

抓住血液中的肿瘤“尾巴”

液体活检开启癌症早期诊断大门

肺部活检是一个侵入性的痛苦过程,对一位 80 岁的老太太来说尤其如此。但是通过穿刺性检查,肿瘤学家 Geoffrey Oxnard 给患者开出了一种相对应的靶向药物。经过治疗,患者的肿瘤似乎消失了。

然而,一段时间后,这位 80 岁的老人又带着病痛再次来到 Oxnard 的诊所。医疗诊断表明,癌症又回来了,而如果要了解癌症的耐药性,就需要再做一次肺部穿刺。

但这一次,在美国马萨诸塞州波士顿纳法博癌症中心工作的 Oxnard 给患者提供了一个新选择:“我们检查一下您的血液吧。”他仅仅采集了一些血液样本,进行了“血液活检”。在不到一天的时间里,他就发现了产生微量突变的肿瘤 DNA,正是这种突变导致肿瘤产生耐药性。幸运的是,有一种靶向治疗这种突变的药物正在进行临床研究。Oxnard 设法让病人参加了这项研究,使她的病情再次得到缓解。

科学家发现,部分肿瘤细胞甚至是整个细胞会脱离原始肿瘤细胞,进入血液,由此血液活检应运而生。通过这种方法,能够采集血液样本分析肿瘤 DNA 的基因特征,从而避免固体肿瘤穿刺活检方法。

现在,基因组测序技术的快速发展已经让这种方法可以被应用到临床。其中主要有三个探索方向:分析循环的肿瘤 DNA、在血液中检测整个肿瘤细胞以及捕捉肿瘤释放的胞外体小囊泡。科学家已经发现,血小板或许能够提供癌症线索。

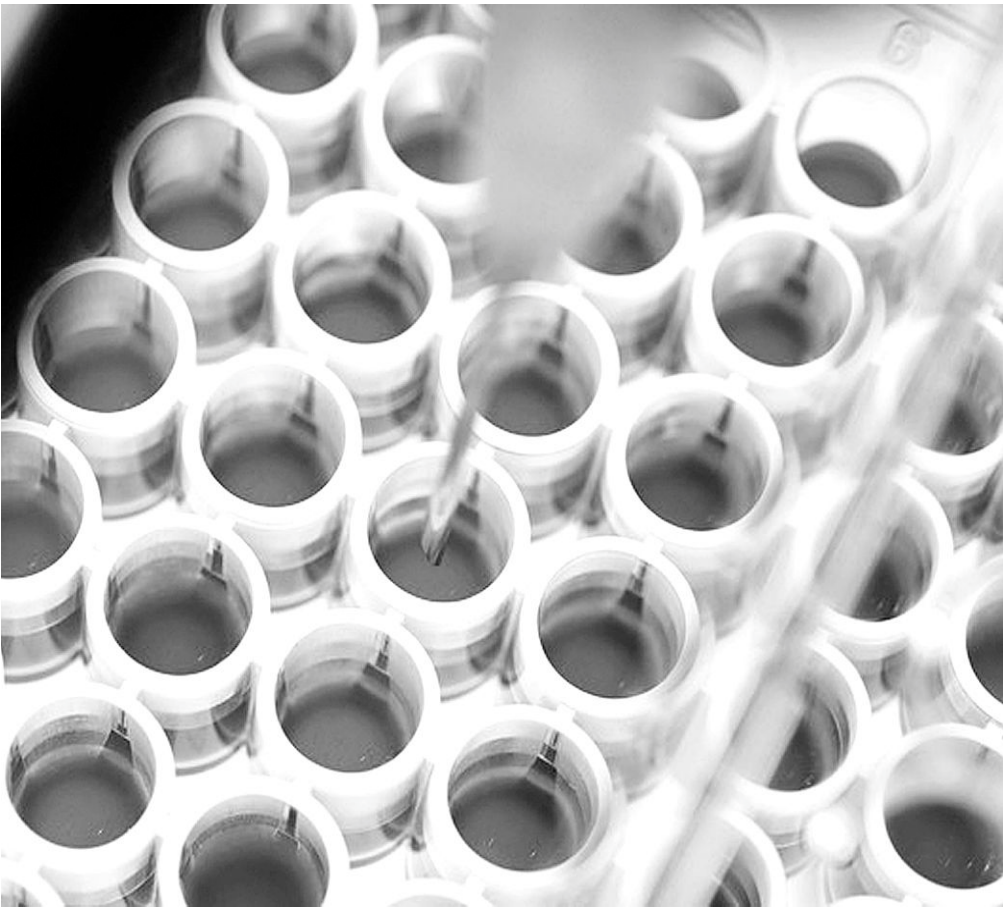
科学家知道,血小板在出血后具有凝血作用,但却不知道它们还具有超凡的“大食量”。所以当 Tom Würdinger 在荷兰阿姆斯特丹自由大学医学中心成立实验室之后,他非常吃惊地观测到血小板会吞噬含有肿瘤 RNA 的小分子。如果血小板能够吸收肿瘤的转录物,它们就可能提供一种珍贵的诊断技术,Würdinger 想到。

而且,血液活检还更加快捷、方便,并能将患者的痛苦降到最低。此外,它们还能让临床医生密切监测肿瘤如何对治疗过程产生应答,从而预测癌症复发几率。长远来看,医生甚至还能在个人发现症状之前,利用血液活检在患病初期发现潜伏的肿瘤细胞。

自由漂移的 DNA

DNA 碎片经常会流入血液。这种基因“废弃物”在健康人体内也普遍存在,而且可能来自于身体的任何部位。中国香港中文大学化学病理学家卢煜明意识到,如果孕妇的血小板会释放胎儿的 DNA,那么肿瘤可能也会流出 DNA。卢煜明由此率先开启了无创 DNA 检测的先河,通过非侵入性方法,对未出生婴儿的染色体异常进行产前检测,现在这种方法已经广泛使用。在此过程中,这种检测方法也产生了未曾料到的信息,一些准妈妈被检测出患有癌症。

随后,更加精准的下一代测序方法的到



提取自血液样本的肿瘤 DNA 能够用于了解癌症,避免手术活检穿刺。

图片来源:Cultura RM/Alamy Stock Photo

来,则让通过血液检测自由流动的肿瘤 DNA 变得可行,因为这种测序技术能够区别肿瘤基因组序列和常规 DNA 序列的差异。此外,数字聚合酶链反应(dPCR)也让研究人员能够诊断或量化具体的肿瘤 DNA 大小,即便其在血液中的整体含量仅有 0.1%。

“这些是非常敏感的实验。”纽约大学兰贡医学中心皮肤科医生 David Polsk 说,“这是因为它们在实验室中的作用如此之大,临床医生为它们感到激动。”

当前,尽管一些血液检测正在悄然进入市场,但血液活检仍主要局限于基础研究以及临床研究的背景中。加州圣迭戈医疗诊断公司 Pathway Genomics 因为直接向消费者推广其血液检测方法,而在 2015 年 9 月遭到美国食药监局(FDA)的严厉批评。该监管机构称,其推出的价值 699 美元的癌症截击诊断检测方法,针对的是存在较高癌症风险,但却仍然健康的人群,而这种技术尚未得到批准向消费者开放,而且在临床上尚未获得足够证据。该公司则回应称,这是由医生参与的临床试验,并未采用直接向消费者推广的模式。

现在,卢煜明正在完成一项有 2 万人参与的鼻咽癌检测项目,这是中国南方地区一种常见的头部和颈部癌症。在 2013 年的一项研

究中,卢煜明的团队对 1300 个健康人进行了检测,发现其中 3 人处于早期癌症阶段。卢煜明很快将报告其研究成果。“我们能够在癌症发病早期发现其行迹,这是一个了不起的进展。”他说。因为 95% 的患者在这一发病阶段接受治疗后都能存活下来。他补充说,现在检测出的病人已经得到了尽快的治疗,他们现在生活得很健康。

发现复发萌芽

跟踪患者的循环 DNA 还改变了早期诊断癌症转移的可能性,这种病情往往需要反复侵入性穿刺活检。过去几年,科学家一直在研究循环 DNA,以此发现女性经过治疗后假定已无癌症的病例的潜在复发迹象。“这是早期诊断癌症转移或复发所迈出的重要一步。”密歇根大学卫生系肿瘤专家 Muneech Tewari 说。

在 2015 年的一项研究中,对 20 名乳腺癌患者的血检揭示了癌症复发的迹象,这比常规临床检测手段诊断时间提前了 3 年。相关的生物标记是循环 DNA 中的染色体重组。这些重组似乎会在癌症发展早期出现,科学家可以利用它们设计进行 dPCR 测试的引物。

“我们认为,循环肿瘤 DNA 应该是一种

分辨乳腺癌复发的良好生物标记,而这在此前并未得到展示。当我们观察到这一现象时感到非常激动。”瑞典兰德大学带领这项研究的专家 Lao Saal 说。“如果能够提前 3 年发现癌症转移或复发,人们会觉得这样可能会在临床治疗上带来完全不同的结果。”

另一项有 55 名乳腺癌患者参与的研究提前 8 个月发现了复发症状,该研究也利用 dPCR 对突变进行了检测。“有 20% 的女性乳腺癌患者最终会因此死亡。”发表该成果的英国伦敦癌症研究中心的 Nicholas Turner 说,“我们迫切需要对当前的诊断方式难以发挥作用的 20% 的女性进行更多了解。”

血液检测在临床治疗方面正在找到自己的立足点,当前对预定义基因变化进行搜索可能给患者的生命带来哪些影响尚不清楚,Tewari 说。肿瘤耐药可能来自于今天的检测手段尚未能覆盖的变异,因为需要探索下一代测序方式,监测所有可行的癌症变异,Turner 说。

分离的细胞

事实上,自由飘移肿瘤 DNA 发现的时间并不长,科学家在 1869 年首次报告称在血液中发现肿瘤细胞。文献中记录了 40 多种设备可用于分离肿瘤细胞。长期以来,科学家一直在探索这个概念,即血液中的肿瘤数量可能用于评估患者癌症的攻击性。

然而,临床试验结果却令人沮丧。例如,2014 年,美国国家癌症研究所西南肿瘤研究团队发表的一项研究指出,通过捕获和计量乳腺癌复发者血液中的肿瘤细胞,很可能找到一些人可能存在的更加具有攻击性的癌症分支。然而,尽管对这些女性进行了另一轮的化学疗法,却没能改善她们的结果。从这项研究中,人们总结认为,将计量肿瘤细胞作为预测方法没有使用价值,斯坦福大学临床肿瘤学家 Stefanie Jeffrey 说。但她补充说,这一结论过于仓促,很可能是其余的治疗没有发挥作用。然而,美国临床肿瘤学会却并不建议通过计量肿瘤细胞帮助指导治疗。

与单纯计量细胞不同,一种更好的方法是测量肿瘤细胞的 DNA 或是 RNA,从而提供了解导致患者癌症基因变异的更多信息。因为分离技术的发展,研究人员可以从患者那里得到更多活细胞,这足以让他们培养这些细胞或将其移植到小鼠体内,研究其功能特征。

第三种血液活检方式指向胞外体。它们是由所有活细胞留下的小囊泡,其中包括与肿瘤细胞相似的囊泡,它们含有 DNA、RNA 和蛋白质。当前,这些胞外体很大程度上仍未得到了解,但是基于胞外体的癌症测试已经实现了商业化。

每种检测方式都开启了了解生物学及疾病过程的不同窗口,Tewari 说。现在,更加精细的技术仍待进一步发展,但是临床医生对于今天血液活检能够发挥的作用仍然非常兴奋。“它们在帮助患者获得正确的疗法方面发挥着强大的作用。”Oxnard 说。

制药巨头公布新专利政策

分析人士为有利最贫困国家抗癌药生产拍手称快

公共卫生专家对制药巨头葛兰素史克(GSK)公布的一项新专利政策拍手称快。此项政策将使全球最贫困国家的人们获取药物变得更加简单。不过,他们表示,如果病人在获取药物上有了显著改善,其他公司将需要跟着效仿。

在 GSK 日前作出这一声明后,媒体关注便开始聚焦这家总部位于英国伦敦的公司在诸如阿富汗、赞比亚等 50 个最不发达和低收入国家停止申请专利的计划。这应当使其其他生产商在这些国家供应 GSK 药物的仿制品变得更加容易,而无须担心会惹上官司。不过,包括默克集团和罗氏在内的其他制药公司此前也宣布过类似的举措。

这项由 GSK 首席执行官 Andrew Witty 发布的声明还透露,对于 GSK 将继续申请专利的其他 35 个低中等收入国家,公司将向仿制药制造商发放生产许可。此后,这些公司将能制造供国内使用和国外出口的仿制药。这也会鼓励仿制药制造商为提供更加廉价的药物而投资。

Witty 还表示,公司将考虑向联合国支持的药品专利池(MPP)提交其研发的关于未来癌症药物的专利申请。而在公共卫生专家看来,这种可能性极其令人兴奋。MPP 协调药物开发商和众多仿制药制造商之间的谈判,以制定大规模的专利使用权转让协议,从而使 127 个发展中国家得以通过更好的途径获取药物。不过,迄今为止,它关注的是艾滋病药物。

“其中任何一件事情就其本身而言都是一件大事。当你把它们放在一起,便成了一份强有力的声明。”位于美国华盛顿的非营利性机构“知识生态国际”负责人 James Love 表示,“但仍然还有很多事情需要完成。”

比如,尽管非洲可能从这些变化中尤其受



将于 2017 年退休的 GSK 首席执行官 Andrew Witty

图片来源:Simon Dawson

益,但约 75% 的全球贫困人口生活在将不会从新举措中获得太多收益的中等收入国家。生活在诸如中国、印度、巴西等国家的贫困人口根本无法从中受益。波士顿东北大学法律专家 Brook Baker 认为,GSK 的声明“会起到一定作用,但还远远不够”。

针对在发展中国家增加对药物的获取途径,产业界一直在改善自己的表现记录,尤其是涉及对传染性和被忽视的热带疾病的治疗时,一些公司同 MPP 签订许可协议,允许非营利性

机构作为中间人达成为上百万名病人制造廉价的艾滋病治疗药物的协议。去年,MPP 扩展了代理范围,将治疗丙型肝炎的药物包括进来。

不过,据世界卫生组织估测,在发展中国家,癌症每年导致 530 余万人死亡,从而使其比艾滋病、结核病和疟疾更具致死性。对此,GSK 建议未来关于癌症药物的专利或许可通过 MPP 进行授权。荷兰格罗宁根大学医学中心药物法律和政策负责人 Ellen't Hoen 表示,“Witty 在清楚地表明,这是他认为产业界应当遵循的道

路”。在她看来,其他拥有重要抗癌药的公司也加入到这一行动中至关重要,但这可能是一项难度更大的买卖。

更重要的是,去年 GSK 将所有获批的抗癌药出售给诺华公司,因此它只是在讨论打开获取试验性癌症药物的途径。这些药物距进入市场还有很多年的时间。Baker 提醒说:“他们或许从相当虚无缥缈的收益中获取了大量的好名声。”

不过,位于荷兰哈勒姆的非营利性机构“获取药物基金会”执行董事 Jayasree Iyer 相信,此项举措将促使对抗癌药有更大投资的其他公司进一步开放。该基金会一直追踪制药企业在改善发展中国家获取药物途径上所作的努力。“GSK 做得很好。”Iyer 表示。他的团队正在编纂一份关于产业界在发展中国家开放获取药物途径努力的双年度报告。在过去的 4 份报告中,GSK 一直位列榜首。

Iyer 认为,关于癌症药物的任何进步,对于改善治疗其他非传染性疾病的高贵药物的获取途径来说都是好兆头,比如针对自身免疫性疾病的抗炎药。

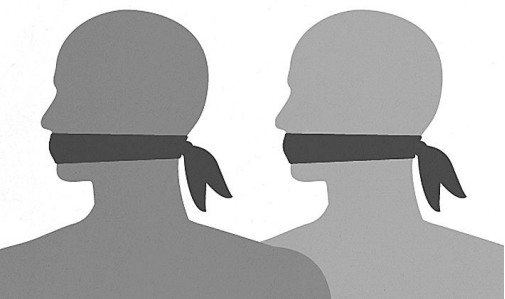
当被要求就诺华公司是否也可能将抗癌药放入专利池作出评论时,该公司强调了增加药物获取途径的另一种方法。去年,诺华公司启动一项使每月每次治疗花费 1 美元便能获取到针对包括乳腺癌在内的若干非传染性疾病的 15 种药物的计划。一位发言人表示,该计划已开始在肯尼亚和埃塞俄比亚发放药物,并且打算在约 30 个低收入和中等收入国家开展。

t Hoen 表示,贫困国家的人们还将需要接触到筛查项目和医疗中心的更好途径,如果他们要从最终增加的药物获取渠道中受益的话。“政府需要不断升级它们的行动。”

科学线人

全球科技政策新闻与分析

英国政府撤销 研究人员“闭嘴”禁令



英国政府日前确认,一项“反对游说”的规定将不会阻止该国接受公共资助的高校科学家谈论其工作的政治意义。

这则消息打消了科学家的疑虑。他们担心,即将到来的关于利用公共资助进行政治游说的禁令会对研究人员产生寒蝉效应。不过,目前尚不确定是否所有接受政府资助的研究人员都将得到这项争议性禁令的豁免。该禁令适用于从今年 5 月起获得的资助。

理论上,这条最初于 2 月 6 日公开的禁令可能会阻止科学家回应政府咨询,或者为议会发起的调查提供证据。不过,在 4 月 19 日上议院的发言中,内阁办公室(为首相和资深政客的活动提供支持政府部门)高级官员 George Bridges 表示,“资助接受者可以继续同政府或议会讨论公共资助研究的成果,不管是提供证据还是以顾问的身份。”

Bridges 介绍说,反对游说条款的实施是商业、创新和技能部(BIS)的事情。BIS 负责流向英国科学家和高校的大部分公共资助。然而,该条款将覆盖英国 7 大公共研究资助机构(即研究委员会)并非政府或 BIS 的本意。

在一份声明中,英国科学大臣 Jo Johnson 表示,他“非常高兴地确认,研究委员会、英格兰高等教育基金管理委员会(HEFCE)或 5 大学学院被该条款覆盖并非我们的本意。我们将继续和研究界对话,并将在 5 月 1 日此项条款生效时,提出更多细节”。

“这是个好消息,并且是朝着正确方向迈出的的一大步。这条信息响亮而清晰地表明,科学是议会辩论和政策制定中广受欢迎且必不可少的一部分。”总部位于伦敦的游说组织——“科学与工程运动”负责人 Sarah Main 表示。

HEFCE 和研究委员会均由 BIS 资助,并且为高校开展的大部分研究提供经费。不过,该声明为未接受 BIS 资助的科学家仍会受制于这项“闭嘴”条款的约束留下了余地,比如那些通过卫生部或环境、食品和农村事务部接受政府资助的科学家。(宗华)

美参议院批准 新建 3 艘科考船



一艘新近岸级科考船的概念图
图片来源:俄勒冈州立大学

每片云彩都有明亮的一面。近日,美国参议院开支小组委员会为国家科学基金会(NSF)2017 财年预算批准了微不足道的 4600 万美元增加额度。但伴随这一消息而来的似乎是海洋科学的一个亮点。2 月,该机构要求获得资助,以设计并建造两艘新的近岸级科考船(RCRV)。恰恰相反,该评审小组批准了建造 3 艘此类船只的资助。这 3 艘船将使美国主要沿海区域——东海岸、西海岸和墨西哥湾——均拥有自己的专用科考船。

对于很多海洋科学家来说,建造新船只的承诺是一个梦寐以求的希望。RCRV 隶属于联邦舰队中的较小型船只,主要在沿海水域、河口和港湾作业。2010 年,对它们的需求变得尤其明显。当时,研究人员试图快速到达墨西哥湾“深水地平线”石油泄漏地点,但发现缺乏可用的船只。自此以后,舰队中的 3 艘 RCRV 已有两艘退役。

多年来,NSF 一直试图扩展这些船只的现有总数。2013 年,俄勒冈州立大学获得许可并接受了来自 NSF 的 300 万美元,以协调这 3 艘船的设计。

随后,美国国家科学委员会于 2015 年赞成将这些船只从设计推进到建造阶段,但建议 NSF 在未来的资助请求中将两艘而非 3 艘船的建造包括进来。在今年年初发布的 2017 年预算请求中,NSF 寻求 1.06 亿美元开始两艘船的建造,并且预估了 2.55 亿美元的全部项目开支。

如今,参议院专家小组批准了 1.59 亿美元,以开始 3 艘 RCRV 的建造。假设不存在规模经济,完成这 3 艘船的全部开支将在 3.8 亿美元左右。

不过,海洋科学家并不确定用于建造这些新船只的经费是否真的会在今年年底预算程序结束时到位。参议院仍不得不完成关于 NSF 开支法案的工作,而众议院尚未开始制定其版本的工作。(徐徐)