入选《自然》年度人物的上海医生再获重大突破,成果二登《细胞》

细胞治疗“平价时代”将更近一步

据文汇报 时隔一年不到,入选《自然》2024年度十大人物的上海医生徐沪济,在通用型CAR-免疫细胞治疗领域再获开创性进展,6月24日再度登上国际顶刊《细胞》——由他领衔的长征医院团队首次用CAR-NK细胞治疗难治性系统性硬化病取得显著疗效。这也是继2024年7月《细胞》首次报道异体通用CAR-T细胞用于自身免疫疾病治疗后,徐沪济教授团队连续两年在该刊发表突破性成果。

此次,团队突破了传统CAR-T细胞供体来源受限的关键瓶颈,为提供可规模化、均质化的细胞产品开辟了一条新路,距离细胞药物从昂贵的“私人订制”走向低成本工业化生产更近一步。不过,徐沪济坦言:“作为一种新兴治疗手段,CAR-免疫细胞治疗真正成为质效可控、安全性高的批量化产品,还需大量基础研究和临床探索。”

一系列原创性研究,预示着自身免疫疾病治疗的一场划时代变革正在到来。“我们还在探索更多治疗路径。”徐沪济说,通过持续不断的探索,他们正引领自身免疫疾病治疗从“抑制免疫延缓病程”的传统时代转向“重塑健康免疫稳态”的全新时代。

一个月逆转20年病程

参与此次临床试验的36岁女性患者,已被弥漫性系统性硬化病折磨了近20年。这种可怕的自身免疫疾病,发病10年内的死亡率超过40%。早在18岁时,她的四肢皮肤就开始发硬,并出现红斑和关节痛,3年前心脏开始出现纤维化。多年来,她尝试了多种治疗方法,仍无法阻止病情恶化。2024年7月,患者住进上海长征医院病房,开始接受徐沪济团队CAR-NK的临床研究治疗。1个月后,患者的皮肤变软了,心肺功能也得到改善,大量指标向好。

系统性硬化病的根源,在于病人免疫系统中的B细胞发生病变,而且极难根治,只有依靠细胞疗法。“上一次,我们用的是CAR-T细胞,这一次则尝试CAR-NK细胞。”徐沪济解释,NK细胞是人体免疫系统的一种重要细胞,能快速杀死被病毒感染的细胞或癌变细胞,“它和T细胞各具优势,就好像不同的武器,可用来对付不同的敌人”。他表示,此次研究的成功,证明CAR-NK也能实现很好的临床疗效,这将为细胞治疗的武器库增添一柄“利器”。

从批量化生产到品质可控

在徐沪济看来,此次研究的最大收获,是为通用型CAR-免疫细胞产品找到了更好的“供货源头”。在他心中,一直希望研制出“让老百姓用得起的细胞药”。

然而,自体来源的CAR-T细胞由于需要用患者自身细胞进行“个性化定制”,价格在百万元以上,且质效难以把控。通用型CAR-T产品虽可实现批量化工业生产,但细胞来源主要依靠血液,仍难以做到品质均一。

徐沪济解释,这就好比不同产地、不同年份的中药材,品质总会有不同。因此,这次团队尝试了诱导多功能干细胞(iPSc)来源的细胞产品——由杭州启函基因生物公司开发的QN-139b。

iPSc技术可让任何一种普通人体细胞“返老还童”到干细胞状态,再“长大”成具有特定功能的细胞。理论上,这种细胞可无限“拷贝不走样”,从而保证细胞品质“整齐划一”,特别适合工业化生产。

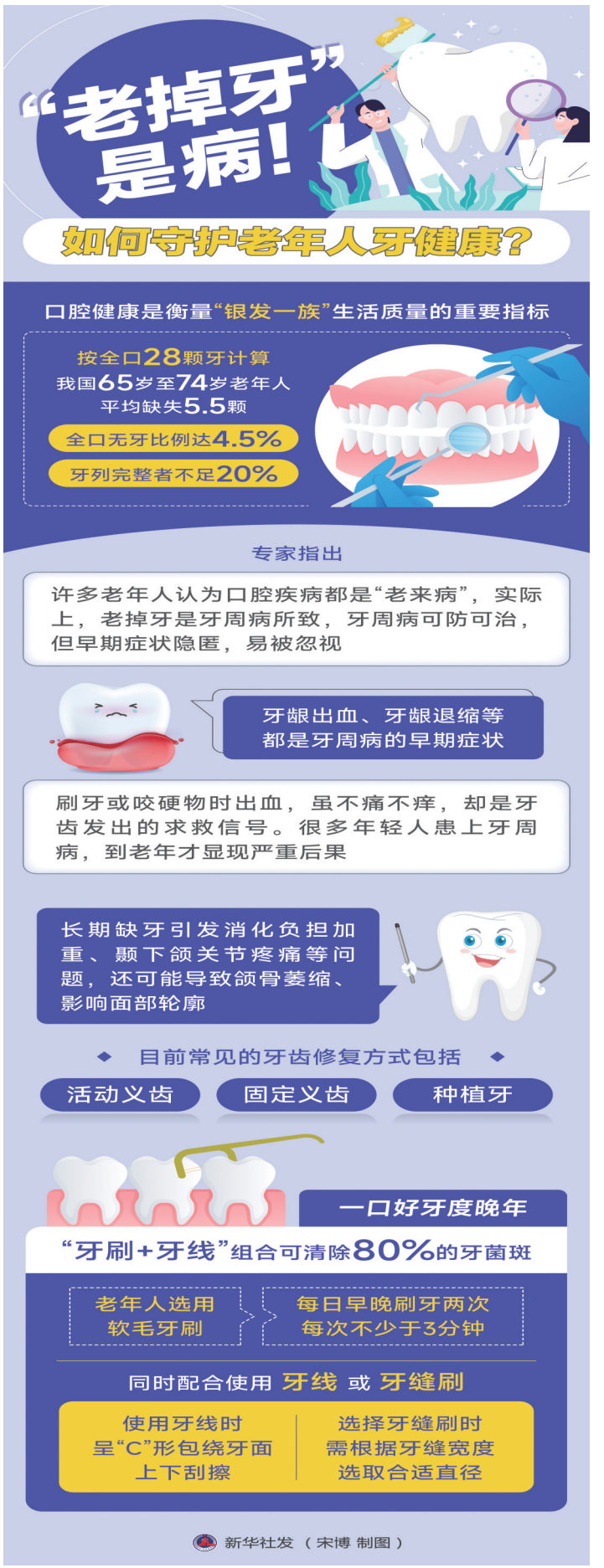
“如果走通了这条路,实现大规模生产,CAR-NK细胞药物的价格下降空间将大幅打开。”不过,徐沪济说,无先例可循、无现成经验可借鉴,目前所有尝试都是在临床的“无人区”探索,每一步都需要胆大心细,“我们不能拿患者的生命和健康冒险”。这次QN-139b在临床上的“闯关”,就经历了从多基因工程设计、体外功能强化、体内安全性验证,到临床免疫重建与组织修复的多重关卡。

开启风湿病“重塑免疫”时代

影响着全球8%-10%人群的自身免疫疾病,由于人体免疫系统“窝里斗”而发病。传统治疗往往只能采取暂时“息事宁人”的方式,通过抑制免疫,尽量延缓病程进展。

细胞治疗可彻底清除病变细胞,为这种难治疾病带来了彻底治愈的希望。2024年7月,徐沪济团队在《细胞》发表的成果中,患者从行走困难、生命岌岌可危,到能够开车去医院随访,只用了短短两三个月。而这次,仅用了一个月就让患者近20年的病程恶化实现逆转。为此,徐沪济团队攻克了多项世界级临床挑战,包括风湿病患者免疫微环境下验证通用CAR-T细胞疗法的可行性,长期随访中B细胞重建的动态免疫监测等。

徐沪济透露,团队正在进行更多细胞治疗产品的临床研究,不久还将有新的成果诞生。“通过这两次临床研究的重要突破,我们提出风湿病的‘重塑免疫’时代正在到来。”他认为,尽管持续开拓仍需面对大量不确定的风险和各种挑战,但自身免疫病治疗的划时代变革已然开启。他相信,随着医学和技术的发展,更便宜、更丰富的细胞治疗药物将不断涌现,终将造福越来越多的患者。 ■许琦敏



新华社发 (宋博 制图)

上海创新方案令患者治疗有效率提高近四倍

逆转最毒乳腺癌耐药困境

据文汇报 乳腺癌是目前全球女性发病率最高的恶性肿瘤。复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科邵志敏教授、江一舟教授团队近日在《自然·医学》发表最新研究成果:首次明确肥大细胞可以逆转最“毒”乳腺癌免疫耐药困境。换言之,这为免疫治疗耐药后“无药可治”的三阴性乳腺癌患者提供精准治疗新希望。

占乳腺癌总体人群15%左右的三阴性乳腺癌因恶性程度高,有最“毒”乳腺癌之称。以PD-1抑制剂为代表的免疫疗法已成为三阴性乳腺癌的重要治疗手段,然而,超过50%的患者会发生免疫治疗耐药。

肥大细胞是人体免疫细胞的一种,发挥重要的免疫调节功能。在三阴性乳腺癌领域,肥大细胞是否参与肿瘤进展,如何干预?过去一直没有研究深入阐明。邵志敏、江一舟研究团队结合AI技术与多模态数据分析,整合来源于亚洲、欧美人群患者的多维度信息,构建首个匹配免疫治疗疗效的初治三阴性乳腺癌高分辨率检测队列。

该研究首次揭示肥大细胞在不同人群中稳定存在3种独立功能状态:代谢旺盛、致敏激活以及抗原呈递。其中,抗原呈递状态的肥大细胞浸润水平与抗PD-1免疫治疗临床获益显著相关。研究团队进一步证实,抗原呈递肥大细胞可以发挥抗原吞噬、加工、呈递的全链条功能,激活肿瘤特异反应性T细胞。

随后,团队在两个基因背景的实验平台进行平行、重复论证,发现临床常用的抗过敏药物——色甘酸钠,具有促进抗原呈递肥大细胞功能、逆转免疫治疗耐药的潜在应用价值。基于此,研究团队启动“复兴”临床研究平台。

在纳入该项研究的患者中,100%接受过免疫治疗、100%接受过紫杉类化疗药物、90%接受过抗血管靶向治疗、40%具有超过3处的转移灶、30%接受过2线以上治疗,目前在临床上几乎“无药可治”。既往开展的各项临床试验中,这类患者接受后线治疗的有效率仅为约10%,而联合使用色甘酸钠的靶免联合方案的肿瘤客观缓解率高达50%,治疗有效率提高近4倍。

“针对潜在的创新分子或抑制剂开发可以实际临床应用的药物常常需要数以10年计的时间。”江一舟表示,“复兴”平台是目前国际上首个针对免疫治疗耐药三阴性乳腺癌患者的新药、新方案应用平台,核心目的是将在基础研究中发现的具有创新应用潜力的治疗策略实现临床转化,从而真正让患者获益。这一研究中,色甘酸钠联合治疗方案获得可喜结果,后续有望实现快速的临床应用。 ■唐闻佳

首个青少年体重控制的VR运动干预系统创建

据文汇报 上海市第六人民医院创建了全球首个面向超重或肥胖青少年体重控制的虚拟现实(VR)智能运动干预系统,近日发表于《自然医学》。

尽管体育锻炼是首选干预方式,但是,运动动机不足、同伴压力以及缺乏个性化指导限制了青少年的运动参与。上海交通大学医学院附属第六人民医院李华婷教授团队、上海交通大学计算机学院/人工智能教育部重点实验室盛斌教授团队通过医工交叉合作研究,携手上海体育大学王继红研究员团队、上海科技大学/上海临床研究中心曾嵘教授团队及新加坡国立大学林水德教授团队,创建了全球首个面向超重或肥胖青少年体重控制的虚拟现实(VR)智能运动干预系统REVERIE,中文名为“灵境”。

该研究解析了VR运动干预对超重肥胖青少年身-心-脑健康的复合效应,不仅涵盖代谢指标,还包括身体素质、心理健康及运动意愿等维度,并精准评估了干预措施对青少年认知功能的潜在影响。

研究共纳入227名超重或肥胖的青少年,随机分配至对照组、真实乒乓球运动组、真实足球运动组、VR乒乓球运动组和VR足球运动组。对照组维持原有生活及运动习惯不变,运动组在学校原有体育课基础上增加每周三次相应的运动干预课程,其中真实运动组与虚拟运动组通过实时监测心率的臂带将运动强度控制在相同强度区间,同时两组的技能训练内容保持一致。所有受试者在研究期间均接受统一的饮食管理,干预持续八周。

结果显示,VR运动在减脂和代谢改善方面与真实运动相当,在运动能力、心理健康及运动意愿维持方面更具优势。

尤其在认知功能上,VR运动组表现出感知能力增强和工作记忆准确率提升。脑功能影像显示,VR运动相较于传统真实运动在认知增强方面涉及的不同神经机制,揭示了网络交互的层级化组织模式,从简单任务时局限于额顶任务控制网络内部的调节,到复杂任务时涉及更广泛的跨网络交互,VR运动干预能显著影响工作记忆加工,提高神经元效率和神经可塑性。 ■唐闻佳