

DOI: 10.3969/j.issn.1673-713X.2024.06.005

· 干细胞研究 ·

人诱导多能干细胞来源细胞治疗产品的临床前安全性评价研究进展

李倩倩, 郝晓芳, 黄瑛, 耿兴超

【摘要】 干细胞作为再生医学的重要手段与研究核心, 在临床重大难治性疾病治疗方面显现出巨大的应用价值。其中, 诱导多能干细胞因其供体细胞限制少、质量稳定、伦理限制较少等优势, 应用越来越广泛。尤其是多能干细胞定向分化技术和基因编辑技术等逐步成熟, 极大地加速了诱导多能干细胞衍生细胞疗法的发展。由诱导多能干细胞衍生分化的细胞治疗产品在非临床研究中证实了有效性和安全性, 但诱导多能干细胞是通过人体来源的终端体细胞重编程而来, 其衍生细胞产品的生产工艺与质量控制极为复杂, 此类细胞产品应用到临床, 仍然可能存在较大的安全性风险, 例如成瘤性、异位分布、免疫排斥等潜在的风险。文章将介绍诱导多能干细胞及衍生细胞产品的基本概念和特点, 并以治疗帕金森疾病的干细胞产品为例, 着重探讨在非临床研究阶段可能存在的问题及采取的评价策略。

【关键词】 诱导多能干细胞; 细胞治疗; 细胞移植; 安全性评价

【Abstract】 As an important means and research core of regenerative medicine, stem cells have shown great application value in the treatment of major clinical refractory diseases. Among them, induced pluripotent stem cells (iPSC) are more and more widely used because of their advantages such as less restriction of donor cells, stable quality and less ethical restrictions. In particular, the gradual maturation of pluripotent stem cell directed differentiation technology and gene editing technology has greatly accelerated the development of iPSC-derived cell therapy. The efficacy and safety of cell therapy products derived from induced pluripotent stem cells have been confirmed in non-clinical studies. However, iPSC are derived from the reprogramming of terminal somatic cells from human sources, and the production process and quality control of its derived cell products are extremely complicated. Therefore, there may still be large safety risks in the clinical application of such cell products, such as, tumorigenicity, ectopic distribution, immune rejection and other potential risks. This paper will introduce the basic concepts and characteristics of iPSC and their derived cell products, and focus on the possible problems and evaluation strategies in non-clinical research stage, taking stem cell products for treatment of Parkinson's disease as an example.

【Key words】 induced pluripotent stem cell; cell therapy; cell transplantation; safety evaluation

细胞治疗产品的新兴预示着生物学领域的创新和发展。当前细胞治疗产业化相对成功的产品是以 CAR-T 为代表的免疫细胞治疗, 但这些血液来源的免疫细胞主要应用于恶性肿瘤的治疗。在其他组织、器官或者更多的重大难治性疾病治疗领域, 干细胞以及相关衍生细胞疗法则有着巨大潜力。人类多能干细胞 (pluripotent stem cells, PSCs) 具有自我更新和多向分化的能力, 可以分化成具有治疗功能的特殊细胞, 为再生医学和个性化医疗提供了广阔的应用前景^[1]。目前, 由 PSCs 衍生的细胞已拓展到多种类型, 并应用于多种适应证, 包括治疗退行性眼病的视网膜细胞和用于 CAR-T 疗法的自然杀伤细胞 (NK 细胞)^[1-2]。

PSCs 主要包括胚胎干细胞 (embryonic stem cells, ESCs) 和诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSCs)^[1]。ESCs 是从胚胎中分离出来的, 在体外培养时, 保留了多能性, 因此被广泛研究, 但供体材料的供应短缺、组织质量不稳定以及伦理问题一直是制约其应用的难

题^[3-4]。近年来, iPSCs 成为了研究的热点, 它是通过提取健康供体或患者的外周血单个核细胞、成纤维细胞或间充质间质细胞, 并通过基因重编程技术获得。iPSCs 具有干细胞的特性, 即无限增殖和多向分化, 相较于 ESCs, 可以克服传统方法的供体差异和局限性问题^[4-5]。首先, iPSCs 的来源广泛, 不局限于人类胚胎细胞, 规避了 ESCs 用于治疗的伦理障碍^[6-7]。此外, iPSCs 在未分化状态下可以大规模扩增和生成细胞库, 再应用稳定的分化方案获得分化细

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFA1101602); 中国食品药品检定研究院关键技术研究基金 (GJJS-2022-6-1)

作者单位: 100176 北京, 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心 (李倩倩、郝晓芳、黄瑛、耿兴超); 211112 南京, 中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室 (李倩倩)

通信作者: 黄瑛, Email: huangying1002@nifdc.org.cn; 耿兴超, Email: gengxch@nifdc.org.cn

收稿日期: 2024-01-18

胞,这在一定程度上可以保证生产规模^[8]。再者,由于 iPSCs 基本上可以从任何人身上生成,因此可以实现自体移植以减少免疫排斥反应^[6,9]。

然而,iPSCs 衍生的细胞产品在移植到患者体内时,可能会面临免疫排斥反应、成瘤反应、异位分布以及其他未知毒性等安全性问题^[7,10]。因此,针对 iPSCs 来源的细胞治疗方法进行安全性评估是必不可少的。临床前安全性评价实验中,应将细胞施用于与临床相同的给药部位,并根据临床拟用剂量设置适当的剂量范围以确定安全性^[4],同时针对细胞产品的成瘤性及移植后是否表现出不良的生物分布应进行长期广泛的研究。为了实现人类细胞的长期植入,可以使用免疫抑制或免疫缺陷动物评估其有效性和安全性^[4,11-13]。

1 iPSCs 衍生细胞治疗产品潜在安全性风险

1.1 成瘤性风险

细胞产品中成瘤性风险主要来源于残留的未分化的 iPSCs 以及重编程和体外培养扩增阶段可能引起的基因组不稳定或引入的其他转化细胞成分^[3,7,14]。未分化的 iPSCs 具有天然成瘤性,可能引起畸胎瘤和遗传变异^[3,14]。重编程和体外培养扩增阶段可能会引入其他转化细胞成分,染色体扩增和拷贝数变异等基因组不稳定现象,以及多能性转基因的重新激活和原癌基因或肿瘤抑制基因的突变等^[6,14-15]。因此,需要对候选产品的相关质量和安全性进行深入的评估。

传统的成瘤性评估通常依赖于体内成瘤性实验,即将目标细胞产品掺入未分化的干细胞,然后将其移植到免疫缺陷小鼠的特定部位(例如,皮下、肾被膜下或睾丸被膜下)以及原位给药部位,并密切监测肿瘤的形成^[14]。对于 iPSCs 衍生的细胞治疗产品,需要进行长期的体内成瘤性研究^[16],选择合适的动物模型对实验结果的准确性至关重要。与其他已知的免疫缺陷品系(如裸鼠)相比,NOG 小鼠具有更高的异种移植潜力。Kusakawa 等^[17]分别在 NOG 小鼠和裸鼠中检测了 HeLa 细胞皮下移植后的肿瘤形成。结果显示,NOG 小鼠对肿瘤的形成敏感度比裸鼠高 30 倍,更适合作为成瘤性评价模型。在体外评估成瘤性时,需要着重检测未分化的残留的 iPSCs,需要选择高灵敏度和高稳定性的方法^[2-3]。Sekine 等^[2]选择仅在未分化的 iPSCs 中特异性表达且在衍生分化细胞中缺失的标记基因,使用 q-PCR 方法对分化细胞产物中残留的未分化细胞进行高灵敏度的检测,通过利用标记基因的表达和残留 iPSCs 数量的相关性,可以对残留 iPSCs 进行定性和定量分析。此外,可以通过使用细胞标记进行细胞分选,选择不同分化阶段的特征标记物,对细胞产品进行成熟标志物标记,以检测分化进行的阶段和分化情况。这种方法已被用于衍生多巴胺能神经元的纯化和衍生分化视网膜色素上皮细胞的检测^[3]。

体外成瘤性实验还应侧重于遗传稳定性和染色体完整性的评估^[14-15]。iPSCs 衍生的细胞产品存在遗传变异的可能性,包括基因组不稳定、单核苷酸变异、拷贝数变异和杂

合性丧失^[14,16]。G 显带是一种细胞遗传学技术,通过对染色体进行染色产生可见的核型,用于检测染色体是否存在异常变异。此外,染色体拷贝数变异分析(CNV)和高通量测序方法,如全基因组测序和全外显组测序(WGS/WES)、比较基因组杂交(CGH)和单核苷酸变异分析(SNP)也被用于检测遗传变异^[16]。

1.2 异位分布风险

iPSCs 衍生的细胞产品在靶标位置中可能会过度表达,也可能在一些健康组织中蓄积,可能会与正常组织产生交叉反应,诱发脱靶毒性。异位分布是细胞产品临床前安全性评价应关注的关键问题之一。因此,需要进行广泛和长期的生物分布实验,评估细胞移植到体内后的分布、分化、迁移情况^[18]。

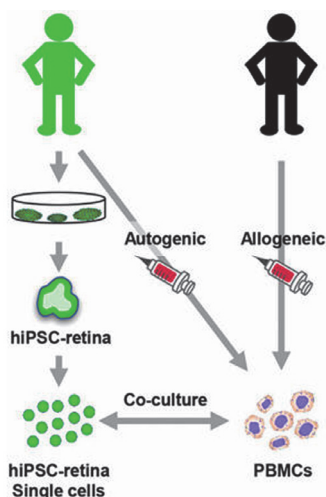
1.3 免疫排斥和免疫原性

任何异体移植都具有固有风险,因此需要考虑受体对移植细胞的免疫排斥反应^[6]。iPSCs 衍生的细胞普遍具有低免疫原性和免疫抑制特性,如 iPSCs 来源的神经干细胞。然而,iPSCs 来源的心肌细胞和平滑肌细胞在之前的研究中显示具有免疫原性^[19]。因此,iPSCs 衍生的细胞产品的免疫原性潜力不同可能是由不同细胞类型的免疫特征差异和 iPSCs 表观遗传异常的影响而产生的^[20],即免疫原性取决于分化细胞的类型^[19,21]。因此,在临床前安全性评价研究中,系统地描述特定 iPSCs 衍生细胞类型的免疫表型是至关重要的。

目前对移植细胞免疫原性的检测,可以通过测定其分化阶段及分子表型来实现。主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)或人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)表达于细胞表面以被 T 淋巴细胞识别,它在同种异体移植后的免疫反应中起着至关重要的作用^[21-22]。具体来说,可以通过分析人白细胞抗原和共刺激分子的表达,以确定分化细胞群体的免疫表型。除此之外,还需要在功能水平上评估 iPSCs 来源的分化细胞引起的免疫应答,以及其引起宿主 T 细胞免疫反应的敏感性^[19,21],例如 iPSC 来源的视网膜细胞分别与供体或异体外周血单个核细胞(PBMC)共培养,采用体外混合淋巴反应检测受试细胞可能引起的 T 细胞增殖反应(图 1)^[23]。

不同细胞因子在同种异体移植耐受(排斥)中具有重要意义,为了确定引起 T 细胞增殖的能力与分泌的细胞因子的刺激是否相关,还需要评估促炎因子的产生情况^[19]。T 细胞分泌的不同类型促炎因子也提示免疫反应的类型,如 IFN- γ 和 TNF- α ,提示体内对移植植物产生排斥^[21]。

尽管有报道称,hiPSC 衍生细胞普遍具有较低免疫原性^[19],然而在移植后,细胞的分化也可能引起免疫反应^[10]。因此,也需要在动物模型中评估体内免疫原性。Zhao 等^[20]和 Rong 等^[24]应用人源化小鼠模型模拟功能性人类免疫系统,从而评估同种异体移植和自体移植时受试细胞引起的免疫反应。

图 1 混合淋巴反应示意图^[23]

2 用于治疗帕金森病的 iPSCs 衍生细胞治疗产品非临床研究进展及其相似产品安全性评价研究参考

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种特发性的、高度异质性的慢性神经退行性疾病^[7, 25]。其主要的病理特征是大脑黑质致密部的多巴胺能神经元发生变性和丢失, 进一步导致纹状体的轴突投射功能受损, 从而影响运动和认知功能^[8, 25]。目前对于帕金森病的治疗主要是对症治疗, 例如使用左旋多巴或多巴胺激动剂来替代体内多巴胺的作用^[26]。然而, 长期使用左旋多巴可能会导致一些不良作用, 例如开关现象^[27]。另一种治疗方法是进行脑深部神经外科手术以缓解症状, 但是会面临手术风险和损伤^[26-27]。然而, 这些方法都不是针对帕金森病的治愈性治疗。

随着对细胞治疗研究的深入以及研究者对帕金森病的进一步了解, 基于干细胞的帕金森病治疗已成为新的研究方向。将 iPSCs 定向诱导分化的多巴胺能神经前体细胞 (dopaminergic progenitors, DAPs) 移植到纹状体中后, 其进一步分化为多巴胺能神经元, 通过补充丢失的多巴胺能神经元延缓或逆转帕金森病的进程^[26-27]。而在进入临床试验之前, 必须对此类细胞产品开展一系列广泛而全面的临床前安全性评价, 以了解候选细胞产品的潜在安全性风险^[28]。

2.1 动物模型选择

在动物模型的选择上, 需要考虑到细胞移植可能引起的免疫排斥反应。Rag2- γ C 双敲除小鼠、NOD/Shi-scid/IL-2R γ null (NOG) 小鼠和 NOD/SCID/IL-2R γ KO (NSG) 小鼠均表现出多种免疫缺陷, 包括 T、B 和自然杀伤细胞缺陷, 以及巨噬细胞和树突状细胞功能降低^[21]。Kusakawa 等^[17]发现 NOG 小鼠与其他已知的免疫缺陷品系 (如裸鼠) 相比, 显示出较高的异种移植潜力。因此, 进行安全性评价研究可优先考虑免疫缺陷动物。

此外, 由于此类细胞产品旨在补充人类神经元, 除了传统的啮齿类动物模型, 也应该在灵长类动物模型中评估人类 iPSCs 来源的神经细胞的生长、分化和功能^[4, 12]。Grow

等^[26]发现非人灵长类模型 (NHP) 与人类在神经解剖学上有很多相似性, 使用 NHP 模型可以更好提供免疫原性和成瘤性的相关性。Kikuchi 等^[12]使用神经毒素 MPTP 建立 PD 灵长类 (食蟹猴) 动物模型, 并移植由人 iPSCs 衍生分化的神经祖细胞 (neural progenitor cells, NPAs), 研究其移植后存活、治疗效果、安全性。结果显示细胞可在体内生长、增殖, 并可以和现有神经网络实现整合。

2.2 生物分布实验

Piao 等^[8]将 MSK-DA01 细胞 (ESCs 来源的 DAPs) 移植到 6~8 周龄 NSG 小鼠体内, 于 30 天和 180 天收集肝、血液、肺、骨髓、腋窝淋巴结、注射部位附近的脑、脊髓、脾、心脏、肾脏的组织, 采用 q-PCR 方法对人类特异序列进行检测, 评估细胞在体内的生物分布情况。

Doi 等^[13]将 iPSCs 来源的 DAPs 注射到免疫缺陷 NOG 小鼠的右侧纹状体, 收集全身器官和脑部切片, 进行标志物免疫组化标记, 研究显示只在大脑中发现了移植的人类细胞 (KU80+), 而没有在其他器官中发现。

2.3 长期毒性实验

人类神经元的发育和成熟是一个漫长而缓慢的过程, 这是由于神经元需要经过一系列的分化、成熟和连接过程才能形成有效的神经网络。因此, 必须对移植后的细胞进行长期跟踪观察, 以评估细胞的生存、分化、功能以及可能的副作用。对于多巴胺能神经元的成熟时间, 虽然会因个体和环境因素有所不同, 但通常在人类中, 多巴胺能神经元的发育和成熟过程需要至少一年或者更长时间。在动物模型中模拟人类的情况, 一般会分析移植后至少 6~12 个月的情况^[29]。Doi 等^[13]模拟临床上的治疗方法, 将人 iPSCs 衍生的 DAPs 注射到免疫缺陷 NOG 小鼠的右侧纹状体中, 考察小鼠的一般状况、体重、食物消耗、药理学状况、眼科检查、尿液分析、血液学和血液化学数据、病理学检查和器官重量等多项指标, 均未发现异常结果。

2.4 成瘤性实验

采用高灵敏度和特异性方法检测细胞产品中未分化的 iPSCs, 评估细胞产品成瘤性的风险是安全性评价的重要内容。Doi 等^[13]将 0.001%~10% 的未分化 iPSCs 与 DAPs 混合, 注射到纹状体和皮下组织。在体内成瘤性研究中, 发现受试细胞并无成瘤性。为了研究细胞产品基因组和表观遗传稳定性, 还进行了体外成瘤性研究。进行 6 次重复诱导, 并比较了第 12 天和第 26 天从原始外周血细胞、未分化 iPSCs 和分化细胞获得的全基因组测序和全外显子组测序的结果, 并未在受试细胞中检测到基因组突变和残留质粒或拷贝数变异。

2.5 免疫原性检测

Asuka 等^[22]选择 MHC 纯合子供体诱导的 iPSCs 衍生的多巴胺能神经元, 向 MHC 匹配的食蟹猴进行同种异体移植, 术后利用正电子发射断层成像 (PET) 技术检查免疫应答相关的神经炎症发生情况。为检测急性期和亚急性期的免疫反应, 移植 4 个月后检查移植部位 MHC、CD45 等

表达,免疫组化检查发现 MHC 匹配移植引起的免疫反应较少。

Mehler 等^[19]通过测定该类细胞表面 HLA 和共刺激分子相关免疫抗原表达水平、混合淋巴细胞反应和免疫抑制表型,检测 iPSCs 衍生的神经嵴干细胞的免疫原性。结果显示 iPSCs 衍生的神经嵴干细胞具有低免疫原性且不表现出免疫抑制特性。

3 总结与展望

iPSC 目前作为相对新兴和年轻的领域,不仅解决了细胞供体来源及配型的问题,可建立稳定安全的细胞库,还可以弥补细胞疗法短板,衍生出价格更低、可及性更高的细胞治疗药物,为细胞疗法带来了新的机遇和契机。但与此同时,iPSC 从理论到实践仍有很多未攻克的难关,iPSCs 衍生细胞产品的安全性尚未被充分验证,安全性评价存在挑战。尤其是未分化的 iPSCs 残留、重编程过程中产生的染色体异常、基因突变等导致的成瘤性是 iPSCs 衍生细胞产品面临的重要安全性问题;同时,同种异体 iPSCs 衍生细胞产品移植引起的免疫原性也存在潜在安全风险。因此,一方面需要开展更深入的基础研究,进一步挖掘 iPSCs 衍生细胞产品的潜在风险因素和毒性反应发生机制,为评价思路提供支撑;另一方面,需要探索开发更高效、更灵敏、更稳定、更经济的评价技术和方法,弥补传统方法的不足,并结合类似产品相关经验进行不断改进和优化临床前评价技术方法,开展充分谨慎的临床前评估。根据现有的科学知识和临床经验,不同供体来源的细胞具有差异,不同衍生类型的细胞之间的风险水平也不尽相同。因此,需要具体情况具体分析,对 iPSCs 衍生的细胞产品采取灵活的评价策略,降低潜在风险以推进其临床应用。随着对这类产品的不断探索,临床前研究经验也在不断积累,评价策略和技术也将越来越完善,相信在不久的将来,iPSC 技术能快速突破瓶颈,成功应用于临床,为患者带来新生的希望。

参考文献

- [1] Kobold S, Bultjer N, Stacey G, et al. History and current status of clinical studies using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 2023, 18(8):1592-1598.
- [2] Sekine K, Tsuzuki S, Yasui R, et al. Robust detection of undifferentiated iPSC among differentiated cells. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10293.
- [3] Lemmens M, Perner J, Potgeter L, et al. Identification of marker genes to monitor residual iPSCs in iPSC-derived products. *Cytherapy*, 2023, 25(1):59-67.
- [4] Hallrtt PJ, Deleidi M, Astradsson A, et al. Successful function of autologous iPSC-derived dopamine neurons following transplantation in a non-human primate model of Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3):269-274.
- [5] Rahman MM, Islam MR, Islam MT, et al. Stem cell transplantation therapy and neurological disorders: current status and future perspectives. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1):147.
- [6] Stoddard-Bennett T, Pera RR. Stem cell therapy for Parkinson's disease: safety and modelin. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):36-40.
- [7] Sundberg M, Bogetofte H, Lawson T, et al. Improved cell therapy protocols for Parkinson's disease based on differentiation efficiency and safety of hESC-, hiPSC-, and non-human primate iPSC-derived dopaminergic neurons. *Stem Cells*, 2013, 31(8):1548-1562.
- [8] Piao J, Zabierowski S, Dubose BN, et al. Preclinical efficacy and safety of a human embryonic stem cell-derived midbrain dopamine progenitor product, MSK-DA01. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(2):217-229, e7.
- [9] Stoddard-Bennett T, Reijo Pera R. Treatment of Parkinson's disease through personalized medicine and induced pluripotent stem cells. *Cells*, 2019, 8(1):26.
- [10] Sugita S, Iwasaki Y, Makabe K, et al. Successful transplantation of retinal pigment epithelial cells from MHC homozygote iPSCs in MHC-matched models. *Stem Cell Reports*, 2016, 7(4):635-648.
- [11] Thäte C, Woischwill C, Brandenburg G, et al. Non-clinical assessment of safety, biodistribution and tumorigenicity of human mesenchymal stromal cells. *Toxicol Rep*, 2021, 8:1960-1969.
- [12] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2011, 1(4):395-412.
- [13] Doi D, Magotani H, Kikuchi T, et al. Pre-clinical study of induced pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitor cells for Parkinson's disease. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3369.
- [14] Sato Y, Bando H, Di Piazza M, et al. Tumorigenicity assessment of cell therapy products: the need for global consensus and points to consider. *Cytherapy*, 2019, 21(11):1095-1111.
- [15] Suresh Babu S, Duvvuru H, Baker J, et al. Characterization of human induced pluripotent stems cells: Current approaches, challenges, and future solutions. *Biotechnol Rep (Amst)*, 2023, 37:e00784.
- [16] Tanaka T, Karasawa H, Yasumoto M, et al. Non-clinical, quality and environmental impact assessments of cell and gene therapy products: report on the 5th Asia partnership conference of regenerative medicine - April 7, 2022. *Cytherapy*, 2023, 25(7):683-698.
- [17] Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, et al. Characterization of *in vivo* tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scld IL2R γ^{null} mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. *Regen Ther*, 2015, 1:30-37.
- [18] Kirkeby A, Nelander J, Hoban DB, et al. Preclinical quality, safety, and efficacy of a human embryonic stem cell-derived product for the treatment of Parkinson's disease, STEM-PD. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(10):1299-1314.
- [19] Mehler VJ, Burns CJ, Stauss H, et al. Human iPSC-derived neural crest stem cells exhibit low immunogenicity. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, 16:161-171.
- [20] Zhao T, Zhang ZN, Westenskow PD, et al. Humanized mice reveal differential immunogenicity of cells derived from autologous induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(3):353-359.
- [21] Chen HF, Yu CY, Chen MJ, et al. Characteristic expression of major histocompatibility complex and immune privilege genes in human pluripotent stem cells and their derivatives. *Cell Transplant*, 2015, 24(5):845-864.
- [22] Asuka M, Tetsuhiro K, Takuya H, et al. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates. *Nat Commun*, 2017, 8(1):385.

- [23] Yamasaki S, Sugita S, Horiuchi M, et al. Low immunogenicity and immunosuppressive properties of human ESC- and iPSC-Derived retinas. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(4):851-867.
- [24] Rong Z, Wang M, Hu Z, et al. An effective approach to prevent immune rejection of human ESC-derived allografts. *Cell Stem Cell*, 2014, 14:121-130.
- [25] Kim J, Daadi EW, Oh T, et al. Human induced pluripotent stem cell phenotyping and preclinical modeling of familial Parkinson's disease. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11):1937.
- [26] Grow DA, McCarrey JR, Navara CS. Advantages of nonhuman primates as preclinical models for evaluating stem cell-based therapies for Parkinson's disease. *Stem Cell Res*, 2016, 17(2):352-366.
- [27] Valadez-Barba V, Juárez-Navarro K, Padilla-Camberos E, et al. Parkinson's disease: an update on preclinical studies of induced pluripotent stem cells. *Neurologia (Engl Ed)*, 2023, 38(9):681-694.
- [28] Morizane A. Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells. *Inflamm Regen*, 2023, 43(1):16.
- [29] Brot S, Thamrin NP, Bonnet ML, et al. Long-term evaluation of intranigral transplantation of human iPSC-derived dopamine neurons in a Parkinson's disease mouse model. *Cells*, 2022, 11(10):1596.

· 协会之窗 ·

科研实验室建设与管理分会学术年会 暨《生物医学中心实验室建设与管理要求》团体标准发布会、 科研实验室规范化建设与管理培训班召开

日前，中国医药生物技术协会科研实验室建设与管理分会 2024 年学术年会暨《生物医学中心实验室建设与管理要求》团体标准发布会、科研实验室规范化建设与管理培训班，在北京北投台湖演艺酒店召开。会议由中国医药生物技术协会科研实验室建设与管理分会主办、南方医科大学南方医院、北京大学第三医院、北京协和医院共同承办。国家科技部基础条件平台中心研究员徐振国、中国医药生物技术协会驻会副理事长吴朝晖、行业发展部主任李昂、南方医院教授吴炳义、北京大学第三医院处长闫丽盈等，出席大会开幕式、《生物医学中心实验室建设与管理要求》团体标准发布会并致辞。来自北京协和医院、四川大学华西医院、陆军军医大学第一附属医院、中山大学第三附属医院、上海交通大学医学院附属胸科医院等全国各大高校、医院科研实验室和科研机构的 200 余名代表参加了会议。

本次学术会议和培训班邀请了多位国内知名专家教授进行讲学，会议内容丰富，议题广泛，围绕团体标准解读、实验室建设管理及评价、科研诚信、人员队伍建设、科研新进展、临床转化与创新等关键问题进行深入研讨，会场学术研讨气氛热烈。本次大会还特别安排了优秀论文口头交流及壁报交流，并在闭幕式上对优秀论文颁发了荣誉证书。

大会还组织与会代表对协和医院和北医三院进行了参观，学习堪称“样板”的国内科技创新中心运作模式。

与会代表对会议的讲学内容和水平给予了高度赞扬，并表示获益匪浅。

本次会议既有业内大咖分享的学术盛宴，也不乏青年学者充满创意的思想碰撞；有利于加强国内各科研实验室之间的学术交流，并积极推动国内科研实验室的规范建设、人才培养与科技创新。