

不确定性待消除 细胞治疗须审慎前行

■本报记者 李惠钰

细胞治疗,由过去重复的症状控制转为一次性的治愈,给生物医学带来希望。其中,嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T)对实体瘤治疗表现出极大潜力,近年来发展最为迅速。

近日,中国食品药品检定研究院发布《CAR-T细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》(以下简称《要点》)。《要点》以CAR-T细胞产品的生产工艺及产品特性为主线,对CAR-T细胞治疗产品的适用范围、原材料和辅料的选择及质量控制等多方面进行了规定。

多位业内专家认为,这份《要点》的发布非常及时和必要,给整个行业和企业提供研发技术方向和可参考的技术指导。但与此同时,作为“活”的药物,CAR-T细胞治疗产品仍然存在诸多不确定性和非预期风险。

严把质量关口

质量永远是新药研发的核心,生物技术药物特别是细胞类产品药物的质量管控尤为重要。

军事医学研究院国家北京药物安全评价研究中心主任王全军告诉《中国科学报》记者,《要点》涵盖细胞类产品药物的原料、辅料、制备和生产过程的质量控制,把质量作为新药研发的最重要的关口之一。

“对于创新性非常高的药品,《要点》从技术角度考虑了产品的安全性和有效性,从工艺阶段突出产品的一致性要求,最大限度降低产品的可变性。”王全军表示,《要点》有利于CAR-T细胞产品的规范和质量统一,促进CAR-T产品安全性、有效性、质量可控性和工艺一致性的快速发展。

CAR-T是指通过基因修饰技术,将带有特异性抗原识别结构域及T细胞激活信号的遗传物质转入T细胞,使T细胞通过直接与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而激活,通过释放穿孔素、颗粒酶B等直接杀伤肿瘤细胞。同时还通过释放细胞因子募集人体内生源性免疫细胞杀伤肿瘤细胞,从而达到治疗肿瘤的目的,而且还可形成免疫记忆T细胞从而获得特异性的抗肿瘤长效机制。

CAR-T是细胞疗法与基因治疗结合的产物,也是传统制药技术与前沿生物技术相融合的经典代表。中国生物工程学会理事长张磊对《中国科学报》记者表示,关于细胞治疗的一系列原则与要点的发布,将逐渐打通CAR-T细胞治疗产品上市审批的道路,结束长期以来细胞治疗到底是药品还是临床技术的争论,也结束了“放开”细胞治疗技术市场以及盲目“弯道超车”等不切实际的期待,避免了对产业政策



CAR-T细胞治疗产品仍然存在诸多“不确定性”和“非预期风险”。 图片来源:百度图片

走势的误读、误判和误导。

与此同时,此次《考虑要点》的发布还倒逼行业资本汇聚细胞技术创新,同时也为干细胞、免疫细胞、基因治疗产品的技术创新扶植了一批从业人才,杀出一条血路。

还将不断完善

2017年12月,原国家食品药品监管总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》,为按照药品研发的细胞治疗类产品提供了规范性文件和申报的路径;2018年3月,国家药审中心发布《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报考虑要点》和《当前对CAR-T类产品非临床研究及评价的一些考虑》,为CAR-T的药学和非临床研究给出了初步的框架性指导意见。

“本次中检院发布的《要点》是在以上文件基础上进一步的特化与明确,随着认知的深入,还将得到不断的调整与完善。”张磊说。

王全军也表示,一份《要点》很难包括所有问题,并解决所有风险。在使用过程中还需要采用“个案分析”的方式,处理不同品种研发过程中出现的不同问题,并针对出现的新问题逐步完善解决。

为此,王全军建议,CAR-T细胞产品在生产流通过程中还应关注“产品包装和运输过程中的风险”,建立“质量风险管理(QRM)体系,构建对应的前期风险危害性

分析工具,制定风险开展策略与标准”。

另外,CAR-T类产品已经在临床上使用,并出现过一些重要的不良反应,比如“细胞因子风暴”“神经毒性”等,因此王全军建议《要点》应列出鼓励开展CAR-T细胞产品体外CRS的预测系统,如全血试验、PBMC试验、模式生物细胞模型等研究;开展CAR-T细胞产品神经毒性发生机制研究,建立相关的预测模型研究;开展CAR-T细胞疗效中的细胞因子释放谱分析研究等。

苏州大学转化医学院院长时玉舫则建议,对于T细胞供体的选择,《要点》还应将自体细胞和异体细胞分开考虑,例如对于成熟的CAR-T细胞产品,动物细胞并没有起到太大作用,因此没有必要过多强调。

可以说,对于CAR-T细胞这样的“活”的药物,产品本身具有高度的“个性化”和“异质性”,生产工艺与质量控制具有高度的“复杂性”和“特殊性”。

“细胞在体内行为有诸多不确定性并带来非预期风险,已有的研究表明,CAR-T有细胞因子风暴、神经毒性、脱靶效应等严重的副作用,并且记忆性T细胞会持续清除如B细胞等特定细胞类型,使患者成为‘玻璃人’,而生殖毒性也是远期临床后果的重大关切。”张磊称,面对空前的挑战,无论开发者还是监管机构都还没有积累充足的经验,更没有形成诸如小分子化合物一样成熟的

技术标准。

对此,张磊表示,开发者应引入“质量源于设计”的理念,全过程、全生命周期通盘考虑风险因素,将关口前移,“获准进入临床试验仅仅是万里长征的第一步,切忌急功近利,按规矩做事方能走远”;监管者要跳出传统药物监管的思维,坚持以临床价值为导向,管理与研发并肩前行,本着审慎研发、审评、管理的同时,也为研发科学家留出科学研究的空间,共同促进和保护公众的健康。

未来待解难题

“细胞治疗肯定具有非常令人鼓舞的应用前景,不仅是CAR-T细胞治疗产品,也包括干细胞治疗产品。”王全军表示,未来CAR-T细胞治疗的发展重点应该落在实体瘤的治疗和通用型CAR-T细胞产品研发上,在技术发展方向上应以能够精准控制CAR-T细胞的体内起效速率和存留时间为重要技术方向。

时玉舫也对《中国科学报》记者指出,目前,CAR-T细胞治疗对于实体瘤仍没有成功案例,还需要加大研发投入。另外,肿瘤微环境的研究也需要继续加强。

“哪种淋巴细胞做了CAR-T之后能够杀死肿瘤,哪些能够间接杀死肿瘤,哪些能够调动体内细胞杀死肿瘤,这些都尚不清楚。”时玉舫说,“CAR-T细胞进入体内之后,如何让它存活的时间更长,如何把它变成免疫记忆细胞,这些都需要进一步研究。”另外需要强调的是,并非所有患者都适合进行CAR-T细胞治疗。“不同病人得不同肿瘤,又用不同的药,并且存在不同的体质,这些都对免疫细胞有一定影响。”时玉舫说,“细胞治疗确实给病人带来希望,但也不要给病人太多错觉。CAR-T细胞治疗非常昂贵,存在很多不确定性,还有许多问题需要解决。”

不同于传统的医疗模式,由于CAR-T细胞的制备过程非常复杂,费用昂贵成为了CAR-T疗法惠及大众的拦路虎。张磊也对记者说,降低成本是CAR-T疗法上市需要解决的一大难题,其规模生产的稳定性、长期的毒性以及市场的认可程度等,也都尚需时间检验。

“随着自动化技术与细胞治疗技术的融合,细胞治疗行业未来趋势就是自动化和标准化。”张磊表示,细胞治疗产品开发涉及到诸多规范和标准问题、工程技术问题,涉及到多学科交叉、多技术综合运用,是一项复杂的系统工程,其所面临的挑战不是当下主战场上的细胞学家和医师能够考虑周详的,亦非单一机构或部门能够独立解决,需要社会化、专业化的分工协作。

前沿点击

本报讯(记者李惠钰)6月6日,记者从中国石化上海石油化工研究院(以下简称上海院)获悉,上海院杨为民团队成功开发出一种全新结构的分子筛材料SCM-14,并于日前正式获得国际分子筛协会(IZA)授予的结构代码SOR。这标志着中国石化成为我国首个获得分子筛结构代码的企业,实现了国内企业在新结构分子筛合成领域零的突破。

“分子筛是筛分分子的材料,它具有独特的孔道结构,是一种有规则的硅铝酸盐晶体。”上海院院长杨为民告诉《中国科学报》记者,分子筛由于其微孔结构,具有催化、吸附分离和离子交换等性能,广泛应用于石油化工、精细化工及能源环保等领域。

分子筛的结构直接决定了其性能和应用领域。例如,离子交换性取决于孔道或笼中阳离子的数目、位置及其可通性;吸附性能取决于孔口的大小和孔道的体积;催化的形状选择性能与孔口的尺寸、孔道的走向和维数、阳离子的位置以及反应中间物的可容纳空间密切相关,而催化活性中心及吸附位置则与孔壁的结构有关。

“比如,炼油时加入分子筛材料可以提高汽油的辛烷值,从而提高油品品质;在化工领域,分子筛材料还可替代液体酸作为催化剂,从而减少环境污染。”杨为民进一步介绍说。

新结构分子筛的创制及工业应用往往会带来石化技术的跨越式发展,为此,美国埃克森美孚、雪佛龙等国际知名能源化工公司都十分重视新结构分子筛的创制和应用研究。据介绍,在SCM-14获得国际结构代码之前,IZA已经授予了235种结构代码,其中,埃克森美孚获得21种,雪佛龙获得18种,而我国工业界此前一直未能开发出原创性的新结构分子筛材料并获得结构代码。

为了改变这一现状,上海院不断加大新型催化材料的研发力度。杨为民团队自2013年起就开展新结构分子筛合成的探索研究,五年共进行了2000余次试验,先后合成出21个以中国石化命名的SCM系列分子筛,其中SCM-14是一种全新结构的分子筛,具有独特的12×8×8元环三维孔道体系,且热稳定性优异,在催化与吸附等方面具有潜在的应用前景。

杨为民表示,新结构分子筛的合成,还要得益于高通量热合成装置。该装置集机器人技术、微制造技术和软件技术于一体,利用平行的实验手段,在单位时间内和单位人力情况下可以比常规试验完成更多的合成工作。

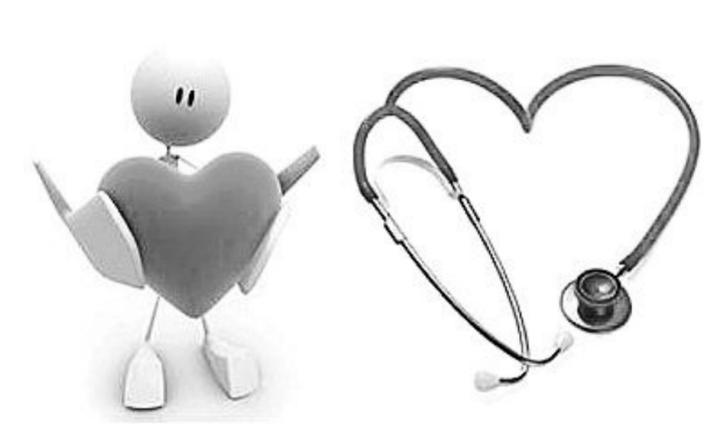
分子筛材料通常结构复杂,且晶体尺寸较小,其结构解析也是一项极其复杂、费力费时的工作,目前,一般需要通过结合三维电子衍射技术和粉末X射线结构精修技术来实现。

“在分子筛结构解析工作方面,我们采取了开放合作的方式。”杨为民表示,在SCM-14结构解析过程中,上海院科研团队与瑞典斯德哥尔摩大学/北京大学“青年千人”孙俊良合作,通过对电子衍射数据进行解析得到了晶体结构模型,然后利用大科学装置——上海光源收集的同步辐射粉末X射线衍射数据进行结构精修,验证结构模型的准确性并获得精确结构。双方通力合作,历时8个月时间顺利完成了分子筛结构解析的全部工作。

杨为民表示,在SCM-14分子筛开发成功的基础上,上海院科研团队还将继续深入开展该分子筛的吸附和催化性能研究,加快新结构分子筛从发现到工业应用的步伐,力争形成原创性石油化工新技术。

中国石化上海院开发出全新结构分子筛材料

酷技术



拦截忧郁 拯救生命

据世界卫生组织今年3月的一份报告统计,在全球1/3的国家中,青少年是自杀风险最高的人群。在我国,15-34岁的人群中,自杀是排在首位的死因。面对这一现状,我国1000余所高校和中小学,正在使用一套“自杀风险评估及危机干预系统”方案,拦截忧郁,拯救生命。

“自杀风险评估及危机干预系统”来自新三板上市企业心海导航科技有限公司。该公司负责研发这套系统的隋晓爽毕业于北京大学心理学系。她表示,“目前高校学生的心理情况不容乐观”。她连续11年开展问卷调查发现,在回收的95509份青少年潜在心理风险评估问卷中,有35533份显示较高风险,6707份问卷显示极高风险。在青少年自杀风险评估信息中,参与评估的50714份问卷中,有2901份显示较高自杀风险,684份问卷显示极高自杀风险。

研发团队以多年积累的数据为基础,对影响心理因素的多个要素进行分级、分类、量化处理,独创了自杀风险评估“三级筛查模式”。第一级为量表间接评估个体的自杀潜在风险;第二级为量表直接评估

个体当前的主观自杀动机;第三级为面对面的专家访谈评估,从而创建了完全拥有自主知识产权的这套“自杀风险评估及危机干预系统”。

中国科学院心理所研究员、中国心理学会科普工作委员会主任高文斌介绍,“自杀风险评估及危机干预系统是实用性很强的用户心理测试工具,希望此产品未来能够更广泛地进行推广和应用,为更多校企合作建学生或员工心理健康发挥作用”。

在这套系统中,有个十分关键的部分——“心理量表”。清华大学心理发展指导中心余强,正在使用这套系统对清华大学学生心理进行测量。他说,“自杀风险评估及危机干预系统”与过去采用的方法比较,更加便捷、精准。期待此产品能够进一步完善,为高校心理危机干预工作提供更专业的服务支持。

“在研究结果中,自杀风险评估及危机干预系统的核心量表——青少年自杀倾向量表,内部一致性、重测信度、校标关联度、区分度等指标,均呈现良好。”北京大学心理与认知科学学院副教授钟杰做了这样的评价。(王静)

YOCSEF 二十周年大会热议区块链技术发展: 价值互联的远方有多远

■本报记者 王佳雯

日前,在中国计算机学会主办的“YOCSEF二十周年庆典暨2018青年精英大会”上,区块链技术发展成为与会专家探讨的核心主题。不过相较于币圈的火热,专家们谈论区块链技术时显得更冷静、克制。

区块链确实赢得了各行各业的关注,但关注技术发展的人更关心其发展的缺陷,以至人们等待技术成熟的耐心日益缺失。正如在近日举办的2018年全球网络编辑大会上,区块链内容平台Hubii创始人雅各布·托一米西亚所说,“我们需要耐心等待,直到人们对‘区块链’这个词不那么敏感,事实上,这只是一项技术而已。”

不可忽视的安全漏洞

近日,百度的区块链项目“度宇宙”上线,这是在该公司本月发布超级链、“图腾”新版本后的又一区块链项目。两个月前,阿里云发布区块链解决方案,为其奢侈品平台提供正品溯源功能。去年底,基于腾讯区块链底层技术打造的供应链金融服务平台“星贝云链”发布……

随着BAT加入区块链技术的竞技场,国内对于区块链技术应用场景的探索与竞争也进入白热化状态。但即使在区块链领域动作频频,几乎人人都谈区块链的当下,币圈的火热与圈圈的冷静仍形成了鲜明的对比。

无论给区块链贴上怎样的“颠覆性”技术标签,如托一米西亚所言,它只是一项技术而已。而且在世界区块链组织首席科学家、前上海证券交易所总工程师白硕眼中,它还是发展并不十分成熟的一项技术。

技术发展尚未成熟,却在“币圈”得到广泛应用,其结果就是频繁曝出的安全漏洞。

5月24日,虚拟货币EduCoin智能合约曝出漏洞,攻击者不需要私钥便可转走指定账户所有的虚拟货币,并且由于合约设计问题,无法止损。而这样的区块链项目所遭遇的安全挑战并非个案。此前,Smartmesh项目因为智能合约问题,而价格跌38%,最终停止交易。今年初,日本最大的比特币交易所CoinCheck遭遇黑客攻击,丢失了市值达5.3亿美元的数字货币。

一系列事件的曝出,让人们注意力从狂热的区块链项目转移到了面临的技术安全挑战。据复旦大学教授斯雪明介绍,当下区块链技

术面临着算法漏洞、协议漏洞、实现漏洞、使用漏洞和系统漏洞几个方面的安全挑战。而要从根本上解决这些问题,斯雪明认为,“必须进行区块链体系结构的创新。”但如何创新,仍有待学界、产业界做进一步的探讨。

打造坚固的底层技术

“ICO不等于比特币,也不等于区块链,区块链是底层的技术,比特币是区块链的一个非常典型的应用,ICO是另外的一些代币。”说起区块链技术,中央财经大学信息学院教授朱建明认为首先应当将几个基本概念分辨清晰,避免混为一谈。

会上,专家们指出,虽然各界关注区块链,却对该技术的定义并不十分清晰。为此,白硕解释道,“区块链是一种数据组织的方式,这个数据是在一个时间的历史长河里一个个数据的记录,把这些记录打包成一个一个的数据块,再用几个标志性的数据把这些块勾连起来,这些就叫做区块链。”

区块链技术所具有的时间不可逆和群体见证特点,帮助人们实现了价值转移功能,而这也是各界关注区块链技术的原因之一,它将成为未来所有价值互联的基础。

白硕将这种颠覆性影响归纳为“距离坍塌”。他表示,交通工具的发展拉近了地理距离,通信工具拉近了物理距离,互联网缩短了信息的距离,如今火热的人工智能拉近的是认知的距离,而区块链带来的是信任距离的坍塌。

要达到信任距离坍塌的效果,除了上述安全问题,区块链面前仍有个关卡。

“每条链都是自己的一个生态、自己的一个山头,这些山头之间如果不互通价值,跟我们承诺的价值互联网的美好远方,其实是不相匹配的。”白硕指出,不同区块链之间传递价值、传递存证是区块链面临的一大挑战。

此外,数据主权保护也是一大难点。如何不经过数据的集中而实现数据的集中,这看上去似乎是一个悖论,但却是区块链技术不得不面对的问题。

“比如我要转账之前的余额是多少,然后把钱转给另外一个人,产生新的余额。”这是传统的见证与等式成立方式。而由于数据保护主

权问题,信息未必能够如此公开透明地让世界见证其关系。但通过同态加密,可以在让无关者不见内容的情况下,见证交易关系,解决区块链技术发展所面临的数据保护主权问题。

白硕将区块链技术比作房子的地基,如果不能将这些问题逐个突破,建立起一个稳固的地基,那么即使在地基上盖了房子,开发出应用场景,也有可能因地基不稳而面临重建。

发展自主可控的区块链技术

此前,有科技公司负责人谈到区块链技术时建议,中国应当发展自己的主链,以便在国际竞争中获得优势与话语权。在本届大会上,多位专家也强调了发展区块链技术的必要性,并指出在复杂多变的国际环境下,我国应当发展自主可控的区块链技术。

在斯雪明看来,这源于我国网络安全面临着严峻的挑战,网络安全攻防强弱局面没有得到根本改变,而区块链的安全问题同样十分突出。“当前区块链技术在全球范围内都处于发展初期阶段,所以区块链核心技术的提高和改进,还有很大的空间。这对我们来说是一个非常好的机会。”他说。

不久前,工信部信息中心发布了《2018年中国区块链产业发展白皮书》。报告显示,我国以区块链为主营业务的公司数量为456家,从上游的硬件制造、平台服务、安全服务到下游的公司已全部具备。专家从中看到了我国区块链技术发展的基础。

而为了进一步推动区块链的发展,斯雪明也建议,国家层面应当对区块链技术和产业发展统筹布局,并出台政策重点扶持,同时学界与产业界应当加强自主创新的区块链的理论技术和应用研究,为发展自主可控的区块链技术和产品提供支撑。

此外,专家也建议在发展中应当重视区块链、大数据与人工智能之间的融合。“将数据隔离在藩篱之内不去碰,但数据在藩篱内可以进行计算,而在主体间传输的并非真正的数据,而是数据训练之后形成的模型。”白硕说,“信任+数据+智能是非常诱人的,这样的应用模式将渗透进各行各业。”