

视觉中国供图

红细胞数量多、无细胞核,没有遗传物质,加载药物后不会出现畸变,在体内“长跑”4个月后会再在肝脾中被清除,从而在罕见病和癌症治疗中表现出巨大潜力。

只需抽取一管血 红细胞疗法有望治好这些疑难病

洪云飞 本报记者 江耘

日前,美国某生物科技公司宣布,公司将开展红细胞疗法治疗癌症和自身免疫性疾病的临床试验,并再次吸纳近1亿美元的融资。该公司曾于2018年凭借红细胞治疗技术融资

数亿美元,当时启动开展的是利用该技术治疗罕见病的临床试验。

近两年,红细胞治疗技术脱颖而出,屡屡成为融资领域的新贵。围绕红细胞治疗技术的特点优势,研究现状以及未来的产业前景等,科技日报记者采访了相关专家。

无核不突变,是理想的载药工具

两面凹陷的圆盘,就像一颗颗红色软糖——这是人们看到红细胞显微图像后对它的直观印象。

红细胞数量约占人类机体细胞总量的25%,主要功能是运输氧气和二氧化碳,人体里每秒会产生200万—300万个新的红细胞。由于红细胞没有细胞核,无法进行复制,一旦产生,会在人体内存活120天左右后死亡。

据了解,细胞治疗技术是指利用具有特定功能的细胞,采用生物工程方法提取并通过体外扩增、特殊培养等处理后,使这些细胞具有增强免疫、杀死病原体和肿瘤细胞、促进组织器官再生和机体康复等治疗功效,从而达到治疗疾病的目的,是当前生命科学领域颇具潜力的疾病治疗手段之一。

“作为细胞治疗技术的一个分支,嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T疗法)近年来在治疗血液肿瘤方面发展迅速。”浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科主任吴华香在接

已探索多年,临床研究开始发力

“早在上世纪70年代,就有学者提出把红细胞作为一种药物载体的设想,当时由于技术条件的限制,未能实现最后的临床应用。”西湖大学生命科学学院高晓飞博士告诉记者,过去

受采访时表示,这一疗法是将病人自身免疫系统的T细胞提取出来,经过体外培养和改造,装备上特殊分子,使它们能识别并攻击特定的癌细胞。“红细胞治疗也是细胞治疗技术的一个分支。”

“红细胞数量多、无细胞核,没有遗传物质,即不会遗传突变,加载药物后不会出现畸变,在体内‘长跑’4个月后会再在肝脾中被清除。”吴华香表示,CAR-T疗法治疗癌症的方式犹如追踪导弹,将T细胞集中起来迅猛打击癌细胞,而红细胞治疗技术却相对温和,有着“循序渐进”的特点。

浙江大学流体工程研究所李学进研究员介绍说,由于红细胞是机体自身的组成部分,具有其他药物载体无法比拟的生物相容性,同时,用患者自身红细胞制备药物载体能使机体免疫排斥反应降至最低。红细胞作为药物载体有独特的优越性,有望成为多种抗肿瘤药物、抗病毒药物、代谢酶及疫苗等的潜在载体。

40多年来,红细胞已经被探索用于许多药物的递送,从体外模型、小动物模型、灵长类动物模型以及人体临床等研究中得到了验证。

记者查阅资料发现,红细胞被探索用于药

物递送的研究,经过数十年发展积淀,已形成了将分离后的红细胞膜包被在载药纳米颗粒外层、构建仿生纳米载药系统、利用红细胞制备细胞外囊泡包载药物、利用完整的红细胞直接负载药物等几类主要方向。然而实际应用情况不甚理想,直至近年来一批国内外生物科技公司凭借红细胞技术异军突起后,才迎来发展的小高峰。

据了解,完整的红细胞直接负载药物可分为内部封装和外部连接两个细分领域,两者分别有增加红细胞的脆弱程度、影响红细胞与巨噬细胞相互作用的副作用,均会导致红细胞寿命缩短,减少负载药物的作用时间。

值得欣喜的是,随着干细胞、基因编辑等技术愈发成熟,以干细胞作为来源的工程化红细胞技术加快发展。现有的红细胞治疗平台,已实现从人体抽血并提取其中的造

血干细胞予以改造,加载药物后,再将其培养成红细胞输入体内,开展有针对性的治疗工作。

“国内外对红细胞治疗技术的研究分别进入了不同的试验阶段,比如意大利EryDel公司成功将地塞米松磷酸钠装载到红细胞内,可治疗共济失调毛细血管扩张症,此产品已进入临床Ⅲ期试验。”高晓飞介绍道,不同于“改造成熟的红细胞”,美国新型生物技术公司鲁比乌斯治疗公司(Rubius Therapeutics)则开发了一套通过诱导骨髓中造血干细胞体外分化,得到成熟红细胞的技术。研发人员可利用该平台,辅以基因编辑技术,使这些红细胞能表达多种关键的蛋白质。该公司用红细胞能替代缺失的酶,最终有望治疗癌症和罕见病。在我国,多家生物科技公司也已开展相关临床研究。

急患者所需,适合治疗罕见病和代谢病

为什么治疗某些疾病需要红细胞作为载药系统?这听起来非常复杂,其实是需求使然,因为这些疾病的治疗药物既不能口服也不能注射,或是这两种方式效果不佳,科研人员因此将目光投向红细胞治疗领域,以求有所突破。

吴华香解释道,当前,很多罕见病的致病机理已被破解,治疗手段上却有诸多局限。比如用于治疗缺乏类酶类药物的酶,酶是活细胞产生的一类具有催化作用的有机物,大多数的酶是蛋白质,少数的酶是RNA。蛋白质易被消化,因此口服无效,注射异体蛋白又容易产生排斥反应。依托红细胞量多、具备生物相容性等特性将酶类药物载入患者体内,很适合作为罕见病等疾病的治疗。

例如,属于罕见病的苯丙酮尿症,在中国大约有12万—15万患者。这种疾病是因为人体肝脏中的苯丙氨酸羟化酶减少或功能缺陷,导致食物含有的苯丙氨酸无法转化成酪

氨酸,食物里的氨基酸、有害的代谢中间产物在血管内积累,就会伤害到神经系统,最终导致智力下降甚至发育停止。这类患者极度依赖食——从婴儿时期开始,只能吃低苯丙氨酸或者不含苯丙氨酸的特殊食物。

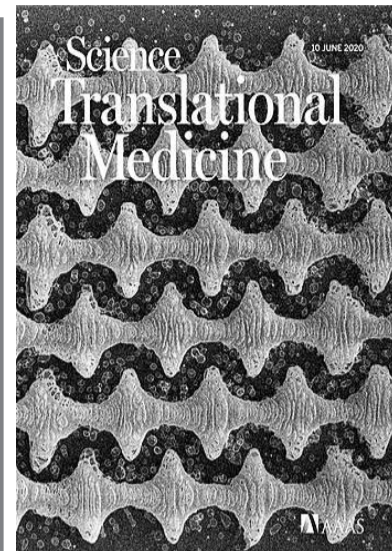
再比如,血友病患者因体内凝血因子出了问题,所以关节、肌肉、皮下,甚至内脏经常出血,如果没有接受足量的药物治疗,会出现肌肉萎缩、运动功能障碍,甚至终生致残。高晓飞说:“和苯丙酮尿症一样,理论上讲,把凝血因子转入红细胞内,对血友病患者的治疗可以更加安全、持久、有效。”

“未来,随着红细胞治疗技术的成熟完善,它对于某些罕见病和代谢性疾病的治疗,将带来革命性变化。”吴华香表示,红细胞疗法是传统口服药与注射药物的有效替代疗法,但就具体病症的治疗效果,还需开展更多的科学研究和临床试验加以完善。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

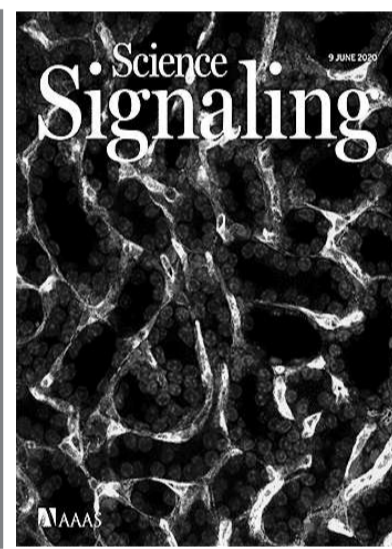
新型纳米化芯片问世 可用于癌症液体活检



《科学·转化医学》
2020.6.10

血液或其他生物流体的液体活组织检查已显示出用于癌症检测和监测治疗效果的前景。美国堪萨斯大学的张鹏(音译)等研究人员,使用胶体喷墨打印技术制备出纳米化的聚二甲基硅氧烷/玻璃微流控芯片,用于分析血浆中的细胞外囊泡(EVs)。芯片捕获了表达不同表面标记物的细胞外囊泡,并测量细胞外囊泡结合基质金属蛋白酶14(MMP14)的表达和活性。使用该芯片对小鼠模型和人体试验分析发现,在乳腺癌的不同发展阶段,细胞外囊泡结合基质金属蛋白酶14的表达和活性存在差异。这种芯片为描述细胞外囊泡提供了一个有用的平台,对无创癌症诊断和监测具有重要意义。

一种细胞转分化程序 可触发肾纤维化病变



《科学·信号》
2020.6.9

内皮间充质转化(EndMT)是一种细胞转分化程序,即内皮细胞在促纤维化刺激下,失去其部分内皮细胞的特性并获得间充质样特征。美国德克萨斯大学的萨拉·洛维萨等研究人员发现,肾脏中的内皮间充质转化可触发组织和代谢改变,最终导致肾纤维化。研究表明,肾损伤可激活调控内皮间充质转化的转录因子Twist和Snail,导致血管破裂。随之而来的组织缺氧又能触发肾小管上皮细胞中Myc基因诱导的代谢转变为糖酵解,最终导致肾纤维化和肾功能受损。该研究有助于未来开发出治疗肾纤维化的药物。

阻止胚胎干细胞“脱单”,科学家找到关键基因

新方法可扩大其遗传学研究应用范围

陈曦 通讯员 吴军辉

单倍体胚胎干细胞的建立为遗传筛选研究、制备基因编辑动物模型提供了新的手段,是极具价值的遗传学研究工具。然而,其在日常培养和分化过程中,常常会发生二倍化现象,严重影响其发挥“基因筛选利器”的功能。如何抑制二倍化,高效获得单倍体胚胎干细胞成为干细胞研究界的重要课题。

日前,南开大学药物化学生物学国家重点实验室师颖课题组发现,通过基因调控,抑制细胞凋亡可以减少小鼠单倍体胚胎干细胞在日常

培养和分化过程中的二倍化现象。这一发现为获取各种单倍体分化细胞提供了一种快速有效的策略,扩大了单倍体细胞用于各个谱系遗传学筛选的研究范围。相关研究论文已在线发表于国际学术期刊《干细胞报道》。

单倍体更有利于探索新基因的未知功能

据介绍,真核生物的遗传信息一半来自父本,一半来自母本。因此,在自然情况下,细胞中具有两套染色体(即二倍体细胞),这也是哺乳动物传递遗传信息的方式,并通过减数分裂

来抵御环境变迁,保障物种繁衍。但是,对于遗传学研究,尤其是隐性遗传基因功能的探索,二倍体细胞往往由于存在等位基因而受限。

“两套染色体相当于‘双保险’,如果对其中的一个基因进行调控,由于存在对应的等位基因‘备份’,使得被改变的基因不能立刻突显功能。而只有一套染色体的单倍体细胞,没有基因‘备份’,我们对任意基因的更改,都会直接带来表型的改变。这对于我们探索生命现象、破解基因密码十分有利。”师颖说,这也是单倍体细胞被称为“基因筛选利器”的主要原因。近10年来,其课题组研发出小鼠、大鼠、猴、人等多个物种的单倍体干细胞,引起了遗传学筛选和药物靶点分析等领域的广泛关注,相关成果均发表在国际顶级学术期刊上。

由于具有纯合子表型和干细胞多分化潜能等特征,单倍体干细胞可以快速地应用于探索新发现基因的未知功能。然而,这一类人造纯合子的工具细胞,在日常培养或分化路径中,倾向于自发二倍化,进而丧失了单倍体基因组的优势。因此需要依靠费时而复杂的分选方式去周期性富集单倍体细胞,从而大大限制了单倍体干细胞在多个领域的应用。

“探究单倍体干细胞的二倍化机制,从根本上有效地维持单倍体干细胞的单倍性,对于推广此类遗传学筛选研究的工具细胞具有深远的意义。”师颖说。

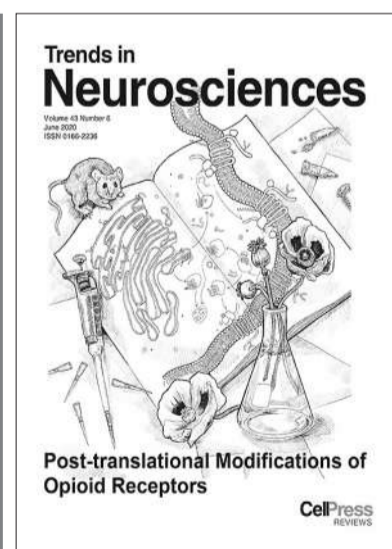
转录组测序发现维持单倍性的调控基因

师颖课题组研究发现,敲除基因组中的p53基因可以稳定维持小鼠单倍体胚胎干细胞的单倍性。他们发现,p53敲除的小鼠单倍体干细胞在进行体外分化时,可获得单倍体纯度极高的拟胚体、上胚层干细胞样细胞和神经干细胞样细胞。而体内分化实验证明,p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞可以通过嵌合体实验进入到第6.5天、第8.5天和第10.5天的胚胎组织后,仍然保持了很高的单倍体比例。另外,在畸胎瘤体内分化实验中也能检测到单倍体的体细胞。

为了探究p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞稳定维持单倍性的原因,研究人员通过转录组测序分析发现,p53敲除的小鼠单倍体胚胎干细胞中,凋亡基因的表达量出现了明显下调,而p53相关的其他信号通路的基因表达水平却没有明显差异。后续结果表明,凋亡基因p73的缺失也可以有效维持小鼠单倍体胚胎干细胞的单倍性。

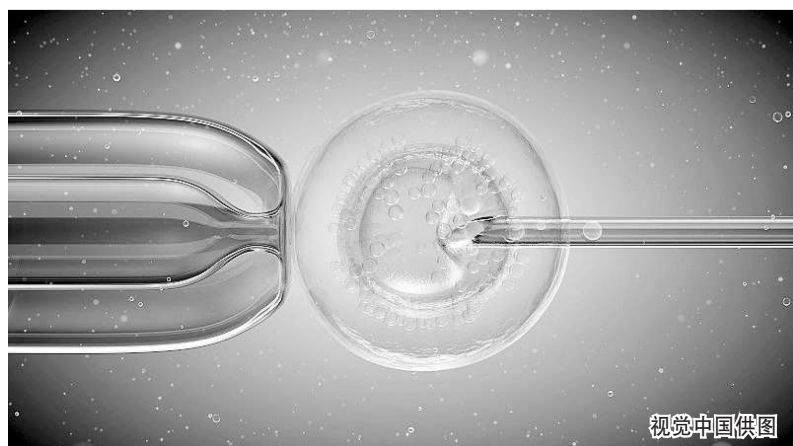
“我们的研究证明了p53敲除主要通过抑制细胞凋亡来维持小鼠单倍体胚胎干细胞在日常传代培养和体内外分化过程中的单倍性。这不仅有助于快速高效获取各种单倍体分化细胞,也扩大了用单倍体细胞进行遗传学筛选的谱系范围。”师颖说。

阿片受体翻译后修饰 有助理解滥用药物成瘾



《神经科学趋势》
2020.6

翻译后修饰(PTMs)是信号转导中的关键事件,因为它们通过调节蛋白的丰度或活性来影响蛋白功能。翻译后修饰涉及官能团与特定氨基酸的共价结合,可作为信号转导途径的调节因子,通常具有可逆性。G蛋白偶联受体(GPCRs)是发生多种翻译后修饰的主要信号蛋白。美国西奈山伊坎医学院的玛丽安娜·莱莫斯·杜阿尔特等研究人员,重点介绍了阿片受体这一G蛋白偶联受体A家族成员的最新进展,强调了翻译后修饰在这些受体的功能调节中的重要性。由于阿片受体活性在吗啡和其他滥用药物的耐受性和成瘾发展中起着核心作用,理解调节受体活性的分子机制具有重要意义。



视觉中国供图