

# 歼灭肿瘤的鸡尾酒疗法

## 癌症免疫学治疗下一前沿或为联合疗法

在癌症研究中,没有哪项成功比大量减少儿童白血病导致的死亡人数更能引发人们的崇敬。从上世纪60年代到本世纪,研究人员使从急性淋巴细胞白血病中幸存下来的儿童占比从约10%提高到90%左右。

不过,有时会被忽视的一点是,对抗这种最常见儿童癌症所取得的显著进步并非通过新药物或新技术的发明,而是通过手头上可用工具的重新评估实现的:对来自不同药物的相对获益进行坚持不懈的分析,并就如何最好地以联合疗法的形式共同应用它们谨慎地制定策略。

“这并不只是将药物碾碎放在一起。”美国纽约纪念斯隆·凯特琳癌症中心医疗肿瘤学家 Jedd Wolchok 表示,“它事关理解其中的机制并且弄清楚应当何时给予何种药物。”

这一经验在如今的癌症研究中有着特别的意义。一种新型免疫疗法——使身体免疫系统对抗癌细胞——正再次引发关于联合疗法的希望。被称为检查点抑制剂的药物被独立应用时,便已在医学界产生极大的兴奋。如今,已有大量试验将这些增强免疫力的药物相互混合起来,或者将其同放射、化学疗法、对抗癌症的病毒以及细胞疗法混在一起。“这个领域正在迅猛发展。”在斯坦福大学领导儿科癌症免疫学疗法的 Crystal Mackall 表示。

### 进军免疫疗法领域

1996年,如今在得克萨斯大学安德森癌症中心工作的免疫学家 James Allison 证实,断开一种被称为 CTLA-4 的检查点蛋白能帮助小鼠对抗肿瘤。此项发现表明,有一种办法能重新调动 T 细胞(免疫系统对抗癌症的首选武器)的活性并且打破癌症。

2011年,美国食品和药品监督管理局(FDA)批准了首个检查点抑制剂——一种名为易普利姆玛、可抑制 CTLA-4 的药物,以治疗晚期黑色素瘤。由此带来的改善并不大:约20%的病人因易普利姆玛受益,生存增益平均不到4个月。不过,一小部分药物服用者在开始治疗的10年后仍然健在。这同大部分新的抗癌药物形成鲜明对比,因为后者通常在短期内令更多患者受益,但不会产生持久的反应。

易普利姆玛在进入临床试验的一大批检查点抑制剂中处于领先地位。该药物的研发者纽约百时美施贵宝公司随后获得对另一种药物——纳武单抗的批准。该药物可抑制 PD-1 蛋白。诸多其他公司也纷纷进军免疫疗法领域,正如来自加州大学洛杉矶分校的 Edward Garon 等学术界人士所做的那样。“我们的研究组非常高兴转向这一领域。”在2012年开始关注检查点抑制剂的 Garon 表示,“很明显,这将产生巨大的影响。”

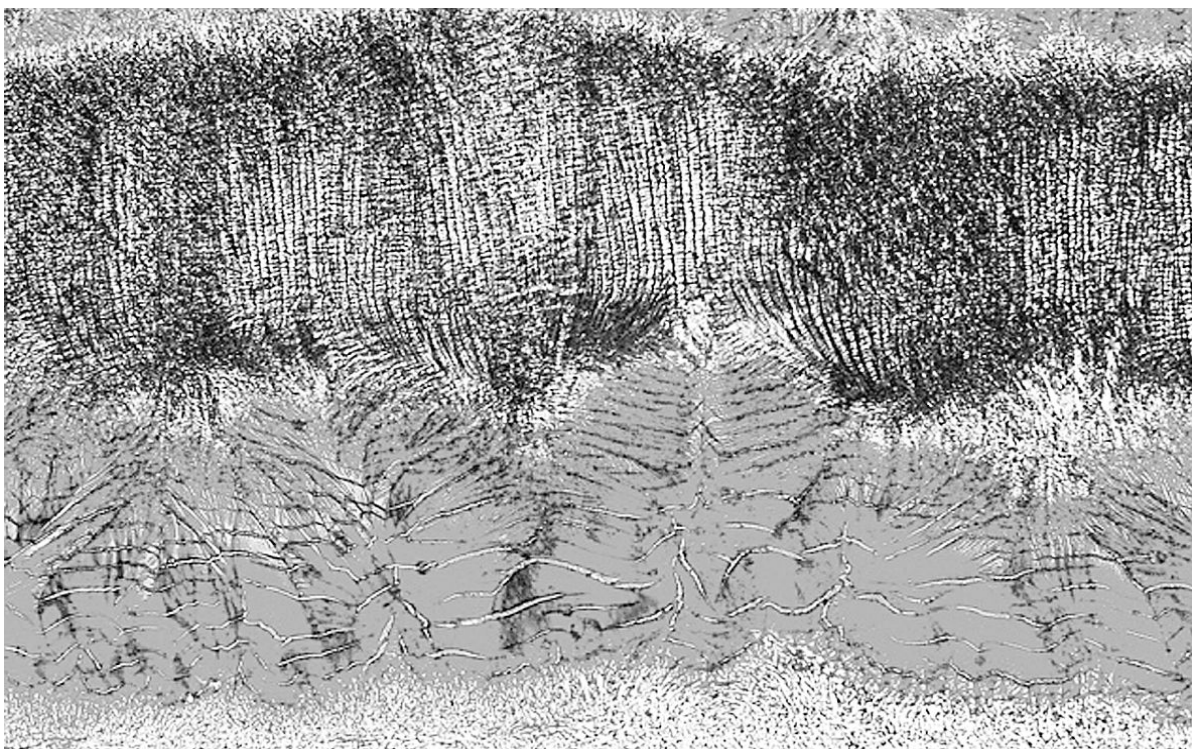
不过,即便是检查点抑制剂家族在快速扩展,这些药物也遇到了令人沮丧的相同障碍:仅有少数病人经历了持久的病情缓解。诸如前列腺或胰腺的一些癌症,即便对药物有所反应,效果也很差。

进一步的研究提出了可能的解释:很多对这些药物反应不佳的人也开始治疗。用专业术语来说,就是他们体内的肿瘤没有发炎。研究人员推断,如果他们能首先激活 T 细胞的这种

“这并不只是将药物碾碎放在一起。这个领域正在迅猛发展。”

当一些癌症药物和免疫疗法配对时,可能会更好地发挥作用。

图片来源:Margaret Oechsli



反应,并且将细胞召集到肿瘤边缘,便有可能利用检查点抑制剂获得更好的结果。

意识到这一点后,竞相测试药物组合的热潮开始到来。放射和一些化学疗法能杀死足够的肿瘤细胞,从而释放随后可能被免疫系统识别为外来细胞并对其发起攻击的蛋白。含有这些蛋白的疫苗,能产生类似的效果。“在某种程度上,人们可以提出这样的论断,即几乎任何药物都能同免疫疗法很好地结合在一起。”Garon 说,“但很明显,我们知道并非所有都能成功。”

### 组合药物接受测试

接受测试的首批组合药物之一由两种免疫疗法——易普利姆玛和纳武单抗组成。尽管两种药物的目标相同,即令 T 细胞静默,但它们发挥作用的方式并不相同:CTLA-4 防止 T 细胞的激活;PD-1 的作用则是一旦这些细胞浸润到肿瘤及其环境中,便阻拦它们。用阻拦两种蛋白的化合物治疗小鼠,也会产生发更严重的肿瘤。“人们有理由认为,如果你能同时阻拦两者,T 细胞将更容易杀死肿瘤。”纪念斯隆·凯特琳癌症医院肿瘤学家 Michael Postow 表示。

易普利姆玛和纳武单抗能共同将晚期黑色素瘤患者的反应率从仅使用易普利姆玛的19%提高到58%。Postow 表示,虽然和单独利用任何一种药物相比,该组合药物产生了更加危险的副作用,但内科医生正在学习如何治疗免疫疗法带来的反应。

通常,在被单独服用时,易普利姆玛并不能帮助肺癌患者,但如今研究人员正利用纳武单抗进行测试。Garon 介绍说,正常情况下,他们并不用费心研究一种涉及到单独服用并没有效果的药物的组合。

他同时表示,新的方法正在免疫学领域打下根基,但一些研究人员担心,这项努力会被浪

费。科学家还在将其他检查点蛋白如 TIM-3 和 LAG-3 的抑制剂同阻拦 PD-1 的检查点抑制剂结合进行测试。

研究人员长期追寻但被临床试验中的反复失败所累,癌症疫苗或许也将迎来复兴。目前,已出现了20多种利用检查点抑制剂的癌症疫苗试验。

一些颇有前途的药物组合已被意外获得的临床观测结果发现。约翰斯·霍普金斯大学的研究人员开展了可改变染色体上化学标签的表观遗传药物试验。他们将未对药物产生反应的少数肺癌患者转到一项纳武单抗的临床试验中。其中5人产生了反应,这比预期的比例高很多。此项发现成为一项于2013年启动、目前正在进行的临床试验的“种子”。这项试验旨在研究表观遗传药物和免疫疗法的组合。目前,临床前的工作已提供了表观遗传药物能影响免疫反应的证据。

### 或能带来真正的进步

Wolchok 表示,这些偶然获得的观察结果或能带来真正的进步。“我们赶上了一波热潮。”不过,从这些组合中汲取最多的经验将需要更加精心设计的临床前研究,以支撑人类研究。正如对组合化学疗法的关注推动了儿科白血病治疗的进步,现有的狂热将需要精心的谋划,以研究疗法的正确配对和时间设置。

另一类被称为靶向治疗的药物,也从免疫疗法中受到极大的推动。这些靶向带有特定突变蛋白的药物被拥有这些突变的患者服用时产生了很高的反应率,但肿瘤经常发展出对这些药物的抵抗力并且卷土重来。研究人员推断,将靶向治疗和检查点抑制剂配对,能同时产生高的反应率和持久的病情缓解。

最早出现的针对黑色素瘤的靶向疗法之一

是一种针对能驱动肿瘤生长的 BRAF 蛋白中特定突变的抑制剂。不过,当实验参与者表现出可能的肝脏损伤迹象时,将这种药物同易普利姆玛相结合的早期尝试被放弃。没有人受伤,但对于一些人来说,这是一个关于药物组合会产生不期而至的副作用的重要提醒。“对于我们来说,这是一个很好的教训。”Wolchok 表示,“它并不像我们想象的那么简单。”

安德森癌症中心癌症研究人员 Jennifer Wargo 认为,在临床试验期间仔细关注样本采集,将帮助科学家及早地捕捉到毒性问题。“我们仅研究临床终点,这是错误的。”Wargo 说,“对于如何运行这些试验,我们需要变得更加聪明。”

在最新一次试验中,Wolchok 想将免疫疗法同一种靶向细胞通路的药物结合起来。一些癌症细胞利用该通路维持着快速分裂。该通路受到 MEK 蛋白的调控,而拥有这种通路中突变的恶性肿瘤,治疗起来将极其困难。

不过,该通路对 T 细胞的发育也至关重要,因此 Wolchok 正致力于判定治疗的恰当时机。一种方法是利用 MEK 抑制剂将小鼠体内的肿瘤静默,并且释放抗原。随后,他将在加入免疫疗法前等待 T 细胞反应的复原。“你想要确保在关掉这一信号通路的同时,不会将免疫系统激活。”

Garon 以乐观的态度观察着此类试验,但他同时意识到,关于这些药物组合将表现得多么可能存在限制。他从一种来自早些年药物中看到了警世故事。该药物主要针对拥有 EGFR 蛋白中突变的人群起作用。研究人员花费10年时间,试图寻找能尚未出现反应的病人转变成应答者的药物。“现在很清楚的是,可能并没有此类抗原。”Garon 说,“我希望我们将不会重复同一种应答,但我们不得不非常谨慎地观察获得的数据。”(宗华)

# 放飞转基因蚊子仍欠火候

## 巴西监管机构想在出售该产品前获得更多证据

为获得在巴西出售对抗登革热的转基因蚊子的许可,英国生物技术公司 Oxitec 已经等待了两年。不过,该公司现在知道,在出售这种会在巴西各自治市释放的昆虫之前,将不得不等待一段更长的时间。

在深思熟虑之后,巴西卫生监督机构——卫生监督局(Anvisa)日前宣布,将有效监管 Oxitec 的蚊子,并将其归类为一种新颖的医疗技术。Anvisa 表示,目前其正在创建一个为转基因蚊子的商业释放奠定基础的法规框架。为了能够实现这种情况,它想让 Oxitec 不仅证明其技术是安全的,还要证明其能减少蚊媒病毒的传播。

Oxitec 的埃及伊蚊携带一个会导致其后代夭折的基因。该公司希望,数百万只雄性转基因蚊子的释放会使传播登革热和寨卡病毒的野生蚊子数量暴跌。不过,此项技术并非所提出的减少蚊子种群的唯一方案:其他还包括被称为基因驱动的技术,或者释放感染了一种能阻止登革热病毒复制的细菌的蚊子。

Oxitec 表示,公司已证实这些昆虫是安全的,并且释放它们能导致埃及伊蚊数量骤跌。不过,它尚未发布关于这种效应可明确减少疾病的证据。Anvisa 拒绝透露对于商业释放的最终裁决是否拥有时间表,或者其需要哪些关乎安全和效果的数据。

Oxitec 的证据来自此前在巴西和其他地方开展的田间试验。2014年,负责监管转基因生物并且批准了上述试验的巴西国家生物技术安全机构——国家生物技术安全委员会(CTNBio)宣布,这些蚊子用于商业释放是安全的。

自从作出这一决定,将蚊子作为商业产品释放的呼声日渐增长。最近,寨卡病毒在巴西的



今年2月,一名生物学家在巴西皮拉西卡巴市的田间试验中释放 Oxitec 公司的转基因蚊子。

图片来源:Victor Moriyama/Getty

传播进一步推动了对这种对抗寨卡病毒携带者——埃及伊蚊的新型武器的支持。

不过,一些科学家和环保组织提出,转基因蚊子的环境安全性仍不确定,尽管其已获得 CTNBio 许可。同时,关于 Anvisa 潜在监管角色的不确定性也延缓了相关进展。

Oxitec 声称,Anvisa 的最新决定使公司的试验变得更加稳妥。Anvisa 则表示,其已为 Oxitec 提供开展研究试验的临时许可证。“重要的一点

是,事情再次开始向前推进。”该公司开发负责人 Glen Slade 说。

去年,Oxitec 发表了一篇证实巴西伊亚州阿泽鲁的一个郊区释放转基因蚊子至少在一个季度内能使野生埃及伊蚊数量最高减少90%的文章。论文提出,持续释放转基因蚊子“可能足以防止测试开展地出现登革热疫情”。

圣保罗州皮拉西卡巴市卫生秘书 Pedro Antonio de Mello 介绍说,Oxitec 在其城市开展

的一项类似试验已提供了一些关于登革热病例减少的真实证据,尽管这些结果尚未被发表。转基因蚊子在皮拉西卡巴市一个5000人的小型社区中被释放,而该地区确认的登革热病例从2014~2015年登革热流行季的132起减少到2015~2016年的仅4起。来自此项试验的流行病学数据有望在今年晚些时候公开。

在接下来的几周里,新一批转基因蚊子将在皮拉西卡巴市被释放。Slade 介绍说,巴西东北部其他城市可能也会在不久的将来释放转基因蚊子。不过,他并未透露是哪些城市。

Oxitec 首席科学官 Simon Warner 表示,公司正处于计划一项能证实转基因蚊子减少病毒传播研究的早期阶段,但这可能是“一项花费数百万美元且持续很多年的努力”。该想法是,选择多个测试地点,并在一半地点开展蚊子干预试验。通过利用血液测试监控登革热(或者寨卡)感染,它应当能证实目标区域是否会因此出现这些疾病的显著减少。Warner 介绍说,他正致力于设计此项试验,但目前尚未有明确的时间表。同时,该公司将需要同医学科学家合作,以及社区参与和伦理委员会的评估。

即便转基因蚊子被证实能减少登革热或寨卡感染,自然选择也有可能减少它们的效力。雌性蚊子会发展出对野生埃及伊蚊的偏好,从而阻止 Oxitec 公司目前最深度研发的转基因蚊子谱系(被称为 OX513A)在野外扩散。

“很难说这个谱系能否一劳永逸地解决问题。”在 Oxitec 首次田间试验中释放转基因蚊子的团队成员、圣保罗大学分子生物学家 Margaret Capurro-Guimaraes 表示,“我们需要持续努力繁育改良的谱系。最终,这将是一个不断变动的目标。”(宗华)

### 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 美科研界失去有力拥护者



Chaka Fattah 图片来源:美国橡树岭国家实验室

日前,美国科研界失去了一位有力拥护者:众议员 Chaka Fattah 在费城举行的民主党一次重要竞选活动中败北。因职业道德问题将面临政府

司法部的表示,Fattah 和其他几人将面临数十项罪名的指控,这些罪名包括受贿、电信欺诈、伪造记录、银行欺诈、洗钱和其2007年末成功竞选费城市长时犯下的罪行。虽然拒绝承认指控,但他接到起诉书直接导致了其在与众议员 Dwight Evans 的竞争中失利。

他的离开将意味着对科学长期支持的终结。作为众议院经费支出委员会中的民主党领袖,Fattah 支持为基础研究和科学教育提供资金。该委员会负责监管国家科学基金会(NSF)等科学机构的经费情况。他还为创建白宫神经科学跨部门工作组积极奔走。结果促使总统巴拉克·奥巴马签署了耗资3亿美元的 BRAIN 项目。2015财年,Fattah 帮助捍卫了 NSF 加倍在神经科学领域投入的请求。

“Fattah 是神经科学有力且热情的拥护者。”康涅狄格州纽黑文市耶鲁大学附属霍金斯研究室认知学家 Philip Rubin 说。Rubin 曾担任白宫科学办公室官员,负责领导神经科学工作组。

去年7月,当被提起诉讼后,Fattah 就从拨款委员会辞职。不过,他对科学的支持态度赢得了数个科学机构的赞美。负责公共事务的美国大学联盟副主席 Barry Toiv 认为:“Fattah 是国会中投资基础研究的最有力支持者。担忧美国科学和创新全球领导地位的研究型大学和其他研究机构欣赏他的贡献,也将想念他的领导。”(张章)

### 叙利亚流亡学者面临困境



Amal Alachkar 图片来源:SRF

2013年,激进分子烧毁了 Moustafa (化名)在叙利亚首都大马士革外的房子,他因此面临痛苦的选择:“加入战斗,或保持沉默,也意味着支持另一方。”这位大马士革大学知识产权法研究者发现,哪种选择都令人烦恼,于是他最终逃离叙利亚。

叙利亚内战已使480万人流离失所,其中包括约2000位 Moustafa 这样的学者。近日,他与其他流亡学者聚集在美国纽约的一个座谈会上,讲述了他们的故事,并请求支持和帮助。该座谈会由非营利组织国际教育协会(IIE)主办。

IIE 指出,只有不到10%的流亡学者能继续其职业生涯。大部分仍是难民身份,居住在叙利亚周边国家。在那里,他们遭遇了歧视和官僚障碍,无法找到工作。Moustafa 是幸运的:去年8月,他在新泽西州纽瓦克市罗格斯大学获得一个职位。

“我们应当帮助营救那些身处危机或战争地区的学者。因为这些人才将承担重建祖国的重任。”IIE 主席 Allan Goodman 说。自2011年起,该机构的学者救助基金(SRF)已经为超过130名叙利亚学者提供2.5万美元资助。他表示,西方机构应当加大力度,帮助流亡学者与欧洲和北美大学取得联系,以便他们寻找工作。

2012年逃离叙利亚阿勒波大学的神经学家 Amal Alachkar 提到,接收这些学者的大学也能从中受益。在 SRF 奖学金的帮助下,她获得美国加州大学欧文分校的职位,研究战争带来的精神分裂和心理创伤。“叙利亚人才正在外流。在某种意义上,拯救学者就像收养孤儿。”

Goodman 指出,与之前的战争不同,叙利亚学术界从一开始就是被打击目标,原因是他们敢于发表反对言论。结果是在冲突的最初几个月,学校和大学受到的冲击十分严重。2013年,叙利亚政府空袭摧毁了阿勒波大学建筑系。不到1年,反对派占领了这座城市。

一位匿名职员表示,这所大学饱受折磨。“我们不能做任何事。没有道路,没有水,没有电,也没有网络。”2014年,通过 SRF,她来到弗吉尼亚理工学院。(张章)