

疗法进化 > 肿瘤进化

科学家尝试用组合式靶向疗法剿灭癌症

大约6年前,Alberto Bardelli跌入了科研低谷。Bardelli是意大利都灵大学癌症生物学家,他一直在研究癌症靶向疗法——针对导致肿瘤生长的突变的药物。这种方法的效果似乎很好,一些患者开始逐渐康复。但随后未能避免的是,患者的肿瘤开始对药物产生耐药性。随着时间的发展,Bardelli将会看到癌症重新复发。“我碰到了一堵墙。”他说。Bardelli意识到,问题并不在于具体的突变,而是进化本身。“不幸的是,我们面对的是地球上最强大的力量之一。”他说。

研究人员一直认为肿瘤会进化。随着它们的发展会产生突变,并出现大量存在基因差异的细胞。这些细胞会对抗癌药物产生耐药性,并幸存下来继续扩散。似乎不管医生用什么药物,肿瘤最终都会适应。研究人员很难打破这一过程,因为随着时间的发展,癌症会在人体内进化。“我们总是对患者说癌症会以达尔文的自然选择方式在体内进化,但是我们并没有足够的证据证实这一点。”英国伦敦弗朗西斯·克里克研究所癌症研究者 Charles Swanton 表示。

这一局面正在改变。由于测序技术的进步和大规模样本及临床数据收集的发展,科学家正在拼凑出癌症演化的详细图像,从而揭示肿瘤耐药性的根源,在一些情况下甚至能够找到治愈癌症的办法。随着攻克癌症的“武器”日益增多,生物学家正在设法利用相关发现。

生命之树

癌细胞存在着大量惊人的突变。2012年,Swanton和同事对患有肾癌的两名患者进行了多个活检,他们发现即便是在同一个人体内,也不存在同样的样本。该团队不仅检测了主要的肿瘤,还有扩散到患者身体其他部位的卫星肿瘤(即转移性肿瘤)。研究人员在每名患者的各种肿瘤样本中发现了100多种突变,其中仅有1/3的突变在所有样本中存在共性。

一名患者体内各种癌细胞之间的关系可以通过进化生物学家对物种的分类进行描绘:通过绘制系统发育谱系树,分支往往能够追溯到共同的祖先。来自进化树干上第一个恶性细胞出现的突变,最终会出现在所有肿瘤中,那些随后演化出的突变只会存在于树的分支上。为了清除这些肿瘤,Swanton表示,就要攻击树干中出现的突变。

现在,针对一些树干发生的肿瘤突变治疗已经存在,它们一开始往往会产生显著的免疫应答效应。但正如Bardelli所发现的那样,其随后就会产生耐药性。“我们通常会关注‘肿瘤变得越来越大’,但是却忽略了考虑后面留下了什么。”Swanton说,“留下的经常是难以治愈的耐药性克隆体。”但他认为,通过同时靶向多个树干突变,研究人员或许能够有机会消灭癌症。一个癌细胞能够连接二三地逃避攻击的机会很小。

其中一个实现这一目标的方式就是利用综合性的靶向疗法。研究人员已经开始在临床上检测将靶向疗法相结合的方法。然而,Swanton指出,对于大多数突变来说,并没有靶向性的药物。使用现有药物以一种不伤害患者的方式混合使用非常棘手。因此,Swanton正在聚焦免疫疗法——帮助免疫系统识别及毁灭癌症细胞的策略。

“我们总是对患者说癌症会以达尔文的自然选择方式在体内进化,但是我们并没有足够的证据证实这一点。”

如显微镜照片所示,肿瘤细胞能够对化疗药物奥沙利铂等产生耐药性。

图片来源:Margaret Oechsli



这项研究仍处于婴儿期,但Swanton正在带领一项有助于确认其发现的临床研究。这项叫作TRACERx(通过治疗跟踪癌症演化)的研究将跟踪850名肺癌患者的诊断和治疗过程,乃至死亡。它将记录随着时间流逝,肿瘤基因的变化,包括肺癌如何发展,相关治疗如何影响其发展等。一旦获得数据,Swanton希望能够筹集到足够资金,测试基于肿瘤细胞进化的治疗策略。

细胞竞争者

采用革命性的方式或许能够帮助免疫系统消灭肿瘤。美国佛罗里达州莫菲特癌症研究中心分子肿瘤学家Robert Gatenby有着更加谨慎的目标:他希望帮助患者可以带病生存。他看到很多人治疗后复发,认为癌症似乎不是一种生物学问题,而更像一种巫术。“它就像一个邪恶的东西,会不断出现,毁灭你所做的所有工作。”但是当它开始从进化论的观点思考癌症时,问题开始变得易于处理。

Gatenby开始尝试通过建立数学模型了解如何最好地应对问题。他的模型表明,很多肿瘤学家正在采取错误的疗法。特别是医生会给患者开出个人可以容忍的最大剂量化疗药物,以此尽可能地杀死更多癌症细胞。他们的希望是,通过这种方式在癌症产生耐药性之前剿灭它们。

然而,近年来的研究表明,在遇到相关疗法之前,肿瘤就会潜伏在耐药细胞内。耐药细胞的数量相对较少,因为耐药性会产生一定代价。然而,当患者收到异常大量的化疗药物后,耐药细胞会比易感细胞变得更加强大。Gatenby把药物的耐药性比作一把伞:“如果在下雨时,这把伞就非常有用;但如果不下雨,它就是负担。”Gatenby认为,通过审慎管理用药剂量或是时间,就能够利用易感细胞和耐药细胞之前的天

然竞争关系。

近来,他在患有两种乳腺癌的小鼠模型上验证了这一想法。当他和同事给小鼠提供标准的、大剂量的化疗药物紫杉醇后,治疗一结束,肿瘤就迅速卷土重来。该团队还尝试在肿瘤开始缩小时跳过使用药物,但这同样没能起到好的作用。他们给第三组小鼠先是采用了常规的高剂量化疗药物,一旦小鼠的肿瘤开始缩小,研究人员就会逐渐减少剂量。这一策略产生了最好的生存率,最终5只老鼠中有3只完全摆脱了药物。这一疗法旨在调节肿瘤如何应答以及在耐药性和易感细胞之间达成平衡。“我认为这是癌症生物学领域最激动人心的进展之一,因为这是一件相对容易尝试的事情。”亚利桑那州立大学生物学家、Gatenby的搭档Carlo Maley说。

2015年5月,莫菲特癌症中心发起了一项试点研究,以验证这种适应性疗法是否能够帮助患有前列腺癌的患者。医生将会监测这些患者的前列腺特异抗原(PSA,疾病进展标记)的水平。届时,他们将会管理标准疗法,或是停止标准疗法,具体决定尚待监测结果。

一个协定

医生已经注意到其他起作用的革命性范式。今年1月,波士顿马萨诸塞州总医院胸腔肿瘤学家Jeffrey Engelman和同事对一名患有转移性肺癌的52岁女性的病例进行了详细分析,相关成果发表于《新英格兰医学杂志》。这名女性的肿瘤存在遗传重排,形成了错误版本的ALK蛋白,因此医生首先给她开了克里唑替尼,这种药物能够抑制ALK的活性。患者产生了较高的反应,但随后却复发了。第二轮的疗法随后也失败了,因此医生转向了目前正在临床验证阶段的第三种疗法。这种疗法在一段

时间里起到了作用,但是不到一年,这名女性肝功能出现衰竭,她不得不住院。随后,医生发现第三轮治疗引发了一种新突变,让她的肿瘤又一次对克里唑替尼产生应答。当医生对该药物使用进行管理后,她的肝脏恢复了,她很快康复,最后出院。

对于Engelman和他的同事来说,这名女性对克里唑替尼重新产生敏感性是一个意外的好消息。但是研究人员可以将癌症朝着这个方向有意地引导。Gatenby将这种策略称为革命性的双盲法,他对此的解释是:想象设法通过引入捕食者如老鹰来控制老鼠的数量。这种捕食关系让老鼠形成了隐藏在灌木下的做法,因此人们可以找到蛇对付隐藏在灌木下的老鼠,而蛇则会让老鼠演化出喜欢开阔空间的特征,从而让它们再被老鹰抓住,Gatenby说。同样的道理可能也适用于癌症。利用一种疗法让癌症对第二种疗法变得脆弱,然后在两种疗法之间进行转换。“这并不是打地鼠的游戏。”Gatenby说,“而是经过仔细思考的,可以利用进化学规律的方法。”

很难保证这其中任何一种策略会发挥作用。但是即便这项实验失败了,其研究结果也会帮助研究人员精炼其理论,并可能解决一些未知的大问题。例如,肿瘤内的基因分化细胞如何发生作用?它们所栖息的细胞环境起到什么样的作用?哈佛大学医学院肿瘤学家Kornelia Polyak说,癌症研究人员倾向于聚焦细胞内的突变,而没有考虑那些变异细胞如何影响周围的细胞。“这是个很大程度上尚未探索的领域。”她说。

肿瘤细胞内的动态状况非常复杂,但是Engelman并未泄气。临床分析将会帮助研究人员理解其中的复杂性。“这些发现将会让我们日益接近越来越大的发现。”他说,“让人沮丧的是不知道到底在发生什么。”(冯丽妃)

一场地震点燃远方火山

科学家证明两者间复杂触发机制

近日,一场6.2级地震袭击日本九州岛。两天后,日本政府宣布阿苏山出现羽状烟雾。阿苏山是距离此次地震震中42公里的一座火山。在那里,一场小规模火山喷发正在发生。这场距离颇远的地震触发了它吗?在过去数年间,地震发生前,阿苏山曾发生过规模更大的喷发,因此,这只是个意外吗?

但一项新研究显示,这种所谓的远源触发理念并非牵强附会。研究人员发现,大规模地震能晃动数百公里外的火山岩浆,释放出的气体能增加岩浆压力,甚至导致火山爆发。

一般而言,地震和火山喷发在时间和空间上呈集群特征,因为两者通常都沿地质构造板块的边缘分布。大多数火山喷发前都会出现轻微震动,这与地下岩浆运动有关,而这也是能使地质学家有效监测火山活动的早期预警信号之一。

但科学家一直想知道为何大规模地震有时会伴随着远处小火山的喷发。早在1835年,查尔斯·达尔文就曾考虑过这两者的联系:智利康塞普西翁地震是否导致了一个月之后的奥索尔诺火山喷发。

另外,也有人认为,1991年菲律宾皮纳图博火山喷发与前一年100公里外发生的7.7级地震有关。2009年,英国牛津大学火山学家David Pyle及同事的一项研究显示,在8级以上地震后12个月内,智利火山爆发率明显增加。

科学家相继提出有关地震和火山之间关联的大量解释。其中包括,地震冲击波导致半固体岩浆液化,从而更易发生地震;或者地震加速岩浆气泡生长,增加岩浆压力。但没有人真正解释清楚为何只有部分火山似乎易受地震影响,响应时间从几天到几个月不等、爆发等级从微小



1991年菲律宾皮纳图博火山喷发。

图片来源:Alberto Garcia/Corbis

气体到大规模爆发。

“之前的模型能够解释一些要素,但并非全部。”Pyle说。他表示,随着时间的推移,火山学家已经对地震和火山喷发间的潜在联系是由火山在地震前的情况和岩浆气泡的存在所决定的达成一致。

现在,火山学家提出一个新的触发机制:充满气泡的岩浆的晃动。晃动已经在工程学角度被充分研究。运输液体(尤其是石油)的卡车必须经过特殊设计以抵御液体内部的晃动。受到

这些观察的启发,广岛大学火山学家Atsuko Namiki及同事希望弄清地震的哪些影响会对火山岩浆产生不同作用。

为了找出答案,研究人员在实验室里模拟了地震波对岩浆房的影响。他们用浓稠的葡萄糖浆加入不规则塑料模拟岩浆。但液体中不能有太多晶体。就像岩浆在一个开放的火山腔中那样,模拟岩浆必须有活动的空间。但当岩浆房被充满后,不同密度的液体间也会发生晃动,更轻的液体有其他空间运动。此类液体层被认为

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美流行病学学家接手儿童研究



Matthew Gillman 图片来源:哈佛大学医学院

一位经验丰富的儿科专家、流行病学学家将率领美国国立卫生研究院(NIH)修订关于儿童的研究。供职于哈佛大学医学院的Matthew Gillman一直关注NIH在2014年年底废止的国家儿童研究(NCS)。Gillman表示,一个新长期研究“将为之后的成功铺就道路”。

在结束NCS之前,NIH已耗资13亿美元进行计划和初步研究。该项目计划探索从有毒化学品到社会因素等一系列事件对10万美国儿童从出生到21岁的健康影响。依照国会要求,去年NIH以一个名为“环境对儿童健康影响”(E-CHO)的项目取代了NCS。

NCS的一位前研究人员表示,选择Gillman是个好消息。密歇根州立大学儿科医生、流行病学专家Nigel Paneth说:“Gillman是一位优秀的儿科专家,在妊娠期和出生队列研究方面经验丰富。他会指导ECHO走向成功。”在宣布任命时,NIH院长Francis Collins表示,Gillman“在流行病学、儿科和内科等领域经验丰富”。

17年来,Gillman致力于研究母亲膳食等因素如何影响1700名儿童的健康和发育。他还主持了NCS若干顾问小组和联合协调中心的工作。他将自己的新工作视为“创建整体大于部分之和的公共资源的机会”,并能帮助其进行比在大学中进行的规模更大的研究。

与NCS不同,ECHO将仅关注4种疾病:肥胖、哮喘和过敏等呼吸系统疾病、孤独症等神经系统疾病、新生儿缺陷等出生前后疾病。而且,与经由医生介绍或上门访问等方式不同,ECHO将把现有研究项目中的儿童参与者结合起来。该项目计划运行7年,各参与项目的负责人将花费两年时间整合现有数据。

今年,该国国会计划为ECHO划拨1.65亿美元经费。NIH表示,该项目将覆盖5万名儿童。Gillman指出,这一数字还可能增加。“我认为5万是目前合理的预估数字,但随着项目推进,人数还可能上升。”(张章)

澳国家实验室公布裁员细节



CSIRO将在霍巴特建设新气候科学中心。

图片来源:Simon Torok/CSIRO

经过数月忐忑等待,澳大利亚联邦科学与工业研究组织(CSIRO)的科学家终于知道了自己的命运。275个研究职位将被取消,其中气候学部所受冲击最大。作为CSIRO首席执行官Larry Marshall今年2月首次宣布的整改计划的一部分,该机构海洋和大气部门将裁撤超过75个职位。

Marshall表示,在霍巴特新建的气候科学中心,40个气候研究职位将保留“10年”。在近日公开的一封邮件中,CSIRO概括了整改大纲,Marshall表示,这些得以留下的气候研究人员将“关注气候模型”。而目前不在霍巴特办公的研究人员也将搬到新中心。

“作为CSIRO海洋和大气部门的整改计划,该中心将与其他进行气候科学研究的实体展开合作。”Marshall在邮件中说。根据CSIRO之前发布的一份声明,该中心将与澳大利亚国家气象局密切合作。CSIRO还计划深化与英国气象办公室的现有合作关系。Marshall还表示,CSIRO的主要观测设施将得到支持。

最初宣布的整改方案计划在未来2年内削减350个工作岗位,其中包括110个气候岗位。但这些削减气候研究的计划受到全世界气候学家的谴责。科学家怀疑,新成立的中心能否反映该国针对气候研究的新承诺。

“虽然保留CSIRO部分气候科学研究应该得到认可,但这种程度类似将一块橡皮膏贴到多个伤口上。”澳大利亚莫纳什大学莫纳什可持续性研究所前所长、气候学家Dave Griggs说。另外,2014-2015财年的气候和环境科学预算也已经削减了1500万澳元。

曾作为美国硅谷风险投资家的Marshall表示,希望CSIRO更多关注与产业相关的研究。此外,矿产、土地和水、农业、食品和营养等部门的岗位也会遭到不同程度的削减。(张章)