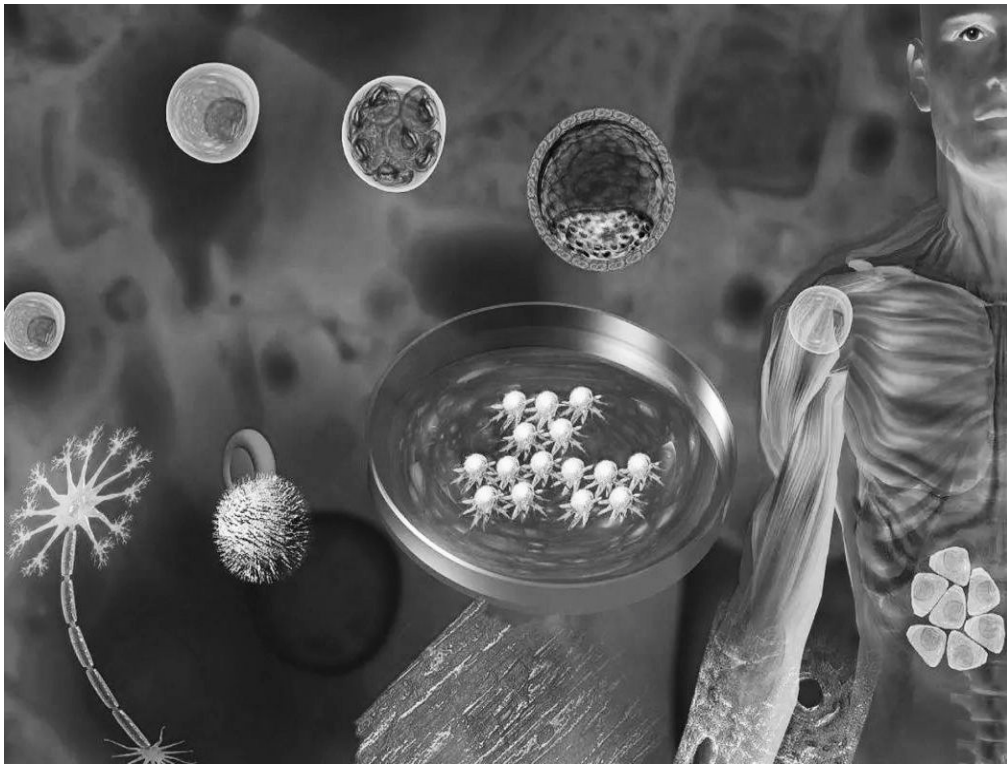
可以说,体细胞治疗,一方面具有药品的属性,需要生产企业利用人体活细胞进行加工,另一方面又具有医疗技术的属性,因为治疗能否发挥作用取决于医生的临床经验和对患者状态进行分析后的决策。这种“双重属性”无疑也会给管理带来很大的挑战。

“我国一直在探索如何对体细胞治疗进行规范管理。”中国医学科学院基础医学研究所研究员胡晓年说,“如果只有药品申报一条路可走而没有医疗技术途径,显然不利于一部分患者及时获得体细胞治疗带来的益处,但如果体细胞治疗的临床研究门槛过低,则又不利于创新发展并保护受试者权益。”

而此次发布的《办法》既明确了体细胞治疗作为药品和医疗技术进行“并行”管理的模式,又明确了体细胞治疗临床研究及转化应用的管理要求。

“这种做法既符合国情,又便于对产业的监管。”时玉舫表示,《办法》明确了严格符合资质要求的医疗机构在体细胞治疗的临床研究与转

体细胞治疗的管理就像硬币拥有两面:过严,不利于技术探索;过松,容易导致市场混乱。那么《办法》的发布,到底能抛出硬币的正面还是反面?企业和医疗机构又该分别承担何种角色?



显微镜下的细胞

化应用中的责任主体地位,同时对医疗机构及具体项目采取“双备案制”管理。而企业主导研发的体细胞治疗产品则按照药品管理有关规定进行国家药品监管部门申报注册。

在时玉舫看来,继《干细胞临床研究管理办法(试行)》实施之后,《办法》的出台又进一步填补了以免疫细胞为代表的一批体细胞治疗技术在临床转化研究过程中管理规范的空白,有助于以医疗机构为主体的体细胞治疗技术项目的推进,特别是那些受知识产权保护的得以先行先试,推动医疗技术的合理化发展。

“趋严”还是“放水”?

根据《办法》,体细胞治疗项目备案后在证明安全性和有效性后可转入临床应用,由申请备案的机构按国家发展改革委等四部门《关于印发推进医疗服务价格改革意见等通知》有关要求,向当地省级价格主管部门提出收费标准申请。

而“可收费”这一看似有着“违和感”的字眼,也被人质疑是对医疗机构“放水”,并担心可能再现“魏则西事件”发生时国内细胞治疗行业的乱象。

但根据《办法》的规定,医疗机构是体细胞治疗临床研究和转化应用的责任主体,对体细胞制备的质量负责,对临床转化应用中治疗相关的不良事件负责。不仅如此,《办法》对备案的医疗机构也有明确要求,除必须是三级甲等医疗机构,还要承担过省级以上体细胞治疗研究项目,有依据国家规范制备细胞的能力等。

这也意味着,体细胞治疗的门槛反而更高了,因为真正符合上述高要求的医疗机构并不多。在北京医院生物治疗中心主任马洁看来,如果《办法》正式出台,现在打着“临床研究”旗号实则进行变相收费开展的临床治疗将会“偃旗息鼓”。

不仅如此,《办法》还强调了国家卫生健康委作为监管方,将采用飞行检查等方式对备案机构和项目进行抽查、专项检查或有因检查,并公示结果。在时玉舫看来,这也将一定程度上有效地从终端对细胞治疗的临床研究进行监督。

与此同时,一批由企业主导研发的细胞治疗产品则沿用药品管理有关规定,向国家药品监督管理局申报注册,统一管理。时玉舫表示,两套体制并行不仅没有降低细胞治疗的准入门槛,相反地,为已完成前期基础研究及安全性评价的细胞治疗技术的临床应用提供可能。同时,

肿瘤化疗盼药物递送系统革新

■本报记者 张思玮

人类对癌症的研究从未停止。特别是近年来,全球癌症发病率持续增长,更是让众多目光聚焦在这一领域。

数据统计显示,2018年全球预计有1810万癌症新发病例和960万癌症死亡病例。而我国新增病例数为380.4万例、死亡病例数为229.6万例。这就意味着全球每年新增100个癌症患者中,中国就占据21个。

化学疗法作为适用范围最广的肿瘤治疗手段,一直备受人们的关注。但同样,也因此存在一些毒副作用,如恶心、呕吐、心脏毒性、骨髓抑制、黏膜炎以及脱发等,让人望而却步。

于是,如何将化疗药物精准定向输送到病灶部位,并可控释放,还能达到提高杀死肿瘤的效率并减少毒副作用的目的,成为业内研究的热点之一。

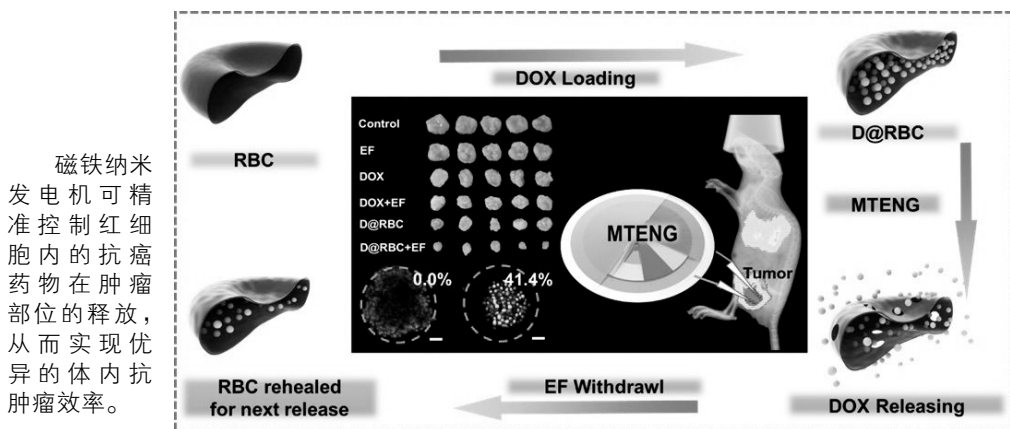
最近,中国科学院北京纳米能源与系统研究所研究员李舟团队与中科院过程工程研究所研究员魏伟合作在抗肿瘤药物递送系统方面取得了一定成果,并发表在国际学术期刊《先进功能材料》上。

“我们通过了磁性互斥结构植入式摩擦纳米发电机的研制,将其用于控制载药红细胞在肿瘤部位的定点药物释放,在小鼠体内实现了高效的肿瘤治疗效果。”李舟告诉《中国科学报》。

化疗地位不容小视

所谓的肿瘤化学疗法就是通过抗肿瘤药物来实现杀伤或者抑制肿瘤细胞的目的。经过几十年的发展,目前化疗药物主要有烷化剂、抗代谢药、抗肿瘤抗生素、植物类药等,给药途径也存在口服、静脉和体腔等方式。

中国医学科学院肿瘤医院肿瘤内科主任徐兵河在接受《中国科学报》采访时表示,目前,化疗在肿瘤治疗中主要有三种使用方式。第一,单独使用治疗某些肿瘤,甚至可以达到根治的效



果,比如恶性淋巴瘤、绒癌等。第二,配合其他方式进行治疗,提升整体预后水平。比如骨肉瘤患者如果单纯手术治疗的5年生存率只有20%,并且存在截肢的风险,而如果配合化疗,5年生存率可达到60%~80%,且基本不用截肢。第三,与其他药物配合,对晚期肿瘤患者进行姑息治疗,虽达不到根治目的,但是可以减轻患者痛苦。

而当前,很多患者一听到化疗两个字,就会产生抵触情绪。“其实化疗并不是大家想象得那么可怕,只要处理得好,副作用已经能降到最低。”徐兵河也承认,化疗药物的确会对正常细胞代谢产生影响,也可能产生耐药性。

采访中,徐兵河提醒,任何治疗都会有一定副作用,即便是当下肿瘤治疗领域热门的免疫治疗同样也有副作用,比如一些肿瘤患者经过免疫治疗,可能会出现心肌炎、肾脏炎性反应等。

红细胞能否“伪装”

那么,能否通过在空间、时间及剂量上调控

抗肿瘤药物,以提高物理或化学靶向的能力,减少化疗药物的毒副作用呢?

科学家们给出的答案是:可以。目前,国内外在此方面的研究总体可以分为两大类:一种是对药物本身进行修饰,例如改变化疗药物的亲疏水性,以及提高靶向肿瘤细胞能力,这种方式可能会改变原有化疗药物的药效,且成本相对较高;另外一种是用智能“胶囊”载体将药物进行包裹。研究较多的载体包括纳米粒、脂质体、乳剂、微纳胶囊等。

但目前,药物递送系统往往是通过被动缓释方式实现治疗效果,更加安全性的、可主动控释的药物释放体系仍然是药物递送系统的难题。

“理想的药物递送系统往往需要体内较长循环时间,自主控制释放,安全性好,可以在体内实现精确时空靶向病灶部位等能力。”李舟表示,基于生物体内源细胞膜的递送系统可以在很大程度上满足上述需求,而红细胞具有长达120天的体内循环时间,无外移植物的免疫原性等诸多优点,可以作为很好的“伪装”包裹抗肿瘤药物。同时,载药红细胞可对高压电场刺激产生响应性释放。

通过建立有效的监督管理体系,杜绝类似“魏则西事件”的再次发生。

时玉舫表示,我国已在干细胞临床研究的管理实践中尝试了以医疗机构为主体的机构与项目“双备案”体制,取得了一定的经验。但他也同时指出,我国的细胞治疗技术正处于早期发展阶段,基于本次《办法》,相关部门后期还应在各类体细胞制剂的质量控制、技术平台及人员资质认证等方面不断细化制度管理,建立完善的多级监督管理体系。

“进步”还是“倒退”?

在医疗机构纷纷迎接体细胞治疗“春天”的同时,企业界仿佛迎来了“倒春寒”。某细胞制品企业高管甚至呼吁国家卫健委撤回《办法》,他认为《办法》的出台不仅不会加大安全风险,还将阻碍技术进步。

“当菜市场大妈都知道卖细胞能赚大钱,傻子才会去做技术创新。”上述高管对《中国科学报》说,“无论是科学界还是产业界,对于细胞治疗技术都要保持必要的谨慎和耐心,‘抢跑’只能扰乱秩序,重演政府被迫叫停的死循环,也往往会阻碍技术进步甚至造成倒退。”

他还表示,细胞制品开发是一个系统工程,涉及基础研究、供应链、服务链、细胞库、供试品制备、质量评价、临床前评价、临床评价、产业化、临床应用,而医院制剂相当于让不专业的人做专业的事,资源浪费,漏洞百出。

也有细胞药物开发人员觉得,《办法》总体不利于企业的壮大发展。“细胞研发企业可以把自己的技术卖给领域内病人最多的医院,按照这个办法搞个临床研究,最后走院内制剂收费治疗病人,成本低,时间短,垄断性强,但这对认真做药的企业而言保证公平很困难。”

不过,时玉舫认为,《办法》非但不会形成冲击,相反地在合理管理及引导下,有助于企业产品多样化和精细化,形成良性竞争,并进一步完善医疗机构体细胞应用终端质量控制体系建设,保障细胞治疗临床转化应用健康发展。

为保障细胞治疗的安全性和有效性,时玉舫建议,国家相关部门成立区域性独立第三方质量检查中心,配备以领域专家为主的监督评审委员会,负责地区性的体细胞制剂及相关产品的质量鉴定、复核及针对相关适应症的安全性、有效性临床前评价体系的建立。

细胞治疗的监管制度建立是一项系统性的长期工作,需要落实人员、技术、采集、制备、存储、运输、使用及医疗体制等多个环节。为此,时玉舫建议,《办法》明确的医疗机构主体应设立机构内的质量检查控制体系,并形成每个步骤的追溯体系。同时,建议国家相关管理部门在完善体细胞治疗监管体系建立时,可与国际细胞治疗权威机构或协会合作,引入国际细胞治疗临床研究管理经验及质控检测技术。

肿瘤是以免疫细胞为代表的体细胞治疗技术的潜在适应症,时玉舫表示,未来应通过优化抗原识别、免疫细胞亚群特异性活化、肿瘤定向趋化等技术,扩展肿瘤适应症,完善细胞治疗的精准诊疗体系;在技术完善的同时,将完成临床安全性及有效性研究的细胞治疗技术纳入社会保障体系,并在控制治疗成本的同时,降低患者费用,惠及更多肿瘤患者。

然而,传统高压电源设备体积庞大,安全系数低,患者无法自主操作,这些因素阻碍了电场控制式药物递送系统在肿瘤治疗中的应用。

走入临床尚需时日

李舟研究团队和魏伟合作,克服诸多困难,设计出纳米发电机的电场对装载阿霉素的红细胞膜具有精准的场控释放作用。

众所周知,电场可以改变带电物质的运动轨迹,这是电场控制式药物递送系统可行的最根本的原因。而对于红细胞而言,电场可以改变红细胞磷脂的运动轨迹,从而改变细胞膜的通透性。

研究人员于是将磁纳米发电机与叉指电极或微针电极结合,在二维肿瘤细胞、三维肿瘤球团以及小鼠体内的实体肿瘤三个层面,均实现了低浓度给药前提下的优异肿瘤治疗效果。尤其是在活体实验中,该纳米发电机与微针电极相结合的药物递送和释放系统,显著延长了荷瘤小鼠的生存寿命,并且对荷瘤小鼠毒副作用更低。

值得一提的是,在施加电场时,药物释放加速为本底值的3~4倍;而在电场消失后,药物释放量迅速回归本底值,从而实现了药物的可控释放。

“对于特殊部位以及无法分清边界的肿瘤,手术很难切除,例如鼻咽癌、胰腺癌、扁桃体癌等,而且中晚期患者往往会有贫血、脱水、代谢障碍等并发症,他们的身体无法承受手术和放射治疗的折磨,我们就可以把微针电极通过微创的方式插入到肿瘤部位进行电刺激,也为肿瘤治疗提供一种切实可行的方法。”李舟希望,将植入式或穿戴式摩擦纳米发电机应用于神经修复、糖尿病、心血管疾病、骨修复等其他疾病治疗方法的研究。

期望总是美好的,但真正走入临床应用,在徐兵河看来,还需要一段时间。

相关链接信息:
<https://doi.org/10.1002/adfm.201808640>

新发现

干细胞为优化骨髓移植提供线索



移植健康的血液干细胞可以为多种类型的癌症、血液疾病和免疫疾病提供较好的治疗。尽管美国每年约有2.2万例此类手术,但是骨髓移植仍有亟待揭晓的谜团。

美国南加州大学和斯坦福大学最新研究表明,在老鼠身体上进行的最新研究加深了骨髓移植的神秘感,成功移植的干细胞并不像未进行移植的健康人群那样表现得“正常”。相反,在移植之前使用放射线疗法和大剂量化疗清除病态干细胞,将引发新移植细胞的“极端行为”。

这项最新研究发表在近日出版的《美国国家科学院院刊》上,研究报告第一作者、南加州大学干细胞生物学和再生医学副教授Rong Lu说:“我们的研究对于理解和优化骨髓移植和某些类型的基因治疗具有重要意义。”

在一系列的实验中,科学家们了解到当骨髓移植到受辐射的老鼠体内时,只有极少数干细胞产生血液和免疫细胞,而其他许多干细胞则处于休眠状态,未发挥任何作用。然而,血液和免疫系统整体却逐渐趋向保持平衡。

而在未遭受辐射的老鼠体内,除T细胞,体内所有干细胞和免疫系统均对骨髓移植发挥积极作用,这表明用于保证移植成功的预处理方案是异常细胞行为的来源。(杨艳)

相关论文信息:DOI:10.1073/pnas.1801480116

CAR-T 细胞疗法有望成治疗多发性骨髓瘤新策略

“两年前,我几乎已经成了一个废人,感觉生命走到了尽头。”来自浙江的马女士这样感慨。8年前,她被确诊为多发性骨髓瘤(MM)——血液系统肿瘤的第三大疾病,经历了化疗、自体干细胞移植等一系列治疗手段后,2015年还是出现了复发。2017年4月,嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)免疫治疗法开始在上海交通大学医学院附属瑞金医院开展,她在生死的边缘获得了新生。

4月16日,从瑞金医院召开的“产学研结合,我国学者治疗多发性骨髓瘤获得突破性进展”新闻发布会上传来一则令人振奋的消息:经过一年多的临床试验,通过新型CAR-T技术,瑞金医院在复发/难治多发性骨髓瘤(MM)方面取得了显著疗效。该项目由中国工程院院士、瑞金医院终身教授陈赛娟、瑞金医院血液科主任医师糜坚青博士等领衔的专家团队共同完成。

或许,今后像马女士这一类血液肿瘤患者,有望在瑞金医院成立的“国家转化医学中心”内,获益于这一前沿技术。

当天,这项研究成果还发表在《美国国家科学院院刊》上。CAR-T疗法有望成为治愈骨髓瘤的治疗新策略,可能为更多患者带来生的希望。

MM是一种血液系统恶性肿瘤,常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染。据报道,美国每年新增MM病例为2万余例,中国随着老龄化进程加快每年患者数量也在快速增长。虽然在过去的20年中,免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂的应用,大大改善了MM的预后,但整体预后较差,亟待寻找新的治疗方法。

CAR-T技术,是目前国际上新兴的细胞免疫疗法,目前较多应用于急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤等,然而CAR-T治疗MM的临床研究刚刚起步。

糜坚青说,细胞免疫治疗被认为是具有革命意义的肿瘤疗法,在国际上,美国去年将CAR-T疗法用于急性淋巴细胞白血病,已获批上市。

“和其他免疫疗法类似,它的基本原理就是利用病人自身的免疫细胞来清除癌细胞。”糜坚青表示,CAR-T免疫疗法改变了原有的治疗模式,从病人自己身上采集T细胞,通过技术改造,给他们装上能攻击肿瘤抗原的“子弹头”,再将这些组装好的活细胞“灌”回,回输给病人。

此次研究瑞金医院血液科采用南京传奇公司CAR-T技术共治疗17例复发难治性多发性骨髓瘤,总反应率为88.2%,总体生存率为63.5%,无进展生存率为53%。其中,有两例患者出现了骨髓正常造血,免疫功能恢复正常,这标志着MM治疗获得显著疗效。目前,二期上市前临床研究已获国家药监局批准开展。

据悉,这项二期临床试验由国家转化医学中心(上海)、上海瑞金医院作为牵头单位,集合国内8家医院,目标入组60名患者。

今年3月17日,瑞金医院已收到第一个二期临床试验的CART细胞制剂,并于3月22日进行了第一例患者的细胞回输。这标志着CAR-T治疗多发性骨髓瘤已进入一个新的重要阶段,二期临床试验结果将为新药上市提供重要的数据依据。

陈赛娟表示:“未来,依托国家转化医学中心,我们还将在急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤获得新的CAR-T细胞治疗的突破。此外,在遗传性疾病,如血友病、地中海贫血等血液病进行基因改造的细胞治疗方面作出更多的探索,造福更多的患者。”(黄辛 李东)

相关论文信息:DOI:10.1073/pnas.1819745116