浅谈干细胞及细胞治疗

生物系90级 陈晓霞

浅谈干细胞及细胞治疗

*什么是干细胞?

*干细胞为什如此火热?

*干细胞治疗是什么?

*细胞治疗包括什么?

*国内国际的发展趋势是什么?

什么是干细胞?

干细胞是尚在发育初始阶段的细胞，是一类具有自我更新、高度增殖和多向分化潜能的细胞群体。具有再生为各种组织器官和人体细胞的潜在功能。具有极高的医疗价值。被称为“种子细胞”

用于治疗多种疾病，例如癌症、遗传疾病、心脏病、脊髓损伤、中风、糖尿病、老年痴呆、帕金森、红斑狼疮、肝病等多种难治性疾病。在抗衰老及医学美容方面也有非凡成绩。被医学届称为“万能细胞”。

干细胞的分类

根据干细胞所处的发育阶段分为：

—胚胎干细胞（*embryonic stem cell, es* 细胞）

—成体干细胞（*somatic stem cell*) 是未分化的细胞，在发育后在整个身体中发现，其通过细胞分裂而增殖以补充垂死细胞并再生受损的组织。更准确地名称为"体细胞干细胞"

对成体干细胞的科学兴趣集中在它们无限地分裂或**自我更新**的能力，并产生它们起源的器官的所有细胞类型，具有潜力从几个细胞再生出整个器官。

干细胞的分类

根据干细胞发育潜能可分为三类：

—全能干细胞（*totipotent stem cell, TSC*）：具有形成完整个体的分化潜能，能被诱导分化成全部器官组织，如受精卵；

—多能干细胞 *(pluripotent stem cell)*：具有分化出多种细胞组织的潜能，如胚胎干细胞（*ES*）

—单能干细胞 *(unipotent stem cell)*：只能定向分化成一种或两种密切相关的细胞类分化，如神经干细胞，造血干细胞。

通过将干细胞进行体外培养、定向诱导、培养出全新的细胞、组织、器官。修复或替换受损的组织器官。人体疾病的修复可以像修复机器、设备一样，只需要修复或更换零件，使机器良好运转。相信今天解决不了的疑难杂症会被治愈，相信人的寿命会得以延长。

干细胞产业链

上游：干细胞的采集与储存（已经成熟）
包括：脐带血干细胞、脐带间充质干细胞、胎盘间充质干细胞、脂肪干细胞、牙髓干细胞等，因干细胞治疗新冠肺炎重症患者也掀起了干细胞储存热潮。
中游：干细胞的增殖与药物研发（大多处于试验阶段）
截止2021年7月，全球有21款干细胞产品获批上市，其中欧盟上市最多，有6款产品，韩国有5款。干细胞药物临床试验中最多的是间充质干细胞。因为间充质干细胞具有细胞分化能力强，细胞抗原性比较弱的特征，对配型的要求不高。
下游：干细胞治疗临床研究及应用（大多处于试验阶段）
干细胞治疗：是利用干细胞的分化能力，将健康的干细胞移植到患者体内，使组织得以再生修复。

上游—脐带血及脐带组织储存库

脐带血含有丰富的干细胞：宝宝的干细胞不仅适用于自己，也可适用于家庭的其他成员。可以治疗血液系统疾病，代谢疾病，免疫疾病，恶性肿瘤等

——脐带血中的造血干细胞（*HSCs*）

可以分化成各种血细胞， 包括红细胞，白细胞和血小板。

——脐带血储存：

将宝宝脐带和胎盘内的血集中采集到血袋内，经过实验室的处理后， 在极低温的恒温中长期保存，保持细胞的活性

——脐带组织的间充质干细胞（*MSCs*）

可以快速分裂并且再生出多种细胞：软骨、骨骼和神经等细胞

——脐带组织的储存：

主要是在宝宝出生后，将脐带组织手机，通过实验室进行处理，在低温中储存保留脐带组织中的间充质干细胞。

上游—成体干细胞的储存

错过了脐带血、脐带组织的储存可以储存脂肪干细胞、牙髓干细胞等成体干细胞。越年轻的干细胞质量越好。

采集后得到的干细胞经过实验室的预处理后，将细胞至于*-196°C*液氮中低温保存，需要时再进行细胞复苏。

在加拿大如何选择好的专业的脐带血及组织储存机构?
——加拿大卫生部注册认可*(Health Canada)*
——美国血库协会的认证（*AABB, American Association of Blood Banks*）
——美国病理学家学院的认证（*CAP, College of American pathologists* ）

中游-干细胞药物增殖与药物研发企业

中国：干细胞的新药申报，截止2021年8月，干细胞的药品备案27个，19个获得了“临床试验默示许可”其中间充质干细胞占18个。

商品名	国家	批准	适应症	细胞类型	来源
Osteocel	美国	2005	骨修复	异体骨髓 间充质干细胞	骨髓
Prochymal	美国	2009	移植物 抗宿主病	异体骨髓来源 间充质干细胞	骨髓
AlloStem	美国	2010	骨修复	异体脂肪 间充质干细胞	脂肪
CardioRel	印度	2010	心肌梗塞	自体间充质干 细胞	／
MPC	澳大 利亚	2010	骨修复	自体间质前体 细胞产品	骨髓
Grafix	美国	2011	急性/慢性伤 口	异体胎盘膜 间充质干细胞	胎盘
Cellgram-AMI	韩国	2011	急性 心肌梗死	自体骨髓 间充质干细胞	骨髓
Cellentra VCBM	美国	2012	骨修复	骨基质异体 间充质干细胞	骨基质
Cartistem	韩国	2012	膝关节 软骨损伤	脐带血 间充质干细胞	脐带血
Cuepistem	韩国	2012	复杂性克罗恩 病并发肛瘘	自体脂肪 间充质干细胞	脂肪
Trinity ELITE	美国	2013	骨修复	骨基质异体 间充质干细胞	骨基质
OvationOS	美国	2014	骨修复	骨基质异体 间充质干细胞	骨基质
NeuroNATA-R	韩国	2014	肌萎缩性侧索 硬化症	自体骨髓 间充质干细胞	骨髓
Stempeucel	印度	2015	血栓闭塞性动 脉炎	骨髓混合 间充质干细胞	骨髓
Temcell	日本	2016	移植物 抗宿主病	骨髓间充质干 细胞	骨髓
Stemirac	日本	2018	脊髓损伤	自体骨髓 间充质干细胞	骨髓
Alofisel	欧盟	2018	复杂性克罗恩 病并发肛瘘	异体脂肪 间充质干细胞	脂肪
RNL- AstroStem	日本	2018	阿尔茨海默病	自体脂肪 间充质干细胞	脂肪

中游-干细胞药物增殖与药物研发企业

据不完全统计：全球曾经获准上市的间充质干细胞产品有18款，符合药品要求的有10款。

下游—细胞治疗（临床研究机构、美容机构）

细胞治疗分为干细胞治疗和免疫细胞治疗。

干细胞治疗：包括神经干细胞、骨髓干细胞、外周造血干细胞、脐带血干细胞、间充质干细胞、脂肪干细胞治疗等
干细胞治疗是通过干细胞移植来替代、修复患者损失的细胞，恢复细胞组织功能，从而治疗疾病。

免疫细胞治疗：是通过采集人体自身免疫细胞，经过体外培养，使其数量扩增成千倍的增多，靶向性杀伤功能增强，然后再回疏到患者体内，从而杀灭血液及组织中的病原体、癌细胞、突变的细胞。

下游—细胞治疗（临床研究机构、美容机构）

*干细胞治疗：干细胞治疗包括：成体干细胞治疗、胚胎干细胞治疗、诱导多能干细胞治疗等，目前我国的干细胞治疗大多集中在成体干细胞中的间充质干细胞治疗。
——自体干细胞治疗，相关并发症的风险较低，未来字体干细胞治疗市场的增长速度会越来越快。
——间充质干细胞市场有着巨大发展潜力，间充质干细胞是一种多能干细胞，其具有自我更新和多向分化的能力。

*免疫细胞治疗：
*2021*年9月3日：药明巨诺靶向*CD19*的*CAR-T*疗法药物：瑞基奥伦塞注射液已正式获批。用于治疗成人患者的复发或者难治性大*B*细胞淋巴瘤，是中国第二个获批的*CAR-T*药品，也是中国首款*1*类生物制品的*CAR-t*产品。
*NK*细胞
CAR-T, 即嵌合抗原受体*T*细胞，其基本原理是利用病人自身的免疫细胞清除癌症。

干细胞的监管

作为新型生物治疗产品，多数干细胞产品依旧处于临床治疗研究前期，存在难以确定和控制的内源性和外源性风险因素，安全性和有效性一直是大众关心的话题，使得干细胞在监管方面显得尤为重要。对于细胞治疗产品是医疗技术还是药品也是世界各国的热点话题，各国的监管政策也围绕着这两个思想不断的动态调整。中国：

干细胞是按照技术、药品“双轨制”监管：

——医疗技术监管，是由国家卫生健康委员会监管的“干细胞临床研究”实行“双备案”制度，即干细胞临床研究机构备案必须和干细胞临床研究项目备案一起申报。

——药品监管，是由国家药品监督管理局（*NMPA*）监管的“干细胞临床试验”，按照药品上市的程序进行管理。

干细胞的监管

作为医疗技术申报备案的依据：

——《干细胞临床研究管理办法（试行）》2015-原国家卫生计生委、原食品药品监督管理总局，是我国关于干细胞临床研究的首个规范性文件；

——《关于做好2019年干细胞临床研究监督管理工作的通知》（国卫办科教函【2019】169号）-国家卫生健康委和国家药品监督管理局

——《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》

干细胞的监管

作为药品（治疗用生物制品）的注册制：

a) 申报药品：向国家药品监督管理局按治疗用生物制品申报研发、注册申报。

b) 申报备案的依据：

——《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》2017 原国家食品药品监督管理局

——《药品生产质量管理规范（2010年修订）》-生物制品附录

——《GMP附录-细胞治疗产品》（征求意见稿）2019-国家药品监督管理局

——《药品注册管理办法》修订稿 2017-原国家食品药品监督管理局

——《生物制品注册分类及申报资料要求（试行）》，细胞治疗首次纳入至药品管理审批中，并可按“治疗用生物制品”相应类别要求进行申报

—— 《治疗用生物制品注册受理审查指南（试行）》

——《药物非临床研究质量管理规范》（药物GLP）

——《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》2020年7月 CDE发布

——《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则（征求意见稿）》2020年8月

——《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》

干细胞的监管

其他相关法规：

——《人类遗传资源管理条例》-国务院

——《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

干细胞的监管

美国*FDA*将细胞治疗产品作为药品进行监管，由*FDA*生物制品评价与研究中心（*Center for Biologics Evaluation and Research ,CBER*）执行管理审评工作。按照《联邦食品药品和化妆品法案》与《公共卫生服务法案》（*Public Health Sevice Act)* 的相关规定，从对人体的安全性的高低角度，将细胞、组织或基于细胞与组织的产品分为两类产品，一种产品称为药品，即*“351*产品”，另一种称为*“361*产品”。

1）*“351*产品”是按照药品管理，因为其相对风险较高，必须经过新药的临床试验，以证明安全、有效、质量可控，经过*FDA*审评、批准后方可进入市场销售。 如：*CAR-T*细胞，在生产过程中细胞培养基来源，是否含有人源/动物源成分而造成风险；或者在生产过程中会造成的交叉污染的发生；还有在体外培养操作过程中存在的潜在风险；以及细胞生物学与遗传学造成的风险等。

2）*“361*产品”是不需要经过临床试验，不需要*FDA*可直接进入临床应用。这类产品质量稳定可控，产品来源，制备过程简单，并且已经过大量临床医学数据证明其产品的安全性，只需要备案即可上市销售。

干细胞的监管

*361*产品有如下特征：

——确保产品为最小操作，如血液只进行简单的分离操作，然后再回归至受体本身，并没有改变血液原本功能。如果由于复杂的提取，添加化学成分改变血液成分或造成污染，这样的操作也意味着风险较高，就不符合最小操作原则。

——同源性使用，即供体与受体有相同的功能。

——确保细胞产品不与其他产品结合使用，当与其他产品结合后可能会归属到医疗器械或其他产品的管理。

——确保细胞产品进入体内不会影响身体的代谢活动的改变或功能性的改变，如干细胞会杀死癌细胞，就不应归入至“*361*产品”中。

通过美国*FDA*对所谓的“*351*产品”与“*361*产品”的监管划分，可以看到：干细胞，*CAR-T*等细胞治疗类产品，由于产品的高风险性、制备工艺的复杂性，被直接定义至“药品”，完全按照*FDA*对新药审评的程序管理。

AABB-Standards For Cellular Therapy Services , 10th Edition



Product Code: 213110
ISBN: 978-1-56395-414-6

The 10th edition of *Standards for Cellular Therapy Services* details the latest standards of practice for accredited cellular therapy facilities.

Significant changes to the 10th edition include:

- New standards 1.5 and 1.5.1 require that accredited cellular therapy facilities perform assessments of risk related to the potential introduction of contamination.
- New standard 4.5.2.1 requires that accredited cellular therapy facilities identify vulnerable donor populations who would require access to a donor advocate prior to giving consent.
- Standard 5.12.2.10 has been edited to require that facilities have policies, processes and procedures to ensure that when a new infectious disease emerges, action is taken.
- Standard 5.29.2 has been expanded to require policies, processes, and procedures to observe recipients for complications related to immune effector cellular therapy.
- New standard 5.30.1 requires clinical facilities to provide data to their chosen registry in a manner that is consistent and appropriate.

(2021, AABB, softcover, 176 pages, ISBN 978-1-56395-414-6)

Effective date: July 1, 2021

AABB-Standards For Cellular Therapy Services , 10th Edition

AABB Accredited Cord Blood (CB) Facilities	AABB Accredited Hematopoietic Progenitor Cell (HPC) Facilities	AABB Accredited Somatic Cell Facilities	AABB Accredited Cellular Therapy Clinical Services Facilities

AABB认可的脐带血库

AABB认可的造血祖细胞产品机构

AABB认可的体细胞产品机构

AABB认可的细胞治疗的临床服务机构

AABB-Standards For Cellular Therapy Services

AABB
认可的脐带血库

State	Description	City	Country
YUHANG	Zhejiang Cord Blood Bank/Zhejiang Lvkou Biotechnology Co Ltd *	Hangzhou	CHN
XIZHI DIST.	Healthbanks Biomedical Co, Ltd	New Taipei City	TWN
WEST SUSSEX	Cells4Life Group LLP - Burgess Hill	Burgess Hill	GBR
WEST BENGAL	Cordlife Sciences India Pvt. Ltd. *	24 Paraganas (south)	IND
WA	Bloodworks Northwest	Seattle	USA
VITACURA	Vidacel	Santiago	CHL
TAMIL DU	LifeCell International Pvt. Ltd.,Chennai *	Chennai	IND
SP	CordVida	Sao Paulo	BRA
SP	Hospital Israelita Albert Einstein	Sao Paulo	BRA
SP	Criogenesis	Sao Paulo	BRA
SG	Singapore Cord Blood Bank Limited	Singapore	SGP
QC	OVO Biosurance	Montreal	CAN
ON	Canadian Blood Services' Cord Blood Bank	Ottawa	CAN
ON	Create Cord Blood Bank	Toronto	CAN
ON	Insception Lifebank Cord Blood Program Insception Bioscience	Mississauga	CAN
ON	Progenics Cord Blood Cryobank	Toronto	CAN
OH	Cleveland Cord Blood Center	Cleveland	USA
NJ	Vitalant Cord Program - Allendale	Allendale	USA
NJ	Celularity, Inc	Florham Park	USA
NICOSIA	CBB Lifeline Biotech LTD	Strovolos	CYP
NEW TAIPEI CITY	StemCyte Taiwan Co., Ltd.	Linkou	TWN
NEIHU DISTRICT	Bionet Corporation *	Taipei City	TWN
N/A	Cryoviva (Thailand) Ltd. *	Nakhon Pathom	THA
MO	St. Louis Cord Blood Bank and Cellular Therapy Laboratory	Saint Louis	USA
MI	Versiti Blood Center of Michigan - Grand Rapids	Grand Rapids	USA
MA	New England Cryogenic Center, Inc.	Marlborough	USA
KY	Norton Healthcare, Inc.	Louisville	USA
KY	Viacord	Hebron	USA
JIANGSU PROVINCE	Boyalife Inc.	Wuxi	CHN
ISRAEL	Chaim Sheba Medical Center	Tel-Hashomer	ISR
IN	Cryopoint, LLC	Brownsburg	USA
HARYA	Cryoviva Biotech Pvt. Ltd.	Gurgaon	IND
GUANGDONG PROVINCE	Shenzhen Beike Biotechnology Co., Ltd. *	Shenzhen	CHN
FL	Stem Cell Cryobank	Boynton Beach	USA
FL	Cord For Life	Altamonte Springs	USA
FL	Cryo-Cell International Inc.	Oldsmar	USA
ENGLAND	Future Health Technologies, Ltd	Nottingham	GBR
DUBAI	Cell Save Arabia	Dubai	ARE
CYBERJAYA	CryoCord Sdn Bhd	Cyberjaya, Selangor	MYS
CUMBAYÁ - LA PRIMAVERA	Biocells Discoveries Internacional S.A.	Quito, Pichincha	ECU
COIMBRA	Stemlab SA (Crioestaminal) *	Cantanhede	PRT
CO	Clinimmune Labs (CL)	Aurora	USA
CA	StemCyte Inc.	Baldwin Park	USA
CA	San Diego Blood Bank	San Diego	USA
CA	Healthbanks Biotech USA	Irvine	USA

AABB
认可的脐带血
库

AABB-Standards For Cellular Therapy Services

BEIJING	Beijing Cord Blood Bank,Beijing Jiachenhong Bio-Tech Co. LTD *	Beijing	CHN
BC	HealthCord Cryogenics Corporation	Vancouver	CAN
AZ	Cord Blood Registry - A California Cryobank Company	Tucson	USA
AZ	Celebration Stem Cell Centre	Gilbert	USA
ATTICA	Medstem Services	Marousi, Athens	GRC
ANDORRA	Cellab *	Sant Julià De Lòria	AND
AB	Canadian Blood Services' Cord Blood Bank	Edmonton	CAN
	Stemlife Berhad *	Kuala Lumpur	MYS
	Bionet Corporation	Tainan City	TWN
	Cordlife Group Limited *	Singapore	SGP
	Biohellenika S.A. *	Thessaloniki	GRC
	The Polish Stem Cells Bank S.A. *	Warsaw	POL
	Taiwan Advance Bio-Pharm, Inc. *	New Taipei City	TWN
	EIL, Inc.	Tokyo	JPN
	Biovault Technical Ltd.	Plymouth, Devon	GBR
	Vidacord S.L. *	Alcala De Henares, Madrid	ESP
	BioKryo GmbH	Sulzbach/Saar	DEU
	CryoSave South Africa *	Pretoria	ZAF
	Cordlife Medical Philippines, Inc. *	Quezon City	PHL
	Mekostem Stem Cell Bank *	Ho Chi Minh City	VNM
	Cruilife Stem Cell Science and Technology	Wuxi City	CHN
	Babycord-Jordan *	Qastal	JOR
	Cell Safe Cord Blood Bank	Cairo	EGY
	Guangdong Cord Blood Bank, Guangzhou Municipality Tianhe Nuo *	Guangzhou	CHN
	Sevibe Cells SL *	Girona	ESP
	Next Biosciences (Netcells) *	Midrand, Johannesburg	ZAF
	KRIO Intézet Zrt. *	Budapest	HUN
	StemCell Institute	Minato-ku, Tokyo	JPN
	Cordon de Vida S.A	Panamá	PAN
	HealthBaby Biotech (HK) Co, Ltd *	Shatin, N.T	HKG
	Cryolife Company Limited (CRYOLIFE)	Shatin	HKG
	Jiangsu Beike Bio-Technology Co., Ltd *	Taizhou, Jiangsu Province	CHN
	PT Cordlife Persada *	Jakarta Pusat	IDN
	Cryoviva Singapore Pte Ltd *	Mapex Building	SGP
	MEDEZE Group Co., Ltd.	Nakhonpathom	THA
	Mononuclear Therapeutics Limited *	Hong Kong	HKG
	Reliance Life Sciences Pvt. Ltd	Navi Mumbai, Maharashtra	IND
	Cordlife (Hong Kong) Ltd. *	Shatin, New Territories	HKG

AABB认可的体细胞产品

AABB-Standards For Cellular Therapy Services

State	Description	City	Country
	Reliance Life Sciences Pvt. Ltd	Navi Mumbai, Maharashtra	IND
	Medstar Georgetown University Hospital	Washington	USA
	Healthbanks Biomedical Co, Ltd	New Taipei City	TWN
	Cruilife Stem Cell Science and Technology	Wuxi City	CHN
	Reviva Cell (Thailand) Ltd. *	Nakhon Pathom	THA
	Sichuan Neo-Life Stem Cell Biotech Inc, Sichuan Stem Cell Bk *	Chengdu	CHN
	Sichuan Wuyan Biotechnology Co. Ltd *	Chengdu	CHN
	Asian Integrated Cell Laboratory Limited	Kowloon Bay	HKG
FL	Interdisciplinary Stem Cell Institute	Miami	USA
JIANGSU PROVINCE	Boyalife Inc.	Wuxi	CHN
JILIN	Jilin Guojian Life Engineering Science *	Changchun, Jilin	CHN
KY	Viacord	Hebron	USA
MD	National Institutes of Health	Bethesda	USA
MINHANG DISTRICT	Shanghai Life Medical Science and Technology Co., Ltd.	Shanghai	CHN
MN	University of Minnesota Medical Center Fairview Cell Therapy	St. Paul	USA
SICHUAN	Chengdu Qingke Biotechnology Co., Ltd.	Chengdu	CHN
SP	CordVida	Sao Paulo	BRA

Page 1 of 1 (17 records)

*Indicates that this facility has received a variance from a specific standard.

“中国国家干细胞资源库”获中国合格评定国家认可委员会颁发的第一张生物样本库的认可证书（*ISO 20387*）

中国细胞生物学会标准工作委员会发布了6项干细胞领域团体标准：

《人间充质干细胞》

《人视网膜色素上皮细胞》

《人诱导多能干细胞》

《人心肌细胞》

《人造血干/祖细胞》

《原代人干细胞》

相关新闻

*2021年9月3日：药明巨诺靶向CD19的CAR-T疗法药物：瑞基奥伦塞注射液已正式获批。用于治疗成人患者的复发或者难治性大B细胞淋巴瘤，是中国第二批获批的CAR-T药品，也是中国首款1类生物制品的CAR-t产品。

*2021年5月“干细胞研究与器官修复”列入“十四五”国家研发计划重点项目。

*2021年6月《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例（草案）》率先在国内为细胞和基因产业立法

相关新闻

*美国国立卫生研究院管理的临床研究登记系统：*Clinicaltrials.gov,*查看全球登记的干细胞临床试验截止*2021*年*8*月*30*日，共计*5958*项，美国*2845*项，中国有*849*项，呈现井喷式增长。

*国际干细胞研究学会（*ISSCR*，*international society for stem cell research*）*2021*年5月发布了《干细胞研究和临床转化指南》，包括干细胞的备胎模型、人类胚胎研究、嵌合体、类器官和基因编辑。该协会成立于*2002*年，拥有来自*65*个以上国家的大约*4000*名成员，是卓越的全球性、跨学科、致力于干细胞研究及其临床转化的研究学会。

English DOWNLOAD

Key Topics

- Culture of Human Embryos
- Embryo Models
- Chimeras
- Heritable Genome Editing
- Mitochondrial Replacement Techniques (MRT)
- Organoids
- Research Review Process
- Procurement of Cells/Tissues
- Unproven Cell Products

Contents

1. Fundamental Ethical Principles

2. Laboratory-based Human Embryonic Stem Cell Research, Embryo Research, and Related Research Activities

3. Clinical Translation of Stem Cell-based Interventions

4. Communications

Guidelines for the Field of Stem Cell Research and Regenerative Medicine

As a service to the field, the ISSCR develops guidelines that address the international diversity of cultural, political, legal, and ethical issues associated with stem cell research and its translation to medicine. The guidelines maintain and underscore widely shared principles in science that call for rigor, oversight, and transparency in all areas of practice. Adherence to these principles provides assurance that stem cell research is conducted with scientific and ethical integrity and that new therapies are evidence-based.

Responding to advances in science, the guidelines were updated in 2021 to encompass a broader and more expansive scope of research and clinical endeavor while maintaining the fundamental principles of the research and application. The 2021 guidelines include new recommendations to address the recent scientific advances involving embryos, stem cell-based embryo models, chimeras, organoids, and genome editing.

Accessing the 2021 ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation update, online or PDF file:

Use the Table of Contents on the left to navigate to each main section of the updated ISSCR Guidelines;

Visit the Key Topics, which are intended to assemble areas of the ISSCR Guidelines update related to the topic onto one page; and

Download a clickable PDF (top left on this page)

For more context, refer to the following papers written by members off the 2021 ISSCR Guidelines

ISSCR Guidelines

for Stem Cell Research and Clinical Translation

ISSCR

INTERNATIONAL SOCIETY
FOR STEM CELL RESEARCH

Version 1.0, May 2021

Table of Contents

1. Fundamental Ethical Principles 3

2. Laboratory-based Human Embryonic Stem Cell Research, Embryo Research, and Related Research Activities 6
   - 2.1 Review Processes 6
   - 2.2 Research Review Categories 9
     - 2.2.1 Category 1 10
     - 2.2.2 Category 2 12
     - 2.2.3 Category 3 14
   - 2.3 Procurement and Informed Consent of Human Biological Materials 15
     - 2.3.1 Review Process for the Procurement of Human Cells and Tissues 15
     - 2.3.2 Informed Consent for the Donation of Human Cells and Tissues 16
     - 2.3.3 Payments to Individuals Donating Cells and Tissue for Research 18
   - 2.4 Derivation, Banking and Distribution of Human Stem Cell Lines 19
   - 2.5 Mechanisms for Enforcement 20

3. Clinical Translation of Stem Cells-based Interventions 22
   - 3.1 Classifying Stem Cell-, Cell-, and Tissue-based Interventions 22
   - 3.2 Cell Processing and Manufacture 23
     - 3.2.1 Sourcing Material 24
     - 3.2.2 Manufacture 24
   - 3.3 Preclinical Studies 27
     - 3.3.1 General Considerations 27
     - 3.3.2 Safety Studies 28
     - 3.3.3 Efficacy Studies 31
     - 3.3.4 Transparency and Publication 32
   - 3.4 Clinical Research 32
     - 3.4.1 Oversight 33
     - 3.4.2 Standards for Clinical Research Conduct 33
     - 3.4.3 Transparency and Reporting of Research Results 37
     - 3.4.4 Issues Particular to Early Phase Trials 38
     - 3.4.5 Issues Particular to Late Phase Trials 39
     - 3.4.6 Research Subject Follow-up and Trial Monitoring 40
     - 3.4.7 Issues Particular to Genomic Editing of Somatic Stem Cells 41
     - 3.4.8 Clinical Research that Involves Heritable Changes to the Human Genome 41
     - 3.4.9 Clinical Research that Involves *In utero* Stem Cell and Genome Editing Interventions 43
   - 3.5 Unproven Stem Cell-based Interventions and Medical Innovation 44
   - 3.6 Clinical Application 47
     - 3.6.1 Regulatory Approval 47
     - 3.6.2 Access and Economics 49

4. Communications 51

5. Standards in Stem Cell Research 55

Acknowledgments 56
- Task Force to Update the ISSCR Guidelines 56

Appendices 57
- A1. The Transfer of Human Stem Cells or their Direct Derivatives into Animal Hosts 57
- A2. Sample Informed Consent Documents for Procurement of Human Biomaterials for Stem Cell Research 59
  - A2.1 Embryo Donation for Stem Cell Research; Created for Fertility Purposes and in Excess of Clinical Need 59
  - A2.2 Somatic Cell Donation for Stem Cell Research 59
  - A2.3 Egg Donation for Stem Cell Research; Provided Directly and Solely for Stem Cell Research 59
  - A2.4 Egg Donation for Stem Cell Research; Collected During the Course of Fertility Treatment and in Excess of Clinical Need 59
  - A2.5 Sperm Donation for Stem Cell Research 59
- A3. Informed Consent Considerations for Procurement of Cells and Tissues for Stem Cell Research and Translation 59
- A4. Sample Material Transfer Agreement Document 60
- A5. Considerations for Genome Editing Research 60
- A6. Informed Consent Standard for Stem Cell-Based Interventions Offered Outside of Formal Clinical Trials 63

Glossary 64
- G.1 The Term "Embryo" and Other Terms Used to Describe Early Stages of Development 64
- G.2 Terminology Relating to Developmental Potential 66
- G.3 The Term "Chimera" in Stem Cell Research 66
- G.4 Terms Used in Transplantation 67
- G.5 General Terms Pertaining to Research and Research Participants 67

References 69

References

Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/

American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol. 108*, 1305–1317.

Bacman, S., Williams, S., Pinto, M. *et al.* Specific elimination of mutant mitochondrial genomes in patient-derived cells by mitoTALENs. *Nat Med 19*, 1111–1113 (2013). https://doi.org/10.1038/nm.3261

Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, *et al.* MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNAAla levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation [published correction appears in Nat Med. 2018 Oct 5;:]. *Nat Med.* 2018;24(11):1696–1700. doi:10.1038/s41591-018-0166-8

Benjaminy S, Kowal SP, MacDonald IM, Bubela T. Communicating the promise for ocular gene therapies: challenges and recommendations. Am J Ophthalmol. 2015 Sep;160(3):408-415.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.026. Epub 2015 May 30. PMID: 26032192.

Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology 242*, 1–13.

Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA 303*, 2058-2064.

Bubela T, McCabe C, Archibald P, Atkins H, Bradshaw SE, Kefalas P, Mujoomdar M, Packer C, Piret J, Raxworthy M, Soares M, Viswanathan S. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement. *Regen Med.* 2015;10(7):897-911. doi: 10.2217/rme.15.51. Epub 2015 Nov 13. PMID: 26565607.

Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer 104*, 1497-1504.

Costa-Borges, N., Nikitos, E., Spath, K. *et al.* (2020) First registered pilot trial to validate the safety and effectiveness of maternal spindle transfer to overcome infertility associated with poor oocyte quality. *Fertility & Sterility* (Abstract only) *114*, issue 3, supplement , e71-e72 https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.08.220

Council for International Organizations of Medical Sciences (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf

Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192. ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. Hum. Reprod. *17*, 1409–1419.

Easson EC, Russell MH. Cure of Hodgkin's disease. *BMJ.* 1963;5347:1704–7.

Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril. 100*, 935–939.

European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).

European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholarship. Science Policy Briefing. http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPB10.pdf

对干细胞等细胞治疗产品的相关思考

一、胚胎干细胞的“伦理之争”

*在2008年奥巴马登台之前，对胚胎干细胞的伦理产生比较大的反响，曾经一度禁止。经历了几次人类胚胎干细胞政策的变动。

争论的焦点主要是传统的干细胞是从胚胎中提取的。当时小布什政府曾长期对胚胎干细胞的研究设限，导致很多科学家的研究资金受限。当时的观点认为：“是对人类胚胎的故意摧毁”“是不可跨越的道德底线”“出现人类自己造出人类本身的现象”...

2008年日本科学家山中伸弥将人体分化程度较高的表皮细胞转化为干细胞，这种干细胞称为诱导多能干细胞（IPS细胞），其与胚胎干细胞在自我跟新能力和分化潜能方面很相似。

2009年3月奥巴马放开了胚胎干细胞的研究。

目前各国除在禁止制造克隆人这一点上达成基本的共识之外，其余的管理政策不同。与各国的文化，习俗，宗教信仰等分不开。

对干细胞等细胞治疗产品的相关思考

一、胚胎干细胞的“伦理之争”（续）

*胚胎是否为“人”

*胚胎的来源？流产的胎儿细胞、体外受精时剩余的配子或囊胚、资源捐献的生殖细胞

*是否可以用无性生殖技术制出的胚胎进行研究？

……

对干细胞等细胞治疗产品的相关思考

二、加强干细胞的监管：

*2019年4月3日，美国FDA发文，重申“干细胞疗法需接受FDA监管”

—2017年8月，FDA向US Stem cells Clinics（2018年其利润达到了670万美元），发出通知，指其脂肪干细胞疗法未经FDA批准，偏离了药物生产标准。

—2019年对佛罗里达州Altamonte Springs的 Cord for life 公司发出警告：该企业制造了未经批准的脐带血产品，违反了 cGMP(current good manufacturing practice) 要求。包含未能验证细菌污染的过程，使患者处于潜在危险中。

对干细胞等细胞治疗产品的相关思考

三、建立细胞治疗产品的生产质量管理规范：

*细胞治疗产品是“活细胞”产品，细胞药物可能仅仅一次给药，而后观察评估细胞在体内生存情况，对生产与质量控制提出了很高的要求。

例如：间充质干细胞（*MSCs*）在体外培养过程，会出现各种情况，可能导致疗效的降低，同时引发副作用，如：凋亡，炎症，拴塞等。在冷冻复苏后，这些干细胞会出现功能降低，易被免疫细胞清除。

国内外，不同的企业，科研单位使用的工艺，方法不同，导致生产制备的间充质干细胞质量不一致，疗效不同，如何规范制备和临床应用的质量标准，保证患者的治疗效果。

对干细胞等细胞治疗产品的相关思考

四、严格管理控制干细胞捐赠者到接收者传染病传播的风险。

Thank you !