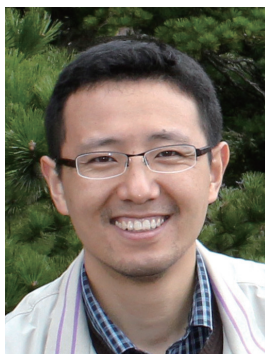


基于细胞的治疗——现状及展望



惠利健, 中国科学院上海生命科学研究院研究员, 中科院“百人计划”、国家杰出青年基金获得者、中组部第二批国家“万人计划”领军人才。获上海市自然科学一等奖、中国青年科技奖、谈家桢生命科学创新奖等荣誉。于1997年获中国科学技术大学生物系学士, 2003年获中国科学院上海细胞生物研究所博士。2003~2008年在奥地利维也纳分子病理研究所从事博士后工作。回国后研究工作以肝脏细胞为对象, 着力于细胞属性转变与肝脏再生癌化等研究, 以揭示细胞属性维持和转换的调控机制。利用这些基础研究发现, 建立了功能肝细胞的培养系统, 并成功地应用到生物人工肝装置中, 为救助肝衰竭病人提供了新方法。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=124>

编者按

特约编委: 惠利健

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物研究所, 上海 200031)

在人类同疾病抗争过程中, 使用的药物经历了从天然动植物产物、人工合成小分子、生物大分子, 到最近以嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)为代表的细胞治疗和基因治疗类药物的演变。从长远看, 随着细胞制备、基因编辑和递送等技术的进一步完善和成熟, 未来10~20年将会是一个细胞治疗、基因治疗等新型疗法争奇斗艳的时代。这次专刊的主题是“基于细胞的治疗——现状及展望”, 将从基于细胞治疗的几个重要方面进行综述, 每个方向都邀请了国内在相关领域有深入理解和实践经验的专家。

这次专栏首先综述了目前技术相对成熟的、已经在临床中应用的、基于免疫细胞基因改造的CAR-T疗法。CAR-T疗法对T细胞进行了基因操作, 使其在细胞表面表达特异识别肿瘤抗原的嵌合抗原受体; 被肿瘤抗原激活的T细胞可以特异识别并清除肿瘤细胞, 实现抗肿瘤作用。目前最为成功的是针对B细胞淋巴瘤CD19抗原的CAR-T疗法。CAR-T是作用机制清晰的细胞治疗技术第一次在临床上实现应用, 是人类疾病治疗历史上的一个革命性事件。这个方向由复兴凯特生物科技有限公司总裁王立群博士进行综述。

第二篇是关于细胞替代治疗, 这是细胞治疗应用目前最为重要的一种策略。与CAR-T疗法不同, 细胞替代治疗并不特异清除体内受损或者病态组织细胞。细胞替代治疗是通过移植可提供健康功能的细胞, 包括干细胞或者已经分化的功能细胞, 使其整合入损伤组织并替换损伤细胞, 最终实现组织结构和功能的恢复。现有的研究表明, 细胞替代治疗对功能退行性疾病可以提供明确的治疗效果。这个方面由中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物研究所胡莘研究员综述。

近年来, 关于间充质干细胞(mesenchymal stem/stromal cells, MSC)治疗出现了较大的争论。MSC的干性主要体现为其在体外能够分化成脂肪细胞、软骨细胞、成骨细胞等功能细胞。但体内移植后, 多数情况下在损伤部位并不能发现由移植MSC而来的细胞。近期的研究表明, MSC对多种损伤的治疗作用看起来不是通过其干性实现的, 而可能通过对炎症过程的调控来促进损伤组织修复的。苏州大学的时玉舫教授也提出了“细胞赋能”作为MSC治疗机制的观点。在这个专栏中, 他综述了MSC治疗的机制和前沿发展。

之后的三篇综述,介绍了通过结合其他技术、生物材料和医疗器械,将细胞应用于疾病治疗的三个方面。细胞体外制备同基因治疗的结合,形成了离体(*ex vivo*)治疗的策略,即在体外对细胞进行基因操作,然后将经过基因操作的细胞输回病人体内进行治疗。从原理上说, CAR-T也是一种*ex vivo*基因治疗。在这个专栏中,我们关注的是以基因纠正或者功能增强为目的的*ex vivo*基因治疗。这个方面由华东师范大学李大力研究员综述。在较长的一段时间内,组织工程研究领域主要关注于生物材料在疾病治疗中的应用。最近,该领域内逐步形成了新的共识,即细胞也是组织工程中用于实现治疗的重要手段。细胞结合生物材料,在心脏、神经等组织器官修复上已经取得了突破性进展,其在临床的应用非常值得期待。这方面由军事科学院王常勇研究员进行综述。最后,我邀请了中国科学院上海药物研究所潘国宇教授和南方医科大学高毅教授对生物人工肝进行综述。生物人工肝包含功能肝细胞和体外器械两个部分,通过体液的物质交换,达到支撑和恢复受损肝脏功能的效果。这种细胞和器械的结合是细胞治疗用于支撑生命功能的一种应用范式,除了肝衰竭,还可能应用于糖尿病和肾衰竭等疾病的治疗中。

通过这些综述,我们希望向读者勾勒出细胞治疗领域内令人激动的全景,即细胞治疗目前进入到这么一个阶段,已经有若干个临床获批的治疗产品,并且一些基础研究很可能在较短的时间内就会进入到临床应用,更多的正处于临床研究转化过程中。当然,细胞治疗的真正落地,还需要在实践中解决一些基础研究和技术应用的难题,比如用于治疗种子细胞的来源和功能优化、体外大规模制备以及体内移植方案。这些都需要对细胞增殖和分化、组织微环境以及组织结构和功能的形成进行更为深刻的分析,并揭示背后更为本质的调控机制。

最后,考虑到细胞治疗是全新的医学突破,其制备工艺高度复杂、相关技术标准不成熟、临床应用中实践者对其认识尚不完全。因此,规范的监管,特别是将细胞制品作为药品或者药械结合监管,可能是未来推进该领域成果向临床转化的关键。