

基因编辑疗法加速上市 医疗新时代来了？

进入实验室，抽出造血干细胞，对DNA进行定点剪切，再将干细胞输回人体。

只需一次，输血依赖性β地中海贫血症(TDT)患者维多利亚·格雷，或能从此告别定期到医院输血、长期服用强效止痛药等痛苦，实现“永久治愈”。

这种新方式，就是CRISPR基因编辑疗法。

日前，由美国和瑞士相关企业合作开发的CRISPR基因编辑疗法Exa-cel(商品名Casgevy)，经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。同一天，由美国另一公司开发的基因疗法Lyfgenia也获批上市。

较早之前的11月，英国药品和保健品管理局也已批准，经过严格评估后，Casgevy可用于治疗12岁及以上的TDT和镰状细胞贫血病(SCD)患者。

同时，针对基因技术安全性，以及由此引发的一系列伦理和社会问题，世界卫生组织等国际组织和研究机构表达了关切和担忧。

基因编辑疗法，如何实现“一疗永愈”？它的加速上市，会是患者福音，还是就此打开“潘多拉魔盒”？



“基因编辑疗法使根治重型β地中海贫血症、苯丙酮尿症等罕见病成为可能，被不少科学界和医学界人士称为‘天使手术刀’。”刘楠说。

据悉，全球接受Casgevy治疗的54名TDT患者中，42人已得到中期结果。其中，39名像维多利亚·格雷一样的患者，已至少一年不再需要输血。

如果把Casgevy疗法喻为“剪刀”，同期获批上市的Lyfgenia疗法则相当于“修正笔”。

例如SCD，病因是基因突变，导致血红蛋白易粘连，从正常的扁圆形变为坚硬的镰刀状，进而堵塞血管，造成严重疼痛，甚至形成血栓。

Lyfgenia疗法的原理，就是用一种慢病毒载体，“拷贝”改良的基因功能，再将“副本”“粘贴”到患者自身的造血干细胞中，产生抵抗抗红细胞镰刀化的血红蛋白。

“获批上市，是基因编辑技术从1.0时代迈入2.0时代、从实验室走向临床的标志。”采访中，专家一致认为，这是一个开端，但距离相关疗法真正获得大面积推广应用，还有不少挑战。

“潘多拉魔盒”，就此打开？

面对加速上市的基因编辑疗法，一些专家学者采取了谨慎观望态度。其中一个重要原因，正是安全性仍有待验证。

“自1953年发现至今，人类对基因工作原理仍未完全掌握。CRISPR基因编辑技术横空出世不过10余年，争议更是从未断过。”刘楠直言，目前获批的两种疗法，临床数据都很优异，但都是单臂研究(单组临床试验)，无法笼统地评价是否安全。

“既要有效，又要安全，确实是基因编辑技术从实验室走向临床应用的难点。”李宏福认为，技术虽然发展很快，但仍存在脱靶效应、免疫反应、编辑效率、长期影响健康等问题，还需进一步优化。

比如，Casgevy疗法在基因编辑过程中有可能“脱靶”，对预期靶点之外的基因片段进行切割，引发严重后果。

Lyfgenia疗法也有肉眼可见的问题。“拷贝”“粘贴”时的种种不确定性，可能导致新的基因问题，产生癌症风险。此前，因临床试验中有受试患者出现急性髓系白血病的病例，FDA在批准上市时，也给该疗法打上了黑框警告。

“这是一针无法反悔的药，从患者到医生都必须审慎对待。”刘楠说。

安全性以外，基因疗法的高昂价格，也让很多人望而却步。公开信息显示，目前，Casgevy疗法，一针费用为220万美元，Lyfgenia疗法，一针费用则高达310万美元。

它们的治疗过程，也非人们畅想的简单的“一针注射、一疗永愈”，而是要求患者进入无菌环境，医生从骨髓中取出造血干细胞，送到实验室进行基因编辑，并为患者清除现有骨髓，再回输编辑过的造血干细胞，最后进行免疫系统恢复等观察。

整个过程需要数月，甚至长达一年的时间。

“当然，我们也相信随着技术进步，这些问题都可以解决。”李宏福认为，面对快速发展的基因疗法，当务之急是迎接伦理挑战、完善法规政策，特别是涉及人类生殖细胞和早期胚胎的基因编辑，更需谨慎权衡。

专家相信，若潜在的安全风险得以解决，相应法规和政策能够完善，基因编辑技术不会是“潘多拉魔盒”，而将造福于人类。

迈入生物科学新时代

目前，除了罕见病治疗，基因编辑技术的开发和应用还在向更广阔领域进军，比如癌症、阿茨海默症、心血管疾病等的药物开发、基因治疗等。

比如，以色列特拉维夫大学丹·皮尔教授，用CRISPR这把“生物剪刀”，对癌细胞的DNA进行修剪，在摧毁肿瘤的同时可以不伤害正常细胞。目前，这一方法已成功运用于治疗动物的癌症。在针对胶质母细胞瘤和转移性卵巢癌的小鼠实验中，经过三个疗程，治疗组的生存率相较于对照组提高了30%。

技术应用的巨大潜力，已吸引了众多生物科技公司入局。第三方平台数据显示，2016至2020年，全球基因治疗市场规模年复合增长率为153.3%，预计到2025年市场规模将超过300亿美元。2022年，在全球创新药投资较“冷”的背景下，基因治疗领域投资景气度依然可观，至少有7家公司逆势获得超亿元融资。

相较欧美，国内基因编辑公司起步较晚，但伴随科研投入和利好政策支持，在一些细分应用领域上的进展甚至已领先全球。

比如，辉大基因团队基于CRISPR-Cas13系统，开发的Cas13X和Cas13Y工具，已获得美国专利局授权。正序生物研发的变形式碱基编辑系统tBE，也成功拿到海外专利授权。基于这一系统开发的针对TDT患者的碱基编辑疗法，已在10余位志愿者捐献的造血干细胞中完成有效性和安全性观察。

据悉，2016年时中国基因治疗领域市场规模仅0.15亿元，到2021年已快速上升至2.7亿元左右。相关平台预测，2027年规模将达500亿元。

此外，面对突飞猛进的技术，去年相关部门出台《关于加强科技伦理治理的意见》，在法律法规上对基因编辑技术等进行了规范。

“罕见病诊治领域，还有很多未打开的‘窗户’，在新的基因编辑系统和工具开发上，中国依然有很多机会。”刘楠希望，通过多学科合作，能加速基础研究和创新，加快解决底层技术难点。

当然，临床医疗方法也并非“越先进越好”，关键还在于人类如何使用工具，在于确保技术的有效性和安全性。李宏福期待，未来，随着技术不断成熟，基因编辑工具能广泛用于罕见病治疗，甚至高胆固醇血症等常见病治疗。

据潮新闻

“天使手术刀”，走向临床

“令人惊叹!!!!!!!!!!!!!!”Casgevy疗法获批上市的消息传出后，“基因组编辑”一词的创造者乌尔诺夫博士，用了11个感叹号表达兴奋心情。

不少科学家、企业家也在社交媒体上表示，2023年末，当属基因编辑疗法的“历史性时刻”。

确实，从过往数据看，美国新药上市的标准评审时间一般需10个月及以上，而此次的基因编辑疗法，从6月拿到生物制品许可申请，到12月获批，用时仅半年。可见，FDA启用了优先快速评审机制。

“CRISPR基因编辑是一项具有革命性意义的技术。”浙江大学良渚实验室研究员刘楠介绍，相比传统工具，该技术不用递送外部合成基因，也无需病毒载体，就能对单个基因片段进行剪断、加入、替换等操作，能更简单、快捷地修正突变基因，并挽救罕见病人生命。

以TDT为例，它是一种遗传性血液病。普通人出生前，血液供氧依靠胎儿血红蛋白，出生后，胎儿血红蛋白功能关闭，转为依靠成人血红蛋白。但因基因缺陷，镰刀型贫血或地中海贫血患者的成人血红蛋白功能存在障碍，无法正常为血液供氧，会导致溶血性贫血，必须定期输血维生。

“CRISPR技术能‘剪开’造血干细胞中的BCL11A基因，将已经关闭的胎儿血红蛋白功能‘松开’，替代有缺陷的成人血红蛋白功能。”浙医二院医学遗传科副主任医师李宏福告诉记者，绝大部分罕见病都由基因突变造成，若能精准地、安全地修复基因，就是从根本上解决了罕见病病因，因此基因编辑疗法拥有巨大潜力，可能是未来医疗的突破口。

数据显示，目前全球罕见病多达7000余种，患者总数超4亿人。其中，仅5%的罕见病有治疗药物。在中国，2020年时，仅TDT基因携带者就有约3000万人。