



视觉中国供图

发展生物治疗转化医学 成果从实验室到病床旁时间缩短近半

关注转化医学发展①

李迪 陈科

7月18日,转化医学国家重大科技基础设施(四川)临床研究中心——华西医院转化医学综合楼正式启动,这是我国首个生物治疗转化医学国家重大科技基础设施。

转化医学国家重大科技基础设施是我国“十二五”期间布局的16项重大科技基础设施之一,依

托上海交通大学(瑞金医院)、北京协和医院、中国人民解放军总医院、空军军医大学和四川大学(华西医院),分为建设内容和研究方向各有侧重的5个国家转化医学国家科技基础设施。

无论是作为基因组学和生物信息学革命的产物,还是作为促进并实现学科间有机转化的新模式,转化医学无疑都对医学科技创新具有重要作用。

目前的国内外转化医学发展现状如何?该设施的建立又会对我国生物治疗产生哪些影响?

实验室的研究成果要为临床实践服务

“转化医学是在全球范围内,医学及生命科学学科迅猛发展,但同时基础研究与应用逐渐脱节的背景下提出的概念。”四川大学华西医院科技部部长李园介绍说,在过去的100多年里,医学基础研究取得了辉煌成就,包括人类基因组计划、分子生物学等新兴学科的诞生及研究突破;另一方面,临床实践中不断涌现的治疗方法提高了人类平均寿命,降低了疾病病死率。

即便如此,现代医学仍面临严峻的挑战:能够治愈疾病数量占疾病总数的比例仍然很小;很多疾病包括癌症缺乏早期诊断方法;医学新技术、新药物的研发存在诸多瓶颈。

“基础研究和临床实践在各自发展,但并未形成合力以解决更多的临床问题。很多基础研究成果仅仅止步于发表论文,研究成果难以转化为临床应用。基于这些背景和问题,转化医学的概念

应运而生。”李园说,实验室研究成果为解决临床问题服务,同时,临床实践中的问题又为基础研究提供了新的研究方向,形成了一个从实验室到临床,再由临床去引导研究的双向循环,这就是转化医学。

李园表示,转化医学的提出与实践,不是以单一的学科或技术而存在,而是为打破临床与基础学科间的屏障,以桥梁式链接学科,促成并实现学科间有机转化的新的模式。

据介绍,此次启动的转化医学国家重大科技基础设施(四川)临床研究中心基地内,就有一个临床研究中心,其主要针对健康志愿者和受试者,开展基于人体的试验研究。“基础研究的成果,经过临床前动物实验,在这里继续完成人体临床试验研究,进一步形成能够应用于临床的产品,造福患者,这就是一个非常典型的转化医学的路径和模式。”李园说。

打造完整生物治疗转化“技术链”

在国内医学界共同努力下,国内转化医学研究发展迅速,逐步积累了具有自身特色的转化医学实践经验。转化医学国家重大科技基础设施的立项建设正是在此背景下,国家层面战略布局的重要体现。

目前国家发改委布局的近60个国家重大科技基础设施中,以医学研究为核心的仅有5家。其中,此次启用的转化医学国家重大科技基础设施(四川)临床研究中心基地发挥四川大学和华西医院的多学科交叉和融合的优势,聚焦系统综合集成、多学科整合攻关、规模制备、高通量研发4个关键科学与工程技术问题,涵盖了从生物治疗基础

研究到临床治疗转化应用研究的各环节,形成了从基础到临床、上下游结合的完整的生物治疗转化“技术链”。

李园认为,不同于以单一装备或功能集成为主的理工科大设施,转化医学大设施覆盖了基础医学和临床医学两个一级学科。依托单位对于转化医学研究的前瞻布局,转化链上各环节的管理创新和政策支持,对转化研究成果产出及目标达成至关重要。

以四川大学华西医院为例,从20世纪80年代,该院就开始建立基础研究实验室,同时引进具有研究背景的临床医学人才,开启了国内较早的



华西医院转化医学综合楼投入运行后,将显著提升我国转化医学研究的自主创新能力,将生物治疗成果从基础研究到临床应用的时间缩短30%—50%。

李为民

四川大学华西医院院长

“医院科研”模式。

“医院在进行人才引进的同时,会关注该人才的研究方向能否与解决临床问题相联系,引导他们在做医学研究时,主动去跟临床医生讨论,让研究工作与临床问题相结合。”李园说,对于有转化潜力的基础研究,医院的成果转化部、科技部等会提前介入,帮助这类科技成果去往下游进行临床验证和转化。

也正是基于这一模式的探索及实践,进入21

世纪后,四川大学华西医院的高质量科研成果不断产出,先后建成国家重点实验室、国家协同创新中心、新药安全性评价中心等多个国家级基础研究平台。

李园介绍,伴随着医院发展及规模的扩大,“医院科研”模式中的研究积累和人才培养,同步推动了临床研究的发展,为后期转化医学国家重大科技基础设施、国家临床研究中心等国家

临床试验研究平台可“一站式”拎包入住

“此次华西医院转化医学综合楼投入运行后,将显著提升我国转化医学研究的自主创新能力,将生物治疗成果从基础研究到临床应用的时间缩短30%—50%。”四川大学华西医院院长李为民表示。

关于缩短生物治疗成果从基础研究到临床应用的时间,李园说,以华西医院转化医学综合楼内的“一站式”拎包入住的创新型临床试验研究平台——国家药物临床试验机构(临床研究中心)为例,通过该平台,临床试验的主要实施环节可以“一站式”在转化医学大楼完成,加速临床试验项目的实施,从而缩短临床试验的时间以及流程。

据李园介绍,一个标准的药物临床试验分为四期,一期临床试验需要纳入健康志愿者,通过药物剂量爬坡来评价药物在人体的安全性;随后对符合试验条件的患者(受试者)开展二期、三期临床试验,进一步评价药物的安全性及有效性;四期就是药物上市后的评价,参与评价的试验患者数量就会更多。

因此,理想的临床试验研究平台,应该是既有丰富的管理及实践经验,也有丰富、集中的患者资

源;既有先进的仪器设备,也有专业的研究团队。对此,国家药物临床试验机构就能够满足要求,即使是对于罕见病及具有特殊检测评价要求的临床试验项目,也能依托其开展。

作为全功能集成、全方位开放共享,“一站式”拎包入住的创新型临床试验研究平台,国家药物临床试验机构除了面对依托单位以外,还面向高校、科研院所、企业、医院等机构,实现向全社会开放,承担重大科技基础设施的社会职责。

“该平台以临床转化验证为核心,把转化医学链条中的多个环节有机连接,高效推进,将极大缩短生物治疗成果从基础研究到临床应用的时间,也将对我国生物治疗领域产生重要影响。”李园说。

李为民表示,未来5—10年内,生物治疗转化医学国家重大科技基础设施将支撑50—100个自主创新研发的候选生物治疗产品实现转化;将显著增强我国生物治疗在国际上的竞争力和影响力,推动我国重大疾病生物治疗产业的跨越式发展,为保障我国人民生命健康和国家生物医药高水平人才培养作出重要贡献。

中国“数字人”:打造人体“活地图”

本报记者 王延斌

近日,山东省工业和信息化厅公布2021年山东创新工业产品名单,山东数字人科技股份有限公司(以下简称数字人公司)研发的“数字人解剖/临床手术规划系统”榜上有名。

所谓“数字人”,是指将人体的组织形态结构、物理功能、生理功能实现数字化,相当于人体的“活地图”。

“数字人”技术打破国外垄断

科技日报记者了解到,长期以来,广泛应用于教学和临床的数字人体技术被国外垄断。如今,“数字人解剖/临床手术规划系统”改写了历史。

“数字人解剖/临床手术规划系统”由“临床数字人解剖系统”“数字化临床病例系统”“医学影像三维重建与手术规划系统”等模块组成,将临床医学、手术规划和数字解剖系统融为一体,通过数字展示形式和触控互动方式,为临床医生、医学规培生和医学生提供完整充实的学习参考资料。

在数字人公司,技术人员展示了中国最先进的高清“数字人”解剖教学系统——临床数字人解剖系统,用手轻轻一划屏幕,就可以得到清晰、逼真、任意角度的人体横断面组织结构,每个人体的“小零件”都可以拆分组合,复杂的神经网络、血脉网络变得非常清晰。

数字人公司营销总监李泽向记者介绍:“这一代的高清‘数字人’项目,我们的采集精度达到了12亿像素。相当于以我们人体的每0.1毫米为一层进行层层采集,即1毫米采集10层人体横断面的数据。对于一个身高1.7米的人来说,就需要采集17000层,且每一层数据量都十分庞大。”

实现了现实与虚拟的对比结合

对于“数字人解剖系统”,外界并不陌生。

两年前,在教育部的“六卓越一拔尖”计划2.0启动大会上,由山东大学、陆军军医大学和数字人公司联合完成的“数字人解剖系统”作为新医科建设成果在大会现场展出。

据中国解剖学会副理事长、山东大学数字人研究院院长刘树伟教授介绍,这套中国“数字人解

“数字人解剖/临床病例手术规划系统”由三大模块组成,将临床医学、手术规划和数字解剖系统融为一体,通过数字展示形式和触控互动方式,为临床医生、医学规培生和医学生提供完整充实的学习参考资料。

剖系统”是以真实中国人断层影像数据为依据研发而成,分为系统解剖学、局部解剖学、断层解剖学、解剖学微课和自主学习5个模块,实现了现实与虚拟的对比结合,可对人体9大系统5000多个解剖结构进行断层和三维观察,极大地方便了

教师进行数字化授课和学生课前、课中、课后自主学习,引领了人体解剖学教学改革乃至医学教育信息化的发展方向。

在进行人体解剖结构教学的时候,通过高清“数字人”可以进行虚拟的解剖学习、虚拟手术训练,这样可以更加精准地去培训临床的医生。

据介绍,中国在2001年立项“数字人”项目,中国科学院联合众多国内顶尖医学院校共同进行了技术攻关。数字人公司在2008年加入研发团队,承担中国“数字人”的三维重建,于2015年开发出中国“数字人解剖系统”,打破国外“数字人”技术垄断。产品一经面世,就在全国400多家医学院校和医师培训中心得到应用。

记者了解到,在打破了国外垄断之后,中国“数字人解剖系统”开始走向国际市场,今年将在北美、中欧、东亚等区域实现布局。

面对未来,数字人公司创始人徐以发表示,将继续按照数据创新加技术创新的双驱动模式,建立一套涉及正常人与各种疾病,涵盖成人、儿童、胚胎,以及包括解剖结构和影响因素的人体大数据库,真正地实现“数字人”的可视化、物理化、生物化和智能化。

医线传真

新型融合蛋白 能有效激发抗肿瘤免疫

科技日报讯(记者张强)免疫治疗已成为肿瘤治疗不可或缺的一部分。记者8月23日从海军军医大学获悉,该校胡适副教授和温州医科大学沈贤教授联合课题组设计的一种新型肿瘤免疫治疗靶向重组融合蛋白候选药物,能有效激活人体的抗肿瘤免疫。近日,肿瘤免疫学顶级期刊《肿瘤免疫研究》杂志在线发表了这一研究成果。

据了解,以PD-1抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂类药物是目前治疗恶性肿瘤的新希望,但在临床实践中,免疫检查点抑制剂药物总体反应率较低,患者也容易产生耐药性。TIGIT是一种具有特殊结构域的T细胞免疫受体,是目前肿瘤免疫学领域内炙手可热的免疫检查点靶点。先前的研究显示,TIGIT靶点具有克服免疫检查点药物耐药的潜力。

胡适介绍,他所带领的课题组于2019年在《临床免疫学》杂志上报告了利用TIGIT蛋白胞外结构域和人免疫球蛋白Fc结构域可以进一步制备TIGIT-Fc免疫融合蛋白,2021年初又在《免疫学前沿》杂志上报告发现该融合蛋白可以模拟天然免疫耐受状态。持续研究攻关过程中,联合课题组在一次肿瘤模型实验中意外发现TIGIT-Fc具有强效的肿瘤免疫激活作用。随后,课题组对TIGIT-Fc在肿瘤免疫状态下的生物学活性进行了系统评价,结果显示TIGIT-Fc具有一系列提高实验动物对肿瘤细胞的免疫抵抗力的功能,如激活肿瘤组织内“休眠”的免疫细胞、改善肿瘤组织环境缺氧等。这些结果提示了该融合蛋白是一种潜在的抗肿瘤免疫候选药物。

《肿瘤免疫研究》杂志副主编、免疫学研究员阿德里安·贝纳维德评论,该研究的重要意义在于阐明了TIGIT-Fc在肿瘤免疫重编程中的作用,提示TIGIT-Fc单独治疗或与其他免疫检查点抑制剂联合治疗是一种有希望的抗癌治疗策略。

超97%的人对癌症易感 但坚持健康生活方式可降低风险

◎本报记者 金凤 通讯员 姜海婷

在肺癌、胃癌、肝癌、乳腺癌、前列腺癌等20种癌症中,超过97%的人至少对一种癌症易感,并且中高遗传风险且生活方式不健康的人群罹患癌症的风险明显增加。

近日,中国工程院院士沈洪兵、南京医科大学公共卫生学院全球健康中心流行病学系研究团队领衔我国多所高校开展的这项研究,发表于美国癌症研究学会旗下的《癌症研究》杂志。研究者构建了20种癌症位点的多基因风险评分(PRS),并采用英国生物样本库的442501人的生物样本信息,前瞻性评估了整体癌症的多基因风险评分(CPRS)与癌症发病风险的关系。

癌症是全球最主要死因,其发生是遗传与环境因素共同作用的结果。“以往的基因研究已经发现了一些可影响癌症风险的发生特定变化的基因位点或DNA区域,基于此可以对个人癌症风险进行个性化评估。然而,既往研究多聚焦于单个癌症,如何构建综合预测癌症总体遗传风险的指标尚不清楚。”论文的共同第一作者、南京医科大学公共卫生学院全球健康中心流行病学系副教授朱猛告诉科技日报记者。

朱猛表示,既往研究表明,超过40%的癌症病例和死亡可归因于不健康的生活方式,高遗传风险的个体可通过采用健康生活方式降低乳腺癌、胃癌及结肠癌等肿瘤的发病风险。但目前尚不清楚保持健康生活方式,对于降低癌症整体风险是否有效。

“基于此,团队利用全基因组关联研究数据结果,构建了20种癌症位点的PRS,以英国生物样本库的癌症的发病率作为权重,分性别别建立了男性与女性的CPRS。在此基础上,采用英国生物样本库的生物信息,计算了每个个体的CPRS,最终评估CPRS与癌症发病风险的关系。”朱猛说。

在研究中,课题组将受试者的“吸烟、饮酒、身体质量指数(BMI)、体力活动与饮食习惯因素”构成了健康生活方式的评分体系,以评价健康生活方式在不同遗传风险人群中对癌症的保护效果。

“我们将健康生活方式定义为不吸烟或戒烟30年以上;不饮酒;正常体形的BMI值为18.5—30;每周至少75分钟剧烈运动或150分钟中等强度运动或等量组合;多吃水果、蔬菜、全谷物、鱼,少吃红肉、加工肉类。”朱猛说。

研究发现,20种癌症的PRS之间相互独立,且几乎都与特定部位癌症发生风险相关,超过97%的个体至少对一种癌症易感,“这意味着几乎每个人都易患至少一种类型的癌症。”朱猛解读。

其中,与低遗传风险的受试者相比,具有中度或高度遗传风险的男性的总体癌症风险分别增加27%和91%,而女性则分别增加21%和62%。

进一步的研究显示,遗传和生活方式因素对总体癌症风险的有联合影响。朱猛介绍,与低遗传风险且保持健康生活方式的人群相比,男性中高遗传风险且采用不健康生活方式人群罹患癌症的风险增加了1.99倍,女性中则增加了1.38倍。

在CPRS所识别的高遗传风险人群中,若采取健康的生活方式,男性的标准化5年癌症发病率从7.23%降低到5.51%,女性则从5.77%降低到3.69%。

“研究构建了可量化整体癌症遗传风险的指标CPRS,证明几乎人人都是患癌高风险人群,而健康的生活方式可以降低整体患癌风险。”朱猛认为,改善饮食模式、保持运动以及控制烟草、酒精消费,对降低总人群的癌症风险至关重要。