

程涛：专注造血干细胞的“解码者”

● 本报记者 张双虎

前不久,《自然—细胞生物学》发表了中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)所院长程涛团队和清华大学关于儿童血液系统恶性肿瘤治疗靶点方面的研究成果。

而这只是该研究团队近5年围绕血液恶性疾病相关的造血干细胞调节及再生机制所取得的一系列原创性研究之一。此前,他们的多项研究成果发表在《自然》系列刊物、血液学国际刊物(《血液》和《白血病》)、美国《国家科学院院刊》上。

目前,程涛团队已经获得授权专利12项,其中具有自主知识产权的CAR-T技术成功实现技术转让,整体提升了难治、复发白血病和淋巴瘤的治疗策略及病人的生存质量,得到国外同行的高度评价。

“可以说,目前我国在造血干细胞研究领域已经处于国际第一方阵。”程涛说。

“种子细胞”意义重大

“造血干细胞在医学领域有重大研究价值。”程涛表示,“造血干细胞是各类血细胞的‘种子细胞’,在众多干细胞中,它最先被发现并被证明临床效果显著,是最经典也最有提升空间的一类成体干细胞。”

然而,十几年前程涛刚回国时,我国在造血干细胞研究方面是一片空白,“国际上不知道中国哪个团队在进行这方面研究,连研究人员做移植实验的小鼠都要从国外买回来”。程涛等人曾申请过一个国家项目,但未得到评审专家认可。评审专家认为看不到造血干细胞的研究前景,没有充分的资助理由。

程涛认为,研究造血干细胞有三方面重要意义:一是造血干细胞和众多血液病关联紧密,不管是白血病为代表的恶性疾病,还是血液生成障碍性疾病,其主要问题都出在干细胞环节。二是造血干细胞也是重要的治疗手段,过去60年来,它的临床效果得到了普遍认可。三是研究造血干细胞会带来一种干细胞疾病治疗的范式效应,有利于



将造血干细胞治疗变成一种“细胞药”。这个“药”的概念并不是一般意义上的“药片”,但可以像“药”一样,成为一种治疗范式,让更多的人从“一次制剂”中获益。

程涛

人们发现更多暂未被证实但将来可能有效的干细胞治疗方法。

“造血干细胞研究大有可为,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)要有自己的使命担当,必须将基础研究和临床紧密结合,规划好研究的‘路线图’。作为国内最大的血液病治疗机构,如果不把这个学科抓起来,与我们的单位定位不符。”程涛说,“不管从学科发展还是临床应用来说,都迫切需要一个研究造血干细胞的团队或平台。”

2015年,程涛带领团队决定聚焦于造血干细胞的共性问题,以干细胞生物学为主要切入点,围绕造血干细胞调控和再生机制这一核心科学问题,探究以白血病为重点的血液系统重大疾病的发生、发展规律和分子病理基础,从中寻找新的分子靶点,开发新的治疗技术,实现临床推广应用。

“科研”+“临床”特色

4年前,一名小患者不幸罹患急性淋巴细胞白血病。这是一种较罕见的造血系统恶性疾病,传统治疗方法是对患者睾丸部位实施局部放疗或进行睾丸切除。

“无论是进行睾丸放疗还是手术切除,即使治好白血病,孩子也可能失去生育能力。”该团队成员之一、中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)血液儿科主任竺晓凡说,“这对年少的患者来说是

很难接受的。”

为最大限度减少对病患的伤害,该院决定采用静脉输注方式,通过输注造血干细胞进行治疗。和传统疗法相比,干细胞治疗虽然对医生技术要求高些,但只需要静脉输注一次,对患者来说更简单、高效,没有痛苦。

“静脉输注的基本原理就是给免疫细胞装上‘GPS’,让它能识别并导航到靶点细胞,道理就这么简单。”程涛说。

因为这种病并不常见,目前该院共治愈近20例类似病患,患者从六七岁到十五六岁不等。在过去4年多的随访中,他们发现仅需一次治疗,在不采取任何其他措施情况下,治愈病例各方面情况都很好。

“这等于打开了一扇‘希望之门’。”竺晓凡说,“我们尝试这种疗法后,现在其他地方也开始使用这种疗法,用静脉输注或局部注射干细胞进行治疗。”

“我们这个研究团队的特色之一是注重‘研究’加‘临床’。”中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)研究员高瀛岱说,“从单细胞分离、鉴定、移植、测序,到造血干细胞的扩增、优化培养基、建立完善的治疗体系,程老师从一开始就非常注重基础研究的临床应用,注重解决一些共性关键技术问题。”

近年来,该研究团队发现了多个造血干细胞遗传学/表观学调控新靶点及新机制;揭示了内皮细胞、间

充质干细胞以及微环境信号对白血病进程的影响及相互作用;开展了靶向治疗及前瞻性临床研究,研发的CAT-T等技术实现了成果转化,并获批IND(研究中的新药)临床研究。此外,他们还研发出一系列具有体外扩增造血干细胞作用的小分子化合物,其中p18小分子抑制剂、白杨素等已开展生物反应器中规模化扩增研究;CD19-22 CART序贯治疗中,通过诱导B系淋巴瘤的多能干细胞分化免疫治疗技术取得重要突破。

从“技术化”迈向“药品化”

“临床治疗上面临的挑战之一是造血干细胞数量不足,尤其是脐带血来源的造血干细胞数量不够,所以我们要在体外进行扩增,扩大临床应用范围。”程涛说,“另一方面,针对移植造血干细胞后的体内微环境,我们也进行了大量的微环调控研究,探索微环境改善方法,提高移植后造血干细胞的再生效率。”

研究团队搭建了基因表达和血细胞类型及功能预测的在线检索平台,为全球血细胞深入研究提供了重要的转录组参考,也为后续深入研究临床造血干细胞移植问题奠定了基础。

程涛希望通过系统深入的研究,让干细胞治疗摆脱单纯的医疗技术的束缚,将这种个体化的治疗技术转化成“药品化”的治疗范式。

“比如,你开一家便利店,方便的只是一小部分人。要让更多人受益,就要做成连锁超市、连锁店。”程涛解释说,“造血干细胞治疗需要进行干细胞分离、鉴定、移植等,这是一项个体化的‘医疗技术’。如果能将造血干细胞治疗模式规范化、简单化,变得和货架上的药品一样,就会让更多的患者从中受益。”

对于未来的规划,程涛团队还有个更远的目标,就是将造血干细胞治疗变成一种“细胞药”。这个“药”的概念并不是一般意义上的“药片”,但可以像“药”一样,成为一种治疗范式,让更多的人从“一次制剂”中获益。