

·科技纵横捭阖·

干细胞商业化成功的背后故事

膜缘干细胞的缺乏使角膜上皮失去再生和修复能力,引起角膜结膜上皮化、新生血管长入、慢性炎症、反复上皮缺损、基质瘢痕化以及角膜自溶和溃疡,若不进行治疗,该病最终可导致失明。今年大年初一,是再生医学具有历史意义的时刻,也是这种眼病患者的福音——欧盟委员会批准Holoclar可有条件用于因理化因素眼部灼伤致中重度角膜缘干细胞缺乏症成人患者的治疗。

这种由意大利凯西制药研发的Holoclar,是首个用于治疗角膜缘干细胞缺乏症的产品,也是世界首个被政府批准的干细胞治疗产品。Holoclar不仅能作为角膜移植替代疗法,也可在大范围眼部损伤时增加角膜移植成功率。Holoclar是一种活组织产品,形状类似于隐形眼镜,有效成分是离体扩增的包含干细胞的自体人角膜上皮细胞,这种细胞由取自患者角膜未受损区域一小片活组织制备,在实验室中利用细胞培养技术生长而成,可用于替代受损角膜细胞。通过在眼球重建干细胞储备,Holoclar能启动和维持正常角膜细胞生长。接受Holoclar治疗前,患者最少需提供1~2 mm²的完好角膜缘组织。这种技术必须由经过培训合格的医生进行实施,而且仅限于医院内使用。

让人吃惊的是,成功商业化的Holoclar的研究竟然来自一家意大利的小实验室。意大利对生命科学的支持力度比较小,其干细胞治疗也曾经因为Stamina基金会治疗多种疾病的非法市场化闹得沸沸扬扬,而且引起了国际干细胞领域的关注。这个小实验室的研究团队是由摩德纳大学再生医学中心主任Graziella Pellegrini教授领衔的,她和同事克服了种种困难,最终将干细胞治疗成功推向了市场。

这种干细胞治疗方法的成功率很高,被誉为再生医学的一大突破,也为视力本无法复元的其他患者带来希望。Pellegrini表示,其中一名患者眼盲已逾60年,经治疗视力已恢复清晰,这项医疗成就不是奇迹,只是科技进步而已。研究中,科学家在患者没受伤眼睛的角膜



缘中取出少量干细胞,在实验室条件下培养,使其增加数目,长成薄膜形状。接下来医生手术除去患者因化学事故灼烧伤的角膜疤痕组织,再植入干细胞薄膜。科学家发现薄膜能成长为新的角膜组织,取代旧有受损组织。科学家表示,因为这些成体干细胞是取自患者自体,因此回植治疗时,不必担心排斥。这项实验自1998年进行到2007年,10年间共治疗106名患者。患者大多单眼受到重伤,视力微弱到仅能感受光线或数手指头。很多人甚至已经丧失视力多年,而且做过恢复视力的手术,却告失败。此次使用的干细胞技术,让眼睛完全恢复视力者共81人,成功率逾76%,部分恢复者14人,医疗效果迄今能持续10年。这项研究成果2010年发表在*The New England Journal of Medicine*。

最近*Nature*杂志对Pellegrini进行了采访。她介绍了相关研究和一些背后的细节。角膜如果发生烧伤,尤其是其干细胞来源的角膜缘受损后,角膜细胞无法得到更新,角膜将出现纤维化和血管增生,导致慢性疼痛、反复炎症和视力丧失。为解决上述问题,该团队用Holoclar治疗给角膜提供新的干细胞,一个关键问题是必须提供足够多的干细胞,以提供大约1~2 mm²的组织。这种组织是用纤维蛋白作为支架,培养出大约3000个干细胞。然后将培养好的组织片移植到手术清除损伤组织的角膜上,这些细胞会成活,1年内能限制血管再生进入角膜,达到治疗的目标。

迄今,该小组从事这方面的研究已经20多年,取得了不可思议的成果。Pellegrini回忆说,1990年就开始细胞生物学研究,当时她在日内瓦大学做博士

后,主要和同事Michele De Luca一起从事上皮细胞生物学的基础研究。1996年她们一起转到Dermopatico Immaculate研究所,该研究所附属医院是一些推崇科学研究的神甫负责管理,给她们提供了非常好的研究设备和临床资源。不过最终该研究所没有接受她们的研究进入临床。2002年,她们转到威尼托眼库基金会继续研究,在这里有上皮干细胞实验室。2008年,她们再次转移到摩德纳大学新成立的再生医学中心,在这里她们才专心开始这一研究。Pellegrini说,虽然意大利国家不是非常重视生命科学,但意大利科学家并不放弃自己,例如国际上第1例针对人类免疫缺陷的基因治疗也是意大利人做的。1997年,她们最早报道了两例成功的个案,证明了这个思路是正确的;2010年,他们报道了112例临床研究,总有效率达到90%(其中,完全成功率为77%)。

Holoclar商业化申请获得批准经历了许多努力,主要是和管理机构的交流存在非常大的障碍。由于管理机构对干细胞不了解,又担心风险,她们最后通过和一家公司合作,进行了多种证据的整理,才最终获得批准。意大利Stamina基金会认为自己开发出对患者有好处的治疗方法,但逃避监管,存在非法使用干细胞治疗的问题。Pellegrini认为,这让她十分恼火,因为这样的事情绝对不应该发生,这件事让她意识到公众和政客一般对干细胞不够了解,所以才容易被欺骗。科学家应该特别注意公众形象,如果急功近利可能适得其反,阻碍科学的正常发展。

Pellegrini的成功说明,一个研究团队规模不一定十分大、十分强,甚至在社会环境恶劣、科研条件和科研投入不那么理想的条件下,只要能按照正确的方向,付出足够的努力并坚持,最终仍然有可能取得成功。

文/孙学军

作者简介 第二军医大学潜水医学教研室,主任医师/教授。图片为本作者。

(编辑 王丽娜)