

全球首例异基因造血干细胞治疗 LPI 患儿康复

● 本报见习记者 陈祎琪

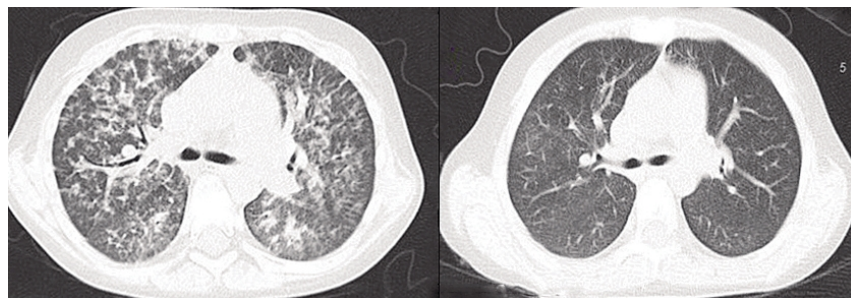
近日,北京协和医院儿科团队联合其他研究机构在《过敏及临床免疫学杂志》上发表了一项使用异基因造血干细胞移植治疗赖氨酸尿蛋白不耐受症(LPI)的研究成果。据悉,这是国际上首个通过异基因造血干细胞移植治疗 LPI 的成功案例,且长达四年的随访结果显示,该患儿已经彻底恢复健康。

揪出“元凶”

2017年,6岁的童童(化名)开始出现烦躁、间断谵妄,并出现过两次无热惊厥。查体结果显示,童童的免疫指标显著异常,肾穿结果回报为狼疮肾炎,同时伴有呼吸、血液、泌尿系统受累的症状。综合上述表现,童童被诊断为“系统性红斑狼疮”,需接受激素和免疫抑制剂治疗。但经过规范治疗后,童童的病情控制仍不理想。

2019年,童童病情再次反复,出现了持续高热、咳嗽、肝脾肿大、全血细胞减少等新症状,肺部CT显示广泛的磨玻璃样病变。结合新症状和相关化验结果,北京协和医院儿科为其作出“噬血细胞综合征+肺泡蛋白沉积症”的诊断。

为何这么多的重病同时找上这么年幼的孩子?在北京协和医院儿科主



童童术前(左)和术后(右)CT对比,肺泡蛋白沉积症状显著改善。

北京协和医院供图

任宋红梅的带领下,其团队经过全面复盘和综合分析童童的病史,发现了几点可疑之处。一是身高发育落后,语言和社会能力发育落后;二是童童从小不喜欢吃高蛋白的食物,进食后容易腹泻,有一次进食炸鸡后,甚至出现了意识丧失伴高氨血症;三是存在呼吸道反复感染病史。

这些隐藏的线索表明,童童的病因可能是遗传代谢方面的问题。经检查,童童的尿筛提示尿赖氨酸、乳清酸、尿嘧啶明显升高,基因测序结果发现SLC7A7复合杂合突变。至此,童童的原发病终于得到了明确诊断——LPI。

另辟蹊径

LPI是一种罕见病,因机体无法分解和利用赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸引起。患者在摄入含相关氨基酸的蛋白质后,会出

现呕吐、腹泻、喂养困难、昏迷、发育停滞、肝脾肿大、肌张力减退导致全身无力等严重症状。此外,LPI还会引起系统性红斑狼疮、噬血细胞综合征等免疫系统异常的相关症状。目前,该病已被列入我国《第一批罕见病目录》。

截至目前,LPI没有成熟的治疗指南,也没有特效药,临床常用的疗法包括限制蛋白质摄入量、补充精氨酸和其他营养支持等。因此虽然诊断已经明确,但童童的治疗始终没有明显进展,而且除LPI外,重症系统性红斑狼疮已经威胁到了她的生命,免疫缺陷导致她反复感染,肾功能也持续恶化。

为了挽救这个年轻的生命,宋红梅邀请南方春富(儿童)血液病研究院李春富团队会诊,双方很快就治疗方案达成共识。虽然国际上尚无对LPI进行造血干细胞移植治疗的文献报道,但

从发病机理上看,异基因造血干细胞移植在治疗上有可行性;从既往经验看,异基因造血干细胞移植在治疗其他代谢病中获得过成功。随后,在获得童童父母同意后,李春富团队为童童顺利完成了配型和移植。

回归正常

移植后,童童的随访结果显示,噬血细胞综合征迅速缓解,系统性红斑狼疮和肺泡蛋白沉积症的症状显著改善,肝脾明显缩小,代谢、免疫方面各项指标陆续从增高上百倍恢复到正常水平。

今年是童童移植后第4年,在减停激素及免疫抑制药物后,童童病情没有复发,也没有严重的移植相关排斥反应,身体状况始终平稳。更令人惊喜的是,童童的身高发育也开始追赶同龄人,她已经完全回归正常的生活。

“这是国际上首例针对LPI患者进行的造血干细胞移植治疗,该治疗策略获得的显著疗效为更多的罕见病患者家庭带来了希望,也为其他罕见代谢性和免疫系统异常性疾病提供了新的治疗思路。”宋红梅说。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.006>

干细胞治疗帕金森病迈出重要一步

本报讯中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心高级研究员陈跃军团队创建了一种能够跨分化阶段和时间点的高通量谱系示踪新技术,解析了大脑内多巴胺能神经细胞分化过程,发现和鉴定了一种可特异性表征多巴胺能神经前体细胞的表面标记分子,并在此基础上开发了目的细胞高度富集的供体细胞药物制备新策略,为干细胞治疗帕金森病带来新希望。近日,该成果以封面论文形式发表于《细胞-干细胞》。

“多巴胺在大脑里像信使一样帮助传递信息,因此,多巴胺系统功能障碍与帕金森病等密切相关。”陈跃军说,

“帕金森病是全球第二大神经退行性疾病,其主因是中脑黑质多巴胺能神经元发生了退行性病变,造成纹状体多巴胺分泌不足,进而引起震颤、运动迟缓、步态异常等运动功能障碍。”

帕金森病已成为老龄化社会面临的重要挑战,以左旋多巴为主的传统药物治疗只能改善症状,且后期存在严重副作用。通过移植外源神经细胞治疗帕金森病等神经退行性疾病是最具潜力的治疗策略。

科学家把一类特殊干细胞(人多能干细胞)定向分化为中脑多巴胺能神经细胞,然后移植到患者脑内,从而实现神经再生和功能重塑。但该治疗策略

仍有很多问题有待解决,如目的细胞比例低、缺乏可靠质控方法等,这阻碍了细胞疗法的临床快速转化。

为解决这一问题,研究团队首先创建了能够跨分化阶段和时间点的高通量谱系示踪新技术,解析了人多能干细胞定向分化为多巴胺能神经细胞的过程,对供体细胞的目的细胞和非目的细胞进行了全面转录组鉴定,并对其分化路径做了清晰描述,这为实现分化过程的全流程质控提供了底层技术支撑。在此基础上,研究团队发现了一种多巴胺能神经前体细胞特异性表面标记分子,并利用了这一特异性标记分子,开发了目的细

胞高度富集的供体细胞药物制备新策略,可以极大提高移植后中脑多巴胺能神经元的比例,向实现更安全有效的帕金森病细胞替代疗法迈出了重要一步。

国际同行评审专家给予此项工作高度评价。在研究基础上,团队已申请了3项国际发明专利,并携手上海交通大学医学院附属瑞金医院启动了帕金森病自体干细胞治疗项目,通过强化产学研用协同联动,推动形成再生医学研究和精准医学治疗新模式。

(张双虎)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.02.007>