

肿瘤免疫疗法:迎接正常化时代来临

■本报见习记者 卜叶

过去一百多年,人们努力增强免疫激活机制,这些机制被人体用来消灭入侵者,其中包括肿瘤细胞。

但过去10年间,研究人员发现,这种“免疫增强”策略通常无法达到客观缓解病情的目的,并有频繁的免疫相关不良事件(irAEs)发生。

10月4日,美国耶鲁大学医学院教授陈列平在《细胞》上发表了一篇题为《癌症免疫疗法的范式转变:从增强到正常化》的文章,阐述了肿瘤免疫治疗的历程、现状和方法,并提出“免疫正常化”这一对未来肿瘤免疫治疗具有指导作用的理念。

免疫增强疗法让人投鼠忌器

免疫增强疗法的总体思路旨在激活和提高免疫反应,然而,癌症可以发展出各种机制来逃避特定和非特定的免疫攻击,这些策略统称为“免疫逃逸机制”。已有大量证据表明,这种免疫逃逸机制通常导致局部的免疫抑制,阻止肿瘤微环境(TME)中的T细胞攻击。

中国生物工程学会精准医学与伴随诊断专业委员会秘书长董增军告诉《中国科学报》记者,不可否认,免疫增强疗法有客观缓解肿瘤的作用,并且美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于一些肿瘤的治疗——大多数是天然免疫原性肿瘤,如黑色素瘤和肾细

胞癌。然而,在大多数情况下,这些策略也将免疫系统推向超生理水平,随后增加了irAEs的风险。也就是说,免疫增强疗法的弊端在多个临床试验结果中都有体现。

研究分析了FDA批准4种免疫增强化疗法后,认为使用肿瘤的免疫增强化疗法的普遍经验是,免疫系统的广泛激活导致的irAEs比客观抗肿瘤缓解更频繁,不佳的反应/毒性比限制了多数疗法的使用,迄今为止,这些药物都没有广泛的适应症。

更加不幸的是,以往发现的大部分控制肿瘤免疫逃逸的机制,即使不完全相同,也往往与控制自身耐受的机制相似,这使得很难运用这些机制开发出一种既能产生抗肿瘤反应,也能避免irAEs的治疗方法。

抗PD疗法或是两全之策

尽管如此,研究人员一直未放弃利用抗肿瘤免疫反应治疗癌症的策略。在过去10年中,针对B7-H1/PD-1途径的肿瘤免疫疗法(抗PD疗法)在患者中取得了更高的客观缓解率。

在FDA批准的免疫疗法中,研究比较发现,抗PD疗法是第一种在癌症患者中客观缓解肿瘤比引起严重irAEs多的疗法,这表明在不增加毒性的前提下提高疗效是可能的。

抗PD疗法目标在于矫正缺陷的免疫机制,使免疫回归人体自然的水平,研究将类似抗

PD疗法称为“肿瘤的免疫正常化疗法”。那么,为什么抗PD疗法既能减少副作用,又能获得抗肿瘤免疫呢?

耶鲁大学医学院博士王俊向《中国科学报》记者介绍,这缘于抗PD疗法的特殊作用机制,包括针对肿瘤微环境,而不是其他健康组织;恢复那些已经功能失调的T细胞的抗肿瘤功能以及防止新抵达的效应T细胞在肿瘤微环境(TME)中功能失调等。当PD通路阻断时,这些重新恢复活力的T细胞和新抵达的免疫细胞,将会得到保护以免受PD通路的抑制,这将有助于TME中免疫反应的恢复,并变为对抗肿瘤细胞的效应细胞。

另外,研究认为,这种正常化过程的一个重要但不为人所知的结果就是记忆T细胞的产生,这种记忆T细胞有可能是抗PD疗法具有持久抗肿瘤效果的原因。

目前,FDA已经批准抗PD治疗用于转移性黑色素瘤、肺癌、头颈癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、肝癌、胃癌、霍奇金淋巴瘤、梅克尔细胞癌、大B细胞淋巴瘤、宫颈癌和任何MSI+肿瘤。王表示,区别于之前其他免疫疗法,抗PD疗法适用于更多种类的肿瘤,并且在使用剂量上受限较少。

未来或出现多种替代方案

除B7-H1/PD-1通路外,还有一系列在抗

肿瘤免疫反应中引起免疫缺陷的分子途径,这些途径可以作为恢复这种反应能力的靶标。这些免疫缺陷的分子组成和机制一旦被识别和确立,将可能成为免疫正常化疗法的潜在目标,并且可为那些对抗PD疗法无反应的患者提供替代方案。

但寻找替代方案绝非易事,新的免疫正常化疗法的发展仍有诸多障碍。其一,免疫正常化疗法的发展依赖于抗肿瘤免疫反应中的特定缺陷及其分子机制的确定,特别对于不同类型的肿瘤,这绝非易事。其二,随着癌症的进展,如何在特定患者中确定一种或几种免疫抑制途径占主导地位,以决定最佳治疗方式亦是挑战。此外,其他疗法与抗PD疗法联合可能损害抗PD疗法的效果,如何制定基于抗PD疗法的基本原理设计的联合方案尤为重要。据悉,陈列平团队已发现数条其他免疫正常化通路,目前尚处于早期研发以及临床研究阶段。

抗PD疗法树立了一个榜样,即最小化irAEs的同时提高抗肿瘤效果。董增军表示,从B7-H1/PD-1通路和抗PD疗法发展中习得的免疫学原理将会引导科学家设计更有效的肿瘤免疫正常化疗法,寻找最佳组合疗法,并推动肿瘤治疗的发展,这或许需要一段时间,但最终将揭示主流疗法的真相。

相关论文信息:
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.035>

科学线人

全球科技政策新闻与解析

IPCC 敦促采取紧急措施 减少碳排放



印度格劳利的煤炭热电厂 图片来源:《科学》

联合国气候变化专门委员会改变了限制气候变化的目标,这给世界带来了巨大挑战。政府间气候变化专门委员会(IPCC)近日在韩国仁川公布的一份报告称,让地球变暖超过1.5°C会产生可怕的后果,全球能源系统需要快速转型以避免超越该限制,这明显比2015年巴黎协定中提出的2°C的目标更加严格。法国替代能源和原子能委员会气候科学家Valerie Masson-Delmotte表示:“到2050年,全球范围内的净(二氧化碳)排放量必须达到零。”

该报告警告说,没有时间可以拖延,这是来自数千项科学研究的共识。自工业化前至今,全球温度已经上升约1°C,占新目标的2/3。美国北卡罗来纳州杜克大学气候学家Drew Shindell说:“我们必须立即改变方向;再也不能说行动窗口将很快关闭,我们现在就在这里。”IPCC称,除其他措施外,煤炭作为一种电力来源必须被淘汰,可再生能源必须得到极大的扩展,从大气中吸收二氧化碳的“负排放”战略必须被大规模采用,尤其是在减排被推迟的情况下。

在岛国面临海平面上升压力的风险下,联合国在巴黎谈判期间同意让IPCC调查全球变暖1.5°C的影响。根据IPCC主席、韩国经济学家李会生所说的“巨大努力”,来自40个国家的90多位作者和评审人审查了6000份科学出版物。由此产生的图景是紧急且令人担忧的。该报告称,由于累积排放量,“全球变暖很可能在2030年至2052年期间达到1.5°C”。

该报告警告说,超出1.5°C将会是灾难性的。例如,如果全球变暖达到1.5°C,到2100年海平面将上升26至77厘米;如果上升2°C,海平面还会再上升10厘米,并额外使生活在沿海地区的1000万人受到影响。如果气温升高2°C,植物、昆虫、动物和海洋生物都将被推到距离其当前地理分布范围更远的地方。如果上升1.5°C,珊瑚礁预计会减少70%至90%,但如果上升2°C,99%的珊瑚礁将被破坏。暴风雨、洪水和干旱还会造成更大的损失。“每一件变暖都会产生影响。”摩洛哥气象局局长、IPCC秘书长Abdalah Moksis说。(冯维维)

低剂量辐射潜在风险 在美引发争论



美国环保署最近的一项提议对长期低水平暴露于辐射和毒素风险的假设提出了质疑。 图片来源:《科学》

随着美国环保署(EPA)着手改革科学研究如何为监管规定提供信息,该国参议院一个委员会成为这个已持续数十年的科学争论的舞台,这一争论的焦点是低剂量的毒素和辐射对人体健康的潜在风险或益处。

EPA在今年4月以草案形式公布的所谓“透明提案”存在争议,批评人士称,该提案将禁止监管机构考虑难以复制或依赖机密数据的研究,包括涉及对参与者承诺隐私的大规模人类健康研究。提案中一个较少讨论的条款呼吁监管机构考虑替代他们长期以来的假设:即使是小剂量的毒素或辐射也会对人类健康造成威胁,而且随着剂量的增加,这些风险也会增加,这一概念被称为线性剂量反应。

支持替代这一模式的一位科学家是近日参议院环境与公共工程委员会一个小组委员会听证会的见证者之一。马萨诸塞大学阿姆赫斯特分校毒理学专家Edward Calabrese以推广有争议的毒物刺激理论而闻名,称其淡化了辐射在低水平下是无害的证据。从医疗程序到工业过程乃至食品加工,人们经常暴露于低剂量的辐射中。但这如何影响人们的健康和患病风险却不清楚。

然而,Calabrese认为EPA对该剂量做出的反应是基于伪劣的证据。他在该委员会的证词中说,该草案被“年轻、易受影响、缺乏经验、有些盲目且激进的EPA”采纳。他对该机构在努力摆脱默认的线性剂量反应模型方面的工作表示赞赏。

7名参议员(3名共和党和4名民主党人)参加了此次约1小时的听证会,他们对剂量一反应问题兴趣不大,大部分时间都在反复讨论支持和反对EPA提议的旧争论。总的来说,Calabrese和另一位见证者、华盛顿乔治敦大学经济学家Robert Hahn都认为,EPA在如何使用科学研究方面应该更加透明。(晋楠)

科学七日



哈勃太空望远镜 图片来源:NASA/《自然》

空间科学

哈勃停止收集数据

哈勃太空望远镜在10月5日停止收集科学数据,因为它的一个定向陀螺仪出了问题。任务控制人员希望哈勃能尽快恢复工作。“别担心,哈勃还有许多伟大的科学事业要做。”美国马里兰州巴尔的摩市太空望远镜科学研究所所长Kenneth Sembach说,该研究所负责管理哈勃望远镜。但这个故障说明历史上最具标志性的太空天文台哈勃望远镜最终将会走到生命尽头。美国航天局(NASA)的宇航员无法像过去一样为这个28岁的天文台提供服务,因为该机构在2011年让航天飞机退役。在2009年5月的最后一次维修任务中,宇航员更换了哈勃的6个陀螺仪。哈勃只有一个陀螺仪也能工作,但这限制了它定向目标的能力。

登陆小行星

10月3日,第三艘火星车在小行星龙宫表面着陆,标志着日本隼鸟2号太空任务成功着陆。这个鞋盒大小的移动小行星表面探测器(MASCOT)从隼鸟2号探测器分离而来,该探测器已暂时移动到距离小行星表面51米的地方。然后,着陆器以自由下落的方式降落到小行星上。MASCOT计划访问这颗直径880米宽的小行星上的3个地点,用一个外部摆动的手臂进行小行星的低重力环境中“跳跃”。它具备测量小行星表面温度和下降过程中温度的能力,还可以测量小行星的磁场。它还将研究小行星表面的构成。龙宫小行星是由早期太阳系的物质组成的,科学家认为研究它可以对地球和其他行星的演化有更深入的了解。MASCOT是隼鸟2号上的4个登陆器之一。

研究

首个系外卫星证据

根据10月3日发表在《科学进展》上的一项研究,天文学家发现了可能是第一颗围绕系外行星运行的已知卫星。这颗名为开普勒1625b的行星位于天鹅座,距离地球2.4千帕秒(约800光年)。从开普勒太空望远镜的数据中,研究人员已经发现了可能有卫星围绕这颗行星运行的迹象。但是现在,根据更强大的哈勃太空望远镜的观测结果,研究人员更加确信系外卫星真实存在。如果得到证实,这一发现将成为探索整个银河系行星系统的一个里程碑。除此之外,它还将让科学家用太阳系以外的例子验证卫星形成的想法得以实现。

奖励

诺贝尔经济学奖

美国经济学家威廉·诺德豪斯(William Nordhaus)和保罗·罗默(Paul Romer)因将气候变化和技术变革融入宏观经济学,共同获得2018年诺贝尔经济学奖。康涅狄格州纽黑文耶鲁大学的诺德豪斯是气候变化经济学研究的奠基人。他自上世纪90年代以来建立的经济模型,现在已被广泛用于衡量减少温室气体排放的成本和收益,以及对气候变化无所作为的成本。他的研究对于确定碳的社会成本至关重要(试图量化温室气体对社会造成的总成本),包括极端天气和农作物减产等隐性因素。纽约大学斯特恩商学院的罗默因为在技术变革对经济增长的作用

方面所做的工作而获奖。他以研究市场力量和经济决策如何促进技术变革而为人所知。他在上世纪90年代提出的“内生增长理论”,为政策和监管如何促进新思想和经济创新的监管开辟了道路。

政策

北极保护

9个国家和欧盟于10月3日在格陵兰岛伊卢利萨特签署了一项协议,禁止在北冰洋中部公海上进行不受监管的商业捕鱼活动。近年来,由于气温上升,北极中部大部分地区在夏季出现了开阔水域。这引起科学家和官员的担忧,他们担心商业活动可能会进入一个近300万平方公里的水域,导致鱼类数量减少。这项具有法律约束力的协议禁止在该区域捕鱼,除非能够建立一个区域渔业管理组织来制定科学的捕捞配额和规定。它还建立了国家间的科学合作,以分享有关北极生态系统和鱼类资源变化的信息。相关国家包括加拿大、丹麦、挪威、俄罗斯、美国、中国、冰岛、日本和韩国。

基因编辑规定

日本发布了允许在人类胚胎中使用基因编辑工具的草案。9月28日,代表该国卫生省和科技省的一个专家小组公布了这项建议。尽管该国对使用人类胚胎做研究有相关管理,但到目前为止,尚未有使用类似CRISPR-Cas9的工具对DNA进行精确修改的具体规范。操纵胚胎中的DNA可以揭示人类早期发育的奥秘。该草案将于下个月公开征求公众意见,或在明年上半年实施。如果能够通过,该指导性草案将限制操纵人类胚胎进行生殖,尽管这并不具有法律约束力。

“研究之窗”被起诉

两家期刊出版商在美国就学术网站“研究之窗”侵犯版权的行为提起诉讼。爱思唯尔和美国化学学会(ACS)表示,“研究之窗”网站可以免费获取隶属于它们的期刊的文章,这违反了美国版权法。两家出版商于10月2日向马里兰州地区法院提起诉讼。位于德国柏林的“研究之窗”拒绝就此发表评论。2017年10月,

上述出版商在德国针对版权侵权提起了类似诉讼,但该案尚未结案。当时,“研究之窗”也拒绝对相关诉讼发表评论。次日,该网站上的170篇文章已经停止向公众开放。包括爱思唯尔和ACS在内的出版商成立了“责任分享联盟”,其目的是要求“研究之窗”从其网站上撤下它们的论文。据估计,该平台上已有400万篇受版权保护的文章可免费获取。

环境

捕鲸的反思

日本渔业机构表示,将考虑在明年2月之前修改其对鲸鱼肉的销售政策。这一声明于10月4日宣布,而在此前几天,瑞士日内瓦的《濒危野生动植物种国际贸易公约》裁定,出售鲸鲸制品违反了出售濒危物种的限制。尽管自1986年起就终止了捕鲸活动,但日本仍在继续捕杀这些哺乳动物,其中大部分是鲸鲸和小须鲸,这是日本所谓的“科学研究计划”的一部分。该国销售鲸肉和鲸脂,并辩称“否则这些产品就会被丢弃”。今年9月,总部位于英国剑桥的国际捕鲸委员会拒绝了日本恢复商业捕鲸的请求。

趋势观察

一项对行业资助的临床试验分析发现,制药公司经常大量参与研究的实施和报告,而且这并不总是透明的。

丹麦哥本哈根北欧科伦中心医学研究员Kristine Rasmussen和同事搜索了7份高影响力医学期刊,挑选了200种处于三期和四期试验的最新药物、疫苗和医疗器械。他们发现,只有不到一半的试验有专业学者参与数据分析,而73%的试验涉及资助者。Rasmussen表示,缺乏时间或统计知识可能意味着许多临床医生乐意把分析工作留给资助者。

对这些试验的主要学术作者进行的一项调查(约有40%完成)发现,只有79%的被调查者表示能够获得全部试验数据,11%的人表示他们与资助者存在分歧。约21%的人说,有资助者或他们的签约雇员参与了这项研究,但并未在论文中公开。(晋楠)

创新并非易事,我们更需合作



Larry Marshall 图片来源:CSIRO

■本报记者 丁佳

近段时间,有关世界最大综合孔径望远镜——平方公里阵列望远镜(SKA)的消息再次引发关注。中国作为项目的发起国之一,已在科技部的支持下,在上海启动了SKA前期数据处理系统建设和相关科学预研。

这一大型科学装置横跨南半球的澳大利亚、南非以及南部非洲8个国家,将为人认识宇宙提供重要的历史机遇。澳大利亚联邦科学与工业组织(CSIRO)首席执行官Larry Marshall在近日访问中国时,接受了《中国科学报》记者的独家专访,他表示,SKA项目是中澳40年深度合作中的一个典型案例。

“我们现在已经建造了36个天线,正在为这一大型国际合作项目开展先导性的预研。”他说,“而在由12个国家组成的国际委员会中,中国和澳大利亚一直站在一起,为SKA能够取得更多科学发现而共同努力着。”

Marshall指出,SKA中的一些技术,也正在中国建造的世界最大单口径射电望远镜——500米口径球面射电望远镜(FAST)中发挥着作用。“在望远镜技术中,‘看得远’和‘看得快’很难兼得。FAST的口径非常大,能够‘看’到宇宙非常遥远的地方;而有了我们的接收器和镜头技术,FAST不但能够看得远,视野还变得很宽广,可以一次‘看’到很多东西,从而大大加快巡天速度。”

“我相信,科学是超越政治的。”Marshall告诉《中国科学报》记者,这么多年来,澳大利亚的政府、总理已经“换血”了好几次,国家政策也几经调整,但随着时间的推移,中澳在科技领域的合作关系却愈加紧密了。

“我想,科学是一种全世界通用的语言,它能够把全球各个地方的人们团结在一起,去解决全人类共同关心的问题。”在他看来,澳大利亚与中国就面临着许多相同的挑战,比如环境、能源、健康、农业与食品安全、人口老龄化等,这让双方天然具备了合作的基础。

同时,中国作为澳大利亚最大的贸易伙伴,与澳方一起与双方在能源、农业、自动化等工业领域的交往可持续地开展下去,利用科技的进步提高两国人民的生活质量,不断强化两国科技合作的纽带作用。

尤其是近年来,双方的合作项目和范围都在持续增长中,目前澳大利亚已经成为继美国 and 英国之后,中国科学家联合发表研究论文第三多的国家。

在双方40多年的科技合作中,CSIRO和中国科学院的合作堪称典范。

双方的合作主要集中在农业、健康、环境和材料科学等领域。CSIRO与大约一半的中科院所属研究所建立了合作关系,双方不但科技人才交流频繁,负责人也每年都会举行会晤,共同商讨接下来的研究工作。

比如,人类约三成食物的生产依赖于蜜蜂传粉,但现在蜜蜂出现了一些异常行为,可能将会带来全球性的重大问题。针对这一问题,双方一起开展了全球蜜蜂研究计划,在蜜蜂身上安装芯片,追踪蜜蜂的足迹,并观察它们的行为。

2005年,Marshall到访中国的时候见到了中科院负责人,问了后者一个问题:中科院有十几万人的体量,而CSIRO只有5000人,中科院为何选择与澳方合作?

那位负责人回答,早在1975年的时候,这两家国立科研机构就开始了合作,那时候中科院的规模并不大,但澳方仍选择了中国。因此,尽管当前中国科技发展速度、科技体量都增长得比较快,但双方的合作从未停止过。

“这个世界正在快速的变化中,人类面临的问题越来越复杂。在当今世界,科技创新已经不是一件易事,未来的创新将更加依赖于合作。”Marshall说,“一个人走,也许可以走得更快;但想要走得更远,我们需要携手同行。”

澳大利亚联邦科工组织首席执行官 Larry Marshall