

基因修饰体细胞多面发展

● 丁思月

体细胞是构成人体组织和器官并具有完整功能的最基本单位,不包括生殖细胞、卵子、精子及其母细胞的细胞,包括神经细胞、肌肉细胞、脂肪细胞等。体细胞和生殖细胞的区别在于,体细胞不能将遗传物质传递给下一代。

而体细胞治疗是指来源于人自体或异体的体细胞经体外操作后回输(或植入)人体的治疗方法。这种体外操作包括细胞在体外的激活、诱导、扩增、传代和筛选,以及经药物或其他能改变细胞生物学功能的处理。目前体细胞基本涵盖了目前受关注度最高的几大临床转化应用的细胞类型,如免疫细胞、间充质干细胞(MSC)、诱导性多功能干细胞(iPS)或胚胎干细胞(ES)来源的细胞。

中国人民解放军总医院第七医学中心生物治疗中心主任王征旭介绍,随着

分子生物学技术和细胞治疗技术的发展,体细胞治疗趋向通过基因修饰增强生物学活性提高治疗效果,减少治疗中潜在的风险,并拓宽应用范围,实现精准治疗。

王征旭指出,自从了解 DNA 作为遗传的基本单位以来,对人类基因组中进行局部修饰一直是医学研究的一个发展目标。基因治疗被理解为通过校正改变的(突变的)基因或以治疗为目标的位点特异性修饰的基因改良。体外基因修饰的细胞治疗的首次应用是通过锌指核酸酶修饰,敲除自体 CD4⁺T 的人类免疫缺陷病毒共受体 CCR5 基因,治疗慢性 HIV 感染。随着新基因修饰技术的出现,目前,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法已在血液系统肿瘤治疗中取得了显著的成果,其他的基因修饰免疫细胞疗法如 CAR-NK、T 细

胞受体(TCR)基因工程化的 T 细胞(TCR-T)、基因修饰的 DC 等也在开展临床研究。

王征旭举例介绍了基因修饰体细胞的发展趋势。

1.CAR-T 细胞治疗。目前全球正在进行中的 CAR-T 细胞临床试验多处于临床前期和 I、II 期,占全部临床试验注册(进行中)的 80%以上。CAR-T 细胞临床试验目前主要针对的仍是血液肿瘤,包括急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤等。除此之外还包括乳腺癌、脑瘤、非小细胞肺癌和肝癌等实体肿瘤,以及淋巴组织增生性疾病、免疫增生性疾病等。在作用位点上,CD19 仍然是主流位点,BCMA、CD22、CD20、CD30、Her2 等靶点也有所涉及但数量不多,预示着 CD19 靶点竞争可能会更加激烈。

2.造血干细胞治疗。目前一些有前途的造血干细胞(HSC)基因治疗细胞产品正在进行早期的临床试验(适应证包括 X-ALD、异染性白细胞营养不良、 β 地中海贫血、镰状细胞病、ADA 缺乏和 X 连锁 SCID、WAS 和慢性肉芽肿性疾病)、商业生产和销售许可证的申请。然而,要实现精确的靶向基因修饰是非常复杂的,它依赖于 HDR 途径进行修饰,因此需要一个同源供体与核酸酶共同递送。在基因修饰临床转化之前,需要建立结合多种 GMP 级试剂,如 CRISPR RNP、mRNA 和短指南 RNA、腺病毒相关病毒(AAV)载体同源供体。

3.MSC 治疗。MSC 是一种来源于组织和器官的多向分化潜能的成体干细胞,具有免疫调节、炎症趋化、组织修复功能及低免疫原性等生物学特性,在组织修复与免疫调节中发挥重要作用。目前 MSC 治疗在多种退行性疾病、重症疾病中都显现出良好的应用前景,但仍存在细胞移植后局部定位及存活时间短等局限性,通过基因修饰可以进一步优化 MSC 及其衍生物。

各国 IIT 监管不尽相同

● 丁思月

研究者发起的临床研究(IIT)在体细胞临床研究方面具有特殊意义。IIT 作为上市后临床研究的类型之一,指由研究者(主要指临床医师)申请发起的对已上市的药品、医疗器械或诊断试剂等开展的临床研究。IIT 大多不是以盈利或药品注册为目的,而是扩展和优化现有疗法,如上市药物新适应证发现或者比较多种临床治疗手段的优劣,以及罕见病治疗等,与企业发起临床试验互为补充,更好地推进了药物研究的深度和广度,获得了更多的研究数据,为循证医学提供依据。

IIT 是临床研究的重要组成部分,为我国药物研究提供了重要的数据和信息支持。“我国近年来逐渐重视支持 IIT 的开展,但尚未形成成熟的体系。各国 IIT 管理政策不尽相同,美国、欧盟等国临床研究起步较早,体系发展比较成熟,可以为我国的 IIT 管理提供借鉴。”对此,同济大学医学院附属东方医院院长刘中民详细介绍了各国

IIT 管理的差异。

美国的管理类型为分类管理。在美国,IIT 分为注册性研究者发起的临床研究(IND-IIT)和非注册性研究者发起的临床研究(non-IND-IIT)。是否受监管(申请)取决于具体研究范围。non-IND-IIT 由机构管理,且不受新药临床试验申请(IND)法规约束,无需向美国药监局申报,但需通过机构审查后进行,由大学和医院等学术机构自行管理,知情同意过程符合美国联邦法规 21CFR 56 和 50,在美国进行的试验需申报注册;而 IND-IIT 则须向 IND 递交申请,在该模式下,Non-IND 试验得到的数据一般不能用于申报注册。

欧盟的管理类型则为——受监管,必须递交申请。IIT 在欧盟管理体系中属于非商业化的临床研究(non-commercial trial)。欧盟所有干预性研究(interventional clinical trial)都必须向所在成员国药政管理部门递交临床研究申请(CTA),且不因申办人是研究

者或是制药厂商而有所区别。研究者发起、一定条件下进行的非商业化研

究,药物临床试验质量管理规范的某些细则可简化或参考其他等同方法。

日本的管理类型为双轨制管理。日本的 IIT 管理根据临床研究所得数据是否用于新药注册,将临床试验分为注册试验,由医药品医疗器械综合机构(PMDA)管理;非注册试验,由厚生劳动省管理,按照技术应用。

澳大利亚的管理类型为折中模式。研究者先向伦理委员会递交申请,由机构审评委员会审核后决定该试验是否向药政管理部门递交临床试验申请。

中国的管理类型为视增加受试者风险与否决定是否递交申请。我国基本管理模式与美国类似。对于新药临床研究及药物上市后扩大适应证等可能增加受试者风险的研究,均应向国



图片来源:摄图网

家药监局(NMPA)递交新药试验申请,批准后在 NMPA 的监督下实行并定期提交相关研究资料。对于其他不增加受试者用药风险,或用药风险已有文献或临床实践支持的 IIT,可通过研究者所在机构学术专业委员会和伦理委员会审评批准后,在上述机构监管下进行。若研究在所在机构监管中心开展,无需另行通知 NMPA。

另外,我国目前 IIT 结果可为新药注册上市提供支持性证据,具体可参考《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行)》。2012 年颁布的《肿瘤药物增加新适应证技术指导原则》中也明确指出,满足一定要求的高质量 IIT 结果可作为支持批准增加新适应证的重要参考。