

首例自体细胞移植治疗帕金森病手术实施成功

本报讯 近日,首例使用诱导神经干细胞来源的多巴胺能神经前体细胞(iNSC-DAP)自体细胞移植治疗帕金森病的神经外科手术在首都医科大学宣武医院成功完成。据悉,该手术的成功实施是神经退行性疾病治疗手段的重大突破,也是干细胞在神经系统疾病治疗领域的又一重要进展。

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病,60岁以上人口中帕金森病患病率为1.7%~2.0%,预计至2030年中国将有500万以上帕金森病患者。帕金森病病程长、致残率高,目前临床上主要是对症治疗,且长期用药会出现运动并发症,严重影响患者的生活质量。iNSC-DAP项目旨在将自体外周血单个核细胞重编程为诱导神经干细胞(iNSC),继而在体外定向分化为多巴胺能神经前体细胞,移植至患者脑内,替代、补充坏死的多巴胺能神经元,以期实现一次移植、长期有效,缓解症状、遏制病情进展的目的。

在前期工作中,宣武医院研究团队通过非整合重编程方法将人外周血单个核细胞直接诱导为神经干细胞并对该细胞进行了系统性研究。在完成



医护人员正在进行手术。

宣武医院供图

体外和动物体内的安全性和有效性验证后,该临床研究项目经由国家卫生健康委和药监局审核通过研究者发起的临床研究备案,由宣武医院iNSC相关知识产权成果转化的受让方北京慧心医谷生物科技有限责任公司提供符合相关规范要求的iNSC-DAP细胞制剂。项目的共同负责人为宣武医院细胞治疗中心教授陈志国、神经内科教授陈彪、神经外科教授赵国光、放射与核医学科教授卢洁。

据了解,此次接受iNSC-DAP自体细胞手术移植的患者罹患帕金森病8年,有明显的运动并发症,开期尚能

活动,关期几乎不能自理。经系统评估后该患者符合入组条件。

手术当天,赵国光带领团队,应用手术机器人,通过立体定位技术,精准地将iNSC-DAP自体细胞移植到帕金森病患者脑内纹状体。在神经内科、放射与核医学科、细胞治疗中心、麻醉手术科等相关科室的通力合作下,完成了领域内首例iNSC-DAP移植治疗帕金森病的手术。患者植入细胞后,复查核磁共振成像,植入部位准确,术后关期症状有短暂改善,稳定的长期疗效预计在细胞植入后6个月左右可观测。患者前不久出院,各方面情况良好。

据陈志国介绍,iNSC具备与发育早期的神经干细胞相似的生物学属性,能够自我更新以及分化为神经元和胶质细胞。iNSC的获取无需经过诱导多能干细胞阶段,因而,成瘤风险大幅下降、安全性更高、诱导分化周期更短,是一种十分理想的可产业化的种子干细胞。针对iNSC及利用该技术获得的其他类型神经前体细胞进行开发,还可为帕金森病以外的其他神经系统疾病提供全新治疗手段和策略。因此,iNSC具有强大的细胞移植治疗前景,这一平台技术也是中国科学家攻克干细胞治疗底层关键技术的丰硕成果。

赵国光表示,这次完成的领域内首例iNSC-DAP移植手术,实现了神经退行性疾病治疗的技术突破,对提升我国帕金森病的治疗水平具有重大的实践意义。此次移植的完成也是宣武医院从基础研究到科研转化再到临床实践的一次成功探索,为以后的科研成果转化提供了一个可参考的范式。未来,宣武医院将围绕iNSC-DAP移植形成一整套临床诊疗方案和操作规程,在完成临床验证后进行推广应用,惠及广大帕金森病患者。

(张思玮)

科研人员发现抗糖尿病新靶点

本报讯 近日,北京大学医学部基础医学院教授姜长涛团队,中国工程院院士、北京大学第三医院院长乔杰团队以及北京大学化学学院教授雷晓光团队与合作者,在《科学》发表论文,揭示了肠道菌群如何影响西格列汀临床响应性、肠道菌源宿主同工酶跨物种调控代谢性疾病的新机制,为揭开西格列汀临床响应性之谜提供了答案。

当前,肠道微生物研究主要关注其产生的小分子代谢物对机体的影响,但对其他功能分子,如蛋白质的研究相对缺乏。肠道共生菌的多种酶在代谢物的生成和代谢过程中具有重要作用,但这些菌源酶具有多种与代谢物无关的功能,其在代谢性疾病中的作用尚不清晰。

在此次研究中,乔杰等人首次提出了肠道菌源宿主同工酶(MHI)这一新的科学概念,并发现这种菌源宿主同工酶在肠道中广泛存在,能够有效模拟宿主酶的功能,并在疾病的发生和发展中发挥关键作用。

研究人员发现,菌源二肽基肽酶4(DPP4)可以通过分泌进入宿主体内并分解活性胰高血糖素样肽-1(GLP-1),进而诱导糖耐量异常。同时,他们发现宿主DPP4抑制剂西格列汀无法有效抑制菌源DPP4的活性。如果患者体内菌源DPP4富集,将会降低西格列汀的临床治疗效果。这一发现揭示了西格列汀临床响应性的个体差异机制,并找到了关键作用靶点。

研究人员进一步通过高通量筛选10万种化合物,发现Dau-d4能通过特异性抑制菌源DPP4,增加活性GLP-1水平,从而降低血糖。

研究人员表示,该研究构建了从靶点发现到机制验证,再到药物筛选和疗效验证的全链条研究体系,为了解代谢性疾病的发生机制、提高药物治疗效果,甚至发现新的治疗方法提供了可能。(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/science.add5787>

GLOW 研究表明： 胃癌患者一线治疗有新选择

本报讯 近日,《自然-医学》刊发中山大学肿瘤防治中心教授徐瑞华作为全球首席研究者牵头的国际多中心III期GLOW临床研究的详细数据,为晚期胃癌中占比达40%的Claudin18.2阳性人群带来新的一线治疗选择。

该研究共纳入507例符合条件的Claudin18.2阳性/HER2阴性晚期胃癌患者(中国患者占比约30%),按照1:1的比例随机分配至Zolbetuximab+CAPOX(顺铂+卡培他滨+奥沙利铂)组(254例)或安慰剂+CAPOX组(253例)。

经8周期治疗后,患者继续使用Zolbetuximab+卡培他滨或安慰剂+卡培他滨治疗。主要研究终点为基于RECIST v1.1无进展生存期(PFS),关键次要终点为总生存期(OS),其他次要终

点包括客观缓解率、缓解持续时间和安全性等。

研究显示,与安慰剂+CAPOX组相比,Zolbetuximab+CAPOX组的PFS显著提升,治疗组和安慰剂组的中位PFS分别为8.21个月和6.80个月,疾病进展或死亡风险降低了31.3%,达到了主要终点。

“Zolbetuximab是一种针对Claudin18.2的在研首创单克隆抗体药物。”论文通讯作者徐瑞华表示,GLOW研究的成功将改变全球晚期胃癌的治疗格局,也将推动Zolbetuximab联合CAPOX成为我国晚期胃癌患者新的一线标准治疗方案。

(朱汉斌)

相关论文信息:<https://www.nature.com/articles/s41591-023-02465-7>