

美国批准异种肾移植临床试验 终末期肾病患者有望用上“猪肾”

● 本报记者 张思玮

近日,美国联合治疗公司宣布,美国食品药品监督管理局(FDA)以创新性新药(IND)方式批准了该公司的UKidney异种肾移植临床试验申请。这标志着美国进一步加速异种器官移植研究进程,也意味着联合治疗公司在开发异种移植技术解决器官短缺问题方面迈出了重要一步。

据了解,UKidney是联合治疗公司开发的一种用于异种移植的基因编辑猪肾脏。该临床试验将首先招募6名终末期肾病患者,随后扩展至50名入组患者,旨在评估UKidney在终末期肾病患者中的安全性和有效性,进而向FDA提交生物制品许可申请(BLA)。

临床试验“融合”推进

“不同于任何一款药物上市必须经过I-II-III期临床试验,这次UKidney异种肾移植临床试验将I-II-III期临床试验‘融合’推进,从而加速异种器官移植的临床研究进程。”华中科技大学同济医院器官移植研究所教授、同济医院器官获取组织首席顾问陈忠华在接受《医学科学报》采访时表示,此前美国FDA均以“同情医疗”的许可方式批准了5例异种器官移植,其中包括2例心脏移植和3例肾脏移植。

UKidney异种肾移植临床试验有着严格的人组条件和排除条件。终末

期肾病患者须满足传统的同种异体肾移植手术无法实施、5年内很难等到合适的肾源以及等待过程中可能出现死亡等条件才能入组。同时,入组患者须排除有其他器官需要移植、晚期的心血管疾病、严重外周血管疾病、严重精神系统疾病以及依从性差等情况。

上述临床试验是一项多中心、开放式研究,入组终末期肾病患者将接受UKidney移植,随后进行24周的移植后随访。该临床试验既包括入组患者存活率、UKidney存活率、肾小球滤过率的变化等有效性终点,也包括不良事件和严重不良事件的发生率、全因死亡率以及蛋白尿、机会性感染等发生率的安全性终点。

陈忠华表示,该研究在队列设计上也非常谨慎。第一个队列将由6例移植组成。第一例和第二例移植之间设有12周的观察间隔期,在最后一例移植到达12周后,由独立监测委员会详细审查安全性和有效性的相关数据,以决定研究是否进入下一个队列。

“此次FDA批准临床试验的新闻正好是在第3例异种肾移植病人存活突破70天记录的时间点上发布的,具有一定的历史意义。30年前,美国匹兹堡大学医院Thomas E. Starzl教授将一只狒狒的肝脏移植到患者体内,存活时间刚好也是70天,这是到目前为止医学期刊上的最长记录。”陈忠华补充说。

“FDA的批准是我们朝着实现异种移植目标迈出的重要一步。我们相信,UKidney有潜力为成千上万等待肾移植的患者带来希望。”联合治疗公司首席执行官Martine Rothblatt表示,公司计划在未来几年内逐步扩大试验规模,并期待UKidney能够成为终末期肾病患者的可行治疗选择。

异种肾移植走向临床成为可能

器官资源严重短缺是全球性难题。根据美国肾脏基金会的统计,美国有超过557000名患者因肾脏无法工作而接受透析治疗。2009年的一项研究显示,美国60岁以上被列入移植等待名单的肾移植患者中,有52%在等待移植的五年内死亡。

器官移植作为挽救器官衰竭终末期患者的唯一有效手段,以猪为供体的异种器官移植可能是解决这一难题的有效途径之一。去年3月16日,美国马萨诸塞州总医院的外科团队完成全球首例人接受经基因编辑的猪肾脏移植手术。接受猪肾移植的是一位62岁终末期肾衰竭患者。该移植手术获得了FDA的“同情医疗”许可。

移植的肾脏取自一头经过基因组编辑的小型猪,其中69个动物基因被修改,旨在避免捐赠器官的排斥反应,并降低器官接受者感染病毒的风险。

全球首例人类接受经基因编辑的猪肾脏移植手术的初步成功,燃起了



图片来源:视觉中国

研究人员对猪器官进行更大规模临床试验的希望。这样的试验可能会将“异种移植”带入临床。

陈忠华特别指出:“此次临床研究中特别强调了对‘动物源性传染病’的监测。因为该公司培育的UKidney猪肾只是针对有利于长期存活的10个基因进行了编辑,并没有采用基因编辑手段彻底灭活猪内源性逆转录病毒(PERVs)A和B。在免疫抑制方案的压制下,PERV-A和PERV-B是否会在人体内活跃起来并感染人体细胞?关于这方面的临床研究目前还是真空地带。从这个角度看,这次临床研究试图填补这项空白。”

卡波西样血管内皮瘤诊疗专家共识发布

本报讯 近日,由四川大学华西医院罕见病诊疗与研究中心/小儿外科教授吉毅团队联合上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科教授郑家伟,牵头撰写并制定的卡波西样血管内皮瘤(KHE)专家共识意见(以下简称共识)在《国际癌症杂志》上发表。

共识联合了28位脉管异常疾病领域专家和1位循证医学专家,为KHE的诊断、治疗及预后管理提供了系统性和规范化的意见。共识指出,KHE的诊断需综合考量临床表现、影像学及组织学特征;治疗方案则需根据病变的大小、部位及症状进行个性化设计,为全世界KHE患者的诊疗

和决策提供指导,促进规范化管理,改善患者结局。

KHE是一种罕见的血管肿瘤,多发于婴幼儿期,发病率约为0.07/10万。约40%~71%的KHE患者会出现Kasabach-Merritt现象(KMP),其症状是严重的血小板减少和消耗性凝血病。由于KHE的临床表现因部位和严

重程度而异,因此每例患者均需进行个体化检查和治疗。自2013年威斯康星医学院的Drolet教授团队首次发布关于KHE的专家共识以来,相关研究取得了显著进展,为KHE的诊断、治疗及预后管理提供了新的证据。(杨晨)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/ijc.35344>