

生物化学家 Dave Fry (右) 和化学家 Peter Toogood。 图片来源: MARK BIALEK

是好药总会出彩

——一段雪藏 10 年的抗癌药研发历程

癌症治疗进展可能令人沮丧。一种新疗法往往只能拖延几周时间。然而,在日前于美国圣迭戈举行的癌症会议上,加州大学洛杉矶分校(UCLA)肿瘤学家 Richard Finn 报告称,在标准治疗中增加一种名为 palbociclib 的药物,能使转移性乳腺癌患者未出现新肿瘤的时间加倍,从平均 10 个月增加到 20 个月。“尽管一直在努力,但没有研究显示,增加一种新药后,无进展生存期会出现戏剧性改善。”Finn 说。

但该结论无法驱散人们对这种药物或新疗法的质疑。在 II 期实验中,Finn 仅招募了 165 位参与者,因此判断服用药物组合的参与者是否比使用标准疗法的存活时间更长还为时尚早。但制药业巨头美国辉瑞公司正在研发的 palbociclib 正深深吸引着癌症治疗领域。“人们讨论的是那些超乎想象的令人印象深刻的数字。”药物研发早期参与者、加州大学旧金山分校癌症研究员 Frank McCormick 说。

Palbociclib 经历了漫长且曲折的发展道路。Parke-Davis 公司研究人员于 1995 年启动了该项目,目前这家药企已不复存在。该化合物能阻断驱动细胞循环的关键酶。不断累积的科学证据显示,它在治疗乳腺癌方面颇具潜力。

但辉瑞却将这种独特的药物束之高阁近 10 年——辉瑞收购了 Parke-Davis 后,研究人员最终合成了该化合物。最后,一小部分外部研究人员证明了它的价值。参与上述乳腺癌实验的 UCLA 肿瘤学家 Dennis Slamon 指出,Palbociclib “重新振奋了整个细胞循环领域”。

“现在,这看起来会是该领域在很长时间内的大事。”纪念斯隆-凯特琳癌症中心肿瘤学家 Clifford Hudis 说。让他感到兴奋的不仅是 palbociclib 对患转移性肿瘤的女性的帮助,还有在早期乳腺癌阶段的药物试验计划,这有可能帮助治愈患者。“这是明摆着的事情。”

Palbociclib 的临床试验正在至少 6 种其他肿瘤中进行。6 月,在美国临床肿瘤学协会(ASCO)年会上,瑞士诺华公司和美国礼来公司推出的非常类似的药物,也展示出极好的早期成果,能够在长时间内收稳定和稳定黑素瘤和肺癌。杜瓦迪希望之城癌症中心肿瘤学家

Thehang Luu 预测:“这种药物类型的应用范围将十分广泛。我们甚至还未触及其表面。”

阻止分裂

Palbociclib 和其竞争者的特殊应用在于细胞循环的自然特性。赫塞汀和特罗凯等癌症靶向治疗阻断的是细胞内部的生长信号网络。对于单一药物而言,很难战胜多重信号通路和反馈回路。但细胞循环不是一个网络,而是一条单行道。理论上,阻断任何成分都将停止癌细胞的疯狂分裂。

人类细胞周期存在 4 个明显不同的阶段:G1、S、G2 和 M (有丝分裂)。上世纪七八十年代,在 3 种不同有机体中进行的实验揭示了这种循环的主要分子组成,并为 Leland Hartwell、Tim Hunt 和 Paul Nurse 赢得了 2001 年诺贝尔生理学或医学奖。细胞周期蛋白和细胞周期素依赖性激酶(CDKs)结合在一起,并能驱动循环的每个步骤。1995 年,科学家得出强有力的间接证据,证实细胞周期蛋白 D 和 CDK4 或 CDK6 通常驱动了不受控制的细胞分裂和癌症生长。

“即便当时人们就清楚,在大多数癌症中,该路径的不同成分发生变异或改变。”McCormick 说。这使得 CDK4/6 体系成为抑制物的主要目标。1995 年,研究工作在 Parke-Davis 的实验室中开始进行。研究人员使用了实验室制备的 CDK4 和其他细胞循环蛋白,以便抑制物的研发,尤其是针对 CDK4 的抑制物。

前 Parke-Davis 生物化学家 Dave Fry 指出,由于 CDK 家族的一些成员几乎完全相同,“创建一个真正的选择性抑制剂是非常困难的”。Fry 与化学家 Peter Toogood 共同担任该项目的主任。“许多制药公司都失败了,并接受广谱 CDK 抑制剂作为其先导化合物。”但在研究了 6 年后,他们在一些更灵敏仪器的帮助下,清除了非特异性化合物。

2001 年,他们合成了 palbociclib (即 PD-0332991)。到那时为止,其他公司研发的一些低劣的 CDK 抑制剂已经开始临床试验,但效果有限。因为它们攻击多重 CDK 靶点,也会

损害正常的细胞。Slamon 提到:“它们有很多毒性。”这就使得人们很难控制关闭肿瘤细胞循环所需要的剂量。人们很快发现,细胞循环有内在的冗余,这让许多人考虑一种单一化合物能否停止肿瘤生长。最后,大部分针对细胞循环的抗癌努力都在减速后停止。“我想人们失去了热情。”Slamon 说。

遭遇雪藏

PD-0332991 开始被时间淹没。Fry 提到,辉瑞也不认为这种化合物会有前途,最多让其蹒跚前行。“我们曾经制作出一种最新奇的药物。”满载着骄傲和挫折,Fry 说,“同类型唯一的化合物。”

一次公司并购埋葬了 PD-0332991 的前途。2003 年,辉瑞收购了制药巨头法玛西亚公司,这让辉瑞的流水线充斥着多重癌症药物,所有这些化合物都在争夺有限的临床研究资源。2003 年,辉瑞关闭了安阿伯市的癌症研究,这使得再没有科学家和管理者考虑为 PD-0332991 争取机会。Toogood 说:“这里所有的化合物都需要支持者。”

2004 年,辉瑞终于启动 PD-0332991 的 I 期人体试验,以确定安全剂量。而药物开发者在 1 年后计划开始 II 期试验,但辉瑞并没有进行追踪。在一份声明中,该公司提到,在 I 期试验中,该公司并未显示太多的抗癌效果。但 Fry 和 Toogood 表示,这一判断并不恰当。

Toogood 表示,所有参与者都患有实体肿瘤,很难获得令人激动的数据。Fry 指出,辉瑞应当追踪患者肿瘤的生物标记,以判断 palbociclib 是否产生了预期效果。而且,他提到,应当监控 CDK4 系统的改变,之后这将被用于预测谁会从该药中受益。

但 II 期试验直到 2009 年才正式开始,这已经是 I 期试验 5 年之后。到那时为止,遗传证据显示,一些乳腺癌完全依赖 CDK4。波士顿丹娜法伯癌症中心遗传学家 Piotr Sicinski 报告指出,缺乏细胞周期蛋白 D1(CDK4 搭档)的老鼠不会出现由 Ras 或 Her2 致癌基因驱动的乳腺癌。“很不幸,该研究被制药公司忽视了。”西班牙

“这只是新领域的开始,但它能走多远,我不知道。”

牙国家癌症研究中心肿瘤学家 Mariano Barbacid 说。

再次复活

最后,该公司以外的研究人员让 PD-0332991 “复活”。2004 年年底,威尔-康乃尔医学院分子生物学家 Selina Chen-Kiang 从辉瑞获得 PD-0332991,作为研究正常免疫细胞循环的工具。在确信这种药在血癌方面具有潜力后,她建议辉瑞启动涉及 17 位套细胞淋巴瘤患者的 I 期临床试验,试验始于 2007 年。结果显示,1/5 的患者出现了肿瘤明显收缩。虽然不是惊人结论,但 Toogood 仍表示:“她的拥护对确保该项目能够继续非常重要。”

2007 年 5 月,Slamon 将 PD-0332991 用于乳腺癌肿瘤细胞中。Slamon 希望这种抑制剂能对增殖速度极快的“三阴性”肿瘤细胞有效,但让他惊讶的是,雌激素受体(ER)一阳性细胞系却最敏感。而超过 60%的乳腺癌是 ER 一阳性。之后,Slamon 和 Finn 检测了 PD-0332991 和来曲唑(标准的雌激素受体拮抗剂)的联合效果,12 位患有 ER 一阳性转移性乳腺癌的女性中有 3 人出现了至少 30%的肿瘤收缩。“这给了我们鼓励。”Slamon 说。

此时,辉瑞也变得异常兴奋。它在 2009 年 12 月资助了 II 期试验,该试验涵盖了 UCLA 和其他国际医学中心。在得出这种药物能改善总生存期后,辉瑞宣布已经向美国食品与药品监督管理局申请批准 palbociclib 用于治疗 ER 一阳性转移性乳腺癌,仅基于 II 期试验的结论,该机构就将其认定为一种“突破性疗法”,并赋予其优先评估权。

但 Hudis 和比利时朱尔-博代研究所乳腺癌研究人员 Martine Piccart 表示,要确切了解 palbociclib 的真正价值,更大规模的 III 期试验十分必要。两项乳腺癌 III 期试验已经完成患者的登记工作,其他项目也正在进行中。

无论如何,多亏这种药物,细胞循环重新成为癌症研究的热点领域。“这只是新领域的开始,但它能走多远,我不知道。”McCormick 说。(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美要求联邦实验室进行安全审查



白宫希望联邦政府资助的实验室加强生物安全审查。 图片来源: GREG KNOBLOCH

在经历了近几年早些时候发生的颇受关注的实验室事故后,美国白宫要求由联邦政府资助的实验室“立刻采取行动”——列出详细的样品清单,审查安全程序。

这一指示于 8 月 19 日送达各联邦机构,但直至 8 月 28 日才被刊登在网络上,并减轻了学术界的担心——非政府机构的微生物学家可能被勒令停止工作长达 24 小时。尽管这份来自白宫科技政策办公室(OSTP)的备忘录使用了诸如“暂停”这样的词语,但它明确指出,审查不应中断正在进行的工作。

这份备忘录是对近期发生的 3 起美国生物安全事件的回应——亚特兰大市美国疾病预防控制中心(CDC)的一家生物防卫实验室没有妥善灭活炭疽样本;国立卫生研究院(NIH)马里兰州外的实验室发现了遗忘了 60 年的天花病毒;CDC 在培养一种低致病性流感病毒时,意外混入了 H5N1 型高致病性流感病毒。CDC 已经宣布将全面提高安全标准,OSTP 备忘录旨在让各机构最大限度地吸取事故教训。

在 30 天内,所有正在转运或研究植物、动物传染性病原体或有毒物质的联邦实验室被要求“安全停工”。但“停工”并不意味着停止所有工作,审查大约只持续几天,以便研究和临床工作不会受到严重影响。实验室还应立即检查样本——传染病和有毒物质可能会造成潜在伤害,所以应确保所有样本登记在册。

美国微生物学会(ASM)表示,该机构支持确保实验安全的努力。8 月 25 日,ASM 要求其成员检查冷冻库贮藏的物品。匹兹堡大学医学中心(UPMC)生物安全专家 Thomas Inglesby 认为,该备忘录是一次积极的进展,能促进大量提高实验安全的活动。

但罗格斯大学分子生物学家 Richard Ebright 认为,该备忘录的作用很有限。Ebright 表示,很多安全隐患出现在学校或非联邦资助的实验室。OSTP 备忘录不太可能影响到他们的工作。(段融)

日干细胞研究机构面临重组



RIKEN 所长 Ryoji Noyori 图片来源: DENNIS NORMILE/SCIENCE

日本神户理化研究所(RIKEN)发育生物学中心(CDB)的一个研究小组近日报道称,他们无法复制今年早些时候发表在《自然》杂志上的制造干细胞的简单方法。“只有一些中期结果,没有最终结论。”RIKEN 发育生物学家 Shinichi Aizawa 在新闻发布会上表示。

另外,RIKEN 也宣布,CDB 将会被削减规模、更名,并于 11 月在新管理层的领导下重新启动。

1 月 29 日,发表在《自然》杂志上的两篇论文称,CDB 的小保方晴子及同事仅为成熟的老鼠细胞洗一次“酸浴”就可以制作出能发育成其他细胞类型的干细胞——“万能细胞”(STAP 细胞)。干细胞可能成为未来医疗的核心。刺激触发多能性获得的方法比其他干细胞制备方法简单得多。论文合作者还包括 CDB、日本其他研究机构及隶属于美国哈佛大学医学院的布莱根妇女医院的研究人员。

论文发表后不久,有人在 PubPeer 网站对其中的图片表示质疑,并指出存在剽窃问题。其他研究人员也纷纷表示无法复制相关结果。

RIKEN 随后成立调查委员会,并于 4 月 1 日发表最终调查报告,宣布相关论文存在“捏造”和“篡改”行为。不过报告没有谈到 STAP 细胞究竟是否存在。

这篇论文在 7 月被《自然》杂志撤销,但是,该研究所的调查委员会当时认为 STAP 细胞的真伪没有弄清,仍决定以明年 3 月底为期限进行验证。8 月 5 日,干细胞学家、CDB 副主任、论文的联合作者 Yoshiaki Sasai 自杀身亡。有报道称,他之所以选择自杀,是因为舆论压力和论文丑闻对其职业生涯造成了严重影响。

对于 CDB 的命运,RIKEN 所长 Ryoji Noyori 表示,重建的 CDB 将保留约 250 名研究人员,其余的职员将分散到 RIKEN 其他机构。RIKEN 将为该中心任命新的主任,且暂时将其更名为“多细胞系统构造研究中心”。(张章)

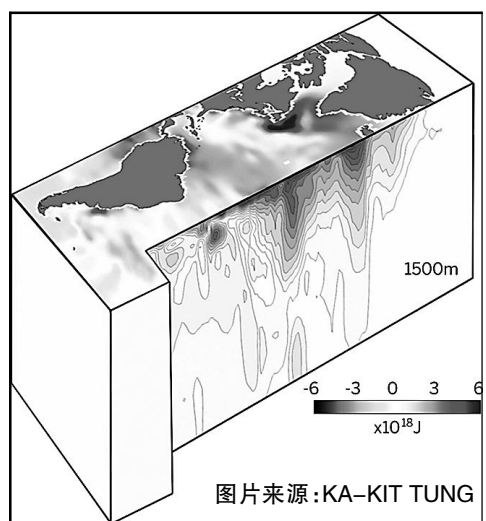
热量都去哪儿了

地表平均气温多年不变或与大西洋有关

推理神探或许会将这个案子称为地球上消失的热量。为什么在温室气体持续涌入大气层的情况下,地表的平均气温自 2000 年以来却一直保持稳定?研究者对此有很多怀疑,例如大气中水蒸气的变化,或是强大的温室气体,亦或是从工厂中排放的“遮天蔽日”的有毒气体。还有人认为是太平洋消化了地球上增加的热量,因为它会将大量寒冷的底层海水输送到海面。

但是,两位研究者发现,实际上是大西洋而不是太平洋消化了地表上激增的热量。在《自然》杂志上,一项新研究显示,海洋的温度数据表明绝大多数消失的热量储存在大西洋深处。另一份发表于《自然—气候变化》杂志的文章也显示,持续增温的大西洋通过信风模式带动太平洋一起降低大气温度。没有参与研究的美国加州大学圣地亚哥分校动力学学家 Shang-Ping Xie 认为,将两篇文章综合在一起,会发现两者都认为大西洋在地表气温上升的“停歇期”中扮演着至关重要的角色。

一些气候专家仍对此持怀疑态度。在另一篇在线发表于《自然—气候变化》的文章中,其他研究者认为太平洋才是主导。科罗拉多州博尔德市美国国家大气研究中心动力学学家、文章作者之一的 Kevin Trenberth 说:“是太平洋推动大西洋,而不是大西洋推动太平洋。”《自然》杂志最新发表的论文作者是中国



图片来源: KA-KIT TUNG

海洋大学海洋学家陈显尧和华盛顿大学大气科学家 Ka-Kit Tung,他们调查了数万个关于海洋气温和盐度的数据,这些数据是自 1970 年以来研究者通过遍布全球的浮标、浮母及船只得到的。数据将海水的温度自海面到海底 1500 米分为 24 个层次,使研究者能够计算各个海水层次的温度变化。他们发现在“停歇期”,如果不是大西洋吸收了热量,地球表面的

温度将会更高。他们在文章中写道,过去 14 年来,大西洋北部和南部水域 300 米深的地方储存的热量超过了其他所有海洋储存热量的总和。文章总结道:“我们发现了消失的热量。”

海洋储存热量的一大关键机制是洋流,洋流会像传送带一样将盐度高的表层海水输送到太平洋北部水域,并在抵达那里之后下沉,热量也在这一过程中沉入海底。作者认为,自然循环模式使得这种“传送带”模式的速度在上世纪 90 年代加快,并于 2006 年开始降低。与此同时,自 1999 年开始,大西洋储存的热量可能达到 10¹⁸ 焦耳,而同一时期大西洋温度基本保持稳定不变。与此相反,他们的数据显示太平洋却没有储存多少热量,陈显尧说:“我们感到惊讶,尤其是看到大西洋和太平洋在储存热量上的区别时尤为如此。”

不过,许多科学家仍然坚持太平洋是导致“停歇期”的最主要因素,其中最关键的一点在于:东太平洋的信风会将大量寒冷的深层海水带到海面。不过,研究模型显示,大西洋在这一过程中也起到一定的作用。在一份发表于 8 月 3 日的《自然—气候变化》杂志的文章中,科学家将大西洋不断变暖的水温与全球气候变化一起模拟。结果发现,大西洋上空的空气上升,而太平洋上空的空气下降,就像跷跷板一样。夏威夷大学气候动力学家、文章的合著者 Axel Timmermann 说,这会为信风带来能量。研究者

推算,太平洋信风能够帮助降低大气 0.1^o C 至 0.2^o C 的温度,足以触发“停歇期”。

科学家并没有找到证明“跷跷板”机制的决定性证据,在一份发表于 8 月 17 日的《自然—气候变化》杂志的文章中,一个由 Trenberth 领导的小组认为,太平洋的自然可变性是“停歇期”发生的主要原因。他们经过分析数据和气候模拟认为,一种名为太平洋年代际振荡的模式是导致深层海水上升以及其他气候变化趋势的“始作俑者”,包括快速变暖的北极和近期逐渐变冷的欧洲冬季,这种模式每隔 20 年到 30 年就会变化一次。

虽然针对全球变暖“停歇期”问题要想达成一致或许还需要许多年,但是佐治亚理工学院气候科学家 Judith Curry 对相关争论表示欢迎,因为这种争论能够促使科学家着眼于长期挑战,即如何将由人类导致的气候变暖问题与随机波动的全球气候联系在一起。此外,美国国家海洋和大气管理局气候科学家 Michael McPhaden 认为,搜寻消失的热量还能帮助科学家应对全球变暖的错误信息。他在一份邮件中写道:“反对气候变化观点的人不会不断抹黑科研成果并误导公众。”

McPhaden 指出,近期发表的论文都确认了一件事:即使在“停歇期”,地球仍然在持续变暖,即便没有在大气中体现,至少在深海中也是如此。(段敬涛)