



有了政策利好 基因治疗产业化还需迈过人才关

本报记者 陈瑜

上海市人民政府近日发布《上海市新一轮服务业扩大开放若干措施》，第6条明确提出：推进医疗科技领域的项目合作和取消外资准入限制，争取允许外商投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用。

这并非上海首次鼓励细胞治疗、干细胞治疗和基因检测等产品的开发。2018年7月，上海市人民政府明确要推动新型个性化生物治疗产品标准化规范化应用，打造免疫细胞治疗、干细胞治疗和基因检测产业集群；支持医疗机构开展基因检测服务，把临床需求确

切、成本效益高的基因检测项目纳入医保支付目录。

“从基因检测到基因诊断与治疗，说明伴随基因技术的发展，包括决策层面在内，对基因技术的认识越来越深入。”上海某生物公司首席执行官李怡平认为，允许外商投资人体干细胞、基因诊断与治疗技术开发和应用，会带来与之相关的人才、经验。从长远来讲，病人将最终受益，也将有利于整个国家生物技术蓬勃发展。

那么，基因治疗的原理是什么？与常规治疗方法相比有何不同？它是否预示着新医学革命的到来？

经历螺旋式发展后逐渐走出困境

何为基因治疗？李怡平解释，简单地说，是将外源性的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞，以纠正基因的缺陷，从而达到治疗疾病目的的生物医学技术。

与一般意义上的疾病治疗方法不同，基因治疗针对的是疾病的根源——异常突变的基因本身。

基因治疗的靶细胞主要分为两大类：体细胞和生殖细胞。生殖细胞的基因治疗涉及问题较多，技术也较复杂。如今开展的基因治疗仅限于体细胞。所谓体细胞基因治疗，是将正常基因转移到体细胞，使之表达基因产物，以达到治疗目的。这种方法的理想措施是将外源正常基因导入靶细胞内特定基因，用健康的基因精准替换异常的基因，使其发挥治疗作用。

基因治疗的概念最早可以追溯到1963年，经历了螺旋式发展过程，进入21世纪以来，开始逐渐走出困境。

李怡平告诉科技日报记者，在目前体细胞基因治疗中，最热门的是CAR-T细胞疗法。“这是全球近5年快速发展的技术之一，也是目前最前沿的生物科学技术。”

CAR-T细胞疗法，全称嵌合抗原受体T细胞免疫疗法。与传统的手术、放射、药物等经典肿瘤治疗手段相比，其特殊之处在于利用患者自身免疫系统治疗，而非利用外来药物攻

击癌细胞。

在CAR-T细胞疗法中，专业人员从患者血液内分离出部分T细胞后，通过基因技术等对T细胞实行改造，使其能够特异性识别肿瘤细胞抗原的CAR-T细胞，并将信号传入胞内激活T细胞，让T细胞扩增并靶向杀伤肿瘤细胞的作用。CAR-T细胞经体外扩增，再被回输到患者体内，实现精准打击。

“形象地说，是通过基因改造后，给T细胞装了个‘核弹头’，专门识别肿瘤细胞。”李怡平说，理论上，只要找到合适靶点，该疗法对大部分类型癌症都有效，并可对癌细胞的变化迅速作出反应。

2012年4月，美国女孩艾米丽(Emily)在经历急性淋巴细胞白血病两次复发后，命悬一线。但她的父母并没有放弃，找到了费城儿童医院，加入了诺华的一个I期临床试验项目(CTL019)，并成为第一个细胞免疫疗法治愈的白血病患者。

据媒体报道，为她治疗的宾夕法尼亚大学细胞免疫疗法中心主任卡尔·朱恩博士曾表示：“当时我们非常怀疑培养的T细胞能否对抗她体内的白血病癌细胞。”但治疗至今，艾米丽体内已经持续未检测到癌细胞了。

从绝望到希望，在接受了CAR-T细胞治疗之后，艾米丽重获新生，她的一家也成为明星。

需要更多拥有专业背景的转化人才

近几年，基因疗法越来越热，并被不少人认为给传统治疗手段无法触及的疾病提供了新选择。

自2016年以来，欧盟和美国药监部门已经批准了6款基因疗法产品，其中包括治疗B细胞淋巴瘤的两款CAR-T细胞疗法，和4款治疗严重单基因遗传病的基因疗法。如今，超过800种细胞和基因疗法项目处于临床开发阶段。

据美国临床试验数据库网站的数据显示，全球现有至少200个与CAR-T疗法相关的临床研究项目，其中不乏辉瑞、诺华、罗氏等全球知名制药公司的身影。相关咨询机构预计，2019年至2028年间市场规模将呈指数增长，复合年增长率为46.1%，未来的市场空间预计在350亿美元到1000亿美元之间。

与这种研发热度相对应的是，我国相关监管部门也出台各项政策鼓励和支持这类产品的开发。

“美国约有20个实验室在最前沿领域进行富有创造性的研发，在我国这样水平的实验室可能只有1—2个，大部分实验室开展的多是重复性研发。”李怡平认为，与国外相比，国内在实验室层面的探索性差异并不大，二者的最大差距体现在产业化。“产业化最重要的体现是结果能重复，这需要投入大量资源。国外经历了化学药物开发过程，愿意花大量的资金用于成果转化，开展毒性、动物实验、工艺开发等方面的验证。国外多是工业界懂细胞知识的转化人才，我国更多的是教授博士后在从事这项工作。”

现有税则影响生物医药研发用品进口

但CAR-T细胞治疗也并非完美，病人接受CAR-T细胞治疗面临一个巨大的临床风险——细胞因子风暴，也叫细胞因子释放综合征。临床表现是病人高烧不退，如果不控制好，极有可能救不过来。正因如此，CAR-T的最后关键一步是严密监护病人。

李怡平告诉记者，个性化疗法中，一个患者即为一个生产批次，目前公司虽然生产的批次号不算多，每月最多十几个患者的批次，却投入了三四百万美元做信息管理系统，这亦是商业化生产后的软件对接奠定基础。

“鲜有几个公司愿意这么投。”李怡平同时强调，“做药的要有敬畏心理，要有科学的态度。风险和获益应该有个考量和比较，不能只有受益没有风险，一定要掌握好度。创新有风险但如何把控好，这也体现了管理者的智慧。”

为包含基因治疗在内的整个生物医药产业营造优良的生态环境，上海市在创新措施

第24条提出：将探索建立生物医药企业研发用生物材料便捷通关常态工作机制，采用综合评估方式分类管理，制定研发用生物材料便捷通关措施，帮助企业解决研发用生物材料的涉证通关问题，提升生物材料的通关便利化水平。

对此，上海科创中心海关关长詹庆华说，上海海关已在多方面做好准备，并在张江跨境科创监管服务中心设立了全国首个促进科创中心建设的专门机构。但我国税则中没有将科创研发进口生物医药特殊物品与一般贸易进口生物医药特殊物品加以区分，影响生物医药研发企业研发用品的进口通关。他呼吁，国务院税则委员会应推进研发用品的简化归类，并借鉴国际先进做法，在确保国门生物安全的前提下，尽快形成协同创新机制，明确职责界限，优化前置审批，强化后续监管，进一步提升通关效能，共同打造优良的营商环境。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

唯一有效艾滋病疫苗 在泰国和南非测试成功



《科学·转化医学》
2019.9.18

在泰国开展的RV144疫苗试验是迄今为止唯一显示对艾滋病病毒有效感染的艾滋病疫苗。南非威特沃特斯兰德大学的格伦达·格雷等研究人员设计了HVTN 097试验，在南非测试与泰国进行的类似方案，那里有HIV-1 C亚型传播，C型HIV与疫苗抗原是异源的。他们仔细检查了先前在RV144试验中发现的免疫保护反应，发现这种疫苗在南非似乎更具免疫原性。CD4+ T细胞的反应在HVTN 097中更强、更常见，且保护性抗体应答的幅度大于RV144。他们的结果表明，RV144方案或其他类似方案可能也适用于其他艾滋病病毒流行地区。

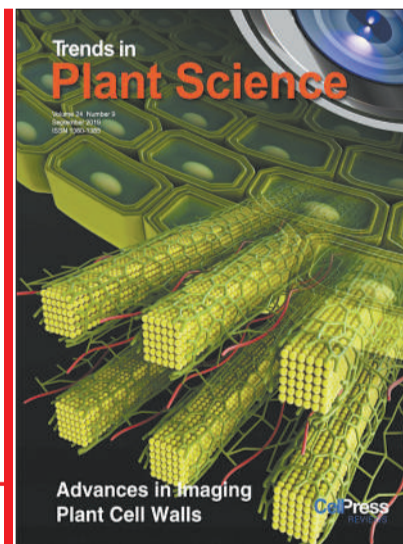
自转染核酸纳米结构 基因沉默新策略



《生物技术趋势》
2019.9

治疗性核酸的纳米结构显示出巨大的潜力，可以帮助临床医生使用基因特异性疗法实现个性化医疗。随着生物信息学方法运用于测序技术和核酸稳定化学方法的进步，合成核酸纳米材料领域取得了巨大进展。美国东北大学化学与化学生物学系张可(音译)等研究人员重点介绍了一种新的基因沉默策略，该策略在不使用传统的基于聚阳离子的转染试剂的情况下实现基因沉默，并讨论了如何对这些纳米结构进行化学调整，以导航生物系统，进而改善其循环时间和生物分布。

对植物细胞壁成像 掌握结构与功能信息



《植物科学趋势》
2019.9

对细胞壁结构的理解，为阐明细胞壁结构与细胞功能之间的关系提供了重要信息。此外，对细胞壁的检查有助于改善生物反应器中的生物分解。近几十年来，成像技术被广泛应用于揭示细胞壁的结构组织和化学成分，但对细胞壁的天然成分和结构的详细成像仍然具有挑战性。北京林业大学生物科学与技术学院赵媛媛(音译)等研究人员回顾了细胞壁成像技术的进展，重点梳理了几种先进的、无标记细胞壁成像技术及其在植物细胞壁生物学功能研究中的潜在应用。

(本版图片除标注外来源于网络)

豆腐、菠菜、冰块…… 这些食材竟可在人造器官中充当组织支架

生物前沿

本报记者 张佳星

豆腐、菠菜、冰块……这些素食界的中流砥柱，摇身一变将成为器官移植的中坚力量。

《生物技术趋势》杂志近日发表了一篇美国马萨诸塞州洛厄尔大学研究人员的学术评论，探讨将鸡蛋壳、豆腐、菠菜等日常材料用作组织支架的可行性。“这些选自天然的传统材料似乎功能更强、更可持续，成本也更低。”论文作者美国马萨诸塞州洛厄尔大学副教授古尔登认为，天然材料将适用于生物医学研究的许多领域。

据权威数据统计，我国2017年实施器官移植手术超过1.6万例，2018年上半年实施近万例，同比增长18%。尽管自愿捐献目前仍是我国器官移植的唯一合法来源，随着移植技术的成熟与进步，对移植与修复器官的需求仍在不断增长，而组织工程技术希望通过人工合成的方法成为有益补充。因而，组织支架可及性的大幅提升很有可能为器官移植解决“瓶颈性”难题。

为移植的功能细胞搭个“家”

对于一个组织工程的器官来说，除了发挥

生命功能的种子细胞是核心之外，生物材料也是非常重要的组成部分。

“单一细胞移植不易成活，也不‘合群’。”天津医科大学教授顾汉卿等在总结组织工程技术的产业化现状时介绍，必须为组织工程化的构建提供细胞载体与组织结构支架，因此需要生物材料。通俗地说，生物材料是要为移植的功能细胞搭个“家”，连“家”一起搬过去，让外来的细胞有个支撑和依靠，进而成活下来。

“组织支架及其材料是影响组织构建最为关键的因素之一。”顾汉卿介绍，生物材料为种子细胞提供了适合其生长、基质合成及发挥其他功能的生物学空间，克服了细胞单独移植中细胞不易成活、基质合成能力低下等缺点。常用于组织工程的生物材料，按来源可分为天然材料和合成材料；按其化学成分可分为高分子材料、生物陶瓷和生物复合材料。

由于要植入体内，甚至是人体内的核心部位，因此对于组织工程生物材料的选择，有很多苛刻的要求，如可降解、良好的生物相容性、低免疫原性以及一定的空间结构、孔隙率、降解速率等特性。

支架材料表面的化学和物理性能对种子细胞或生长因子会造成一定的影响，也会影响种子细胞的黏附和增殖，还可能影响种子细胞或生

长因子的功能。例如，胶原是一种常用的支架材料，但由于目前采用的异种胶原，存在一定的免疫反应问题，对种子细胞可能有一定的影响。

随着人们能够在细胞分子水平上模仿大自然的“鬼斧神工”，第三代组织工程生物材料将生物活性材料与可降解材料这两个独立的概念结合起来，通过在可降解材料上进行分子修饰，诱导细胞增殖、分化，甚至与细胞外基质的合成与组装，启动机体的再生系统。

在菠菜骨骼上长出心脏组织

当主流的创新思路着力于分子水平的“合成”“再造”和苦苦寻找时，另一部分研究人员反其道而行，从触手可及的日常材料中寻求功能更强、更可持续、成本更低的材料。

“最近的一些组织工程技术相对比较昂贵，其中一些可能需要长时间和繁琐的优化程序来生成这些三维支架。”古尔登说，转向自然的思路，很可能达到成本效益高、可持续发展的目的。

据报道，受菠菜密集的静脉网络类似于人类心脏的血管网络这一点启发，美国伍斯特理工学院的研究人员通过清洗植物细胞并留下植物壁基质，尝试在菠菜骨骼上生长心脏组织。

各种其他的天然材料也在研究之中：豆腐

被用作富含蛋白质的支架，通过促进细胞黏附来帮助伤口愈合；加入富含钙的蛋壳来加强支架材料可以促进骨愈合和神经组织再生；一些研究从折纸术中获得了构建三维纸支架生长骨组织的灵感。

古尔登相信，直到现在蛋壳的医疗潜力仍未被开发，他和同事利用一种新的介质，可利用蛋壳生长新的骨组织，帮助骨骼创伤后再生。目前他们已经在老鼠身上进行实验，将来很可能用于治疗骨折等各类骨损伤人群。科学家会在受损的骨组织部位移植新的组织，这种新材料能够加快骨移植的愈合。

古尔登说，将骨细胞凝胶混合物植入大鼠后发现相容性良好，从接受移植的人身上收集骨细胞匹配后可用于人类骨折的治疗。全球每年扔掉的数百万吨蛋壳垃圾，将获得另一种利用途径。

目前，科学家对回溯自然的生物材料的研究感到乐观，大大降低成本是这些自然衍生品不可替代的优势。不仅为器官来源“解渴”，而且大大降低临床使用价格，将使得器官移植的广泛应用成为可能。但“田园风”的组织再造距离真正的临床试验还有一段距离，在此之前，还有确定标准方案、验证生物材料疗效、患者安全性等很长的路要走。