

转化医学信息

转化医学作为医学研究的一个分支,从其概念的提出到现在十多年间发展迅速,广泛引起了世界各国学者的关注和重视。转化医学的核心是将医学生物学基础研究成果迅速有效地转化为可在临床实践中应用的理论、技术、方法和药物,并在实验室与病房之间架起一条快速通道,实现基础研究与临床研究的双向转化,是沟通基础医学与临床医学的桥梁,也是当前医学研究的热门话题。鉴于此,《中国细胞生物学学报》推出“转化医学信息”栏目,对该领域相关报道内容进行介绍,希望对相关科研和医疗工作者有所启发。

N Engl J Med: HIV基因疗法临床结果公布

美国费城宾夕法尼亚大学免疫学家Carl June和Pablo Tebas率领的一个研究小组进行的临床试验(NCT00842634)日前表明,一种基因编码技术对于人类而言是安全且有效的。这是研究人员第一次使用锌指核酸酶(ZFN)靶向并破坏HIV携带者免疫细胞中的一种基因,从而增强了他们抵抗病毒的能力。该项研究成果发表在3月6日出版的*N Engl J Med*上。

HIV毒株利用一种被CCR5编码的蛋白质,进入宿主免疫系统T细胞。2008年,HIV患者Timothy Brown在德国柏林被移植携有CCR5突变基因的骨髓后,其HIV检测一直呈阴性,他也因此成为医学界公认的艾滋病“治愈”第一人。

为避免移植排斥反应,考虑利用靶基因编辑技术,在患者自身的细胞中创造一种有益的CCR5突变。

临床试验招募了12名一直接受抗逆转录病毒HIV感染者。移植用ZFN进行CCR5基因改造的自体CD4 T细胞,一次剂量100亿。可以让HIV无法通过其合成的CCR5蛋白质受体进入这些细胞。其中6人移植4周后停用抗逆转录病毒药物。通过不良反应等评价治疗的安全性,并测试免疫重建和HIV抗性。

一周后,患者的CD4 T细胞均数从每立方米毫米448个显著增加到1 517个($P < 0.001$)。CCR5基因改造的CD4 T细胞在患者PBMC中占8.8%,细胞半衰期预计为48周。大部分患者血液中HIV DNA减少,4人显著降低,其中1人HIV RNA检测结果呈阴性。研究人员后来发现,这名感染者体内本来就有CCR5突变基因。

这项研究表明,基因改造的自体T细胞可以模拟针对HIV的抵抗性,回输后可以在患者体内存活一段时间,即使不服药也能控制HIV。

Tebas P, Stein D, Tang WW, Frank I, Wang SQ, Lee G, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014; 370(10): 901-10.

Sci Transl Med: 自体遗传修饰T细胞治疗急性B淋巴细胞白血病临床有效

美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究人员报告了用患者自身经遗传修饰的免疫细胞(19-28z CAR T细胞)治疗晚期白血病患者的临床研究(NCT00466531)的结果,88%的患者治疗有效,令人鼓舞。研究结果发表在*Sci Transl Med*杂志上。

成人急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)病因不明,易复发,治疗困难。复发患者一般只能依靠骨髓移植,很少患者有长期生存的希望。

在当前的研究中,有16例B-ALL复发患者注入自身经遗传修饰的T细胞。这些细胞经过改造,表达针对CD19抗原的19-28z chimeric antigen receptor(CAR),能够识别和破坏包含CD19蛋白的癌细胞。所有患者的整体完全缓解率为88%,在治疗前检测出疾病的患者完全缓解率为78%,远远高于补救性化疗的完全反应率。经过治疗的患者得以继续接受骨髓移植手术。

此次研究结果证明,19-28z CAR T细胞不仅安全,而且效率非常高。研究人员计划开展新的临床试验,推动新疗法用于对抗癌症。

Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014; 6(224): doi: 10.1126/scitranslmed.3008226.