

抗癌新药:瞄准“靶点”突破

■本报实习记者 韩扬眉 记者 黄辛

5月初,“中科院2018年第一季度科技成果转移转化亮点工作”结果公布,中科院上海药物研究所研制的一种抗癌药物位列其中。这就是由该所丁健课题组、杨春皓课题组、蒙凌华课题组与上海海和药物研究开发有限公司(以下简称海和药物)研发的抗肿瘤1类新药CYH33。今年年初,这一具有自主知识产权的新药获得了国家食品药品监督管理局颁发的临床试验批件。

“针对有效的抗肿瘤靶点,为患者提供更加精准的治疗药物,这是我们的使命。”杨春皓对《中国科学报》记者说。

诞生之路不易

“对于做药物的人来说,研发新药最重要的是为满足临床需求。”杨春皓说。磷脂肌醇3-激酶(P13K)信号通路在肿瘤发生发展中扮演着不可替代的调控作用。杨春皓与中国工程院院士丁健从2005年起开始合作研发相关药物。“当时,国内有关P13K靶点新药的研究几乎是空白。”杨春皓说,虽然当时已有一些化合物报道,但是成药性不好,对P13K选择性较差。

杨春皓课题组主要承担化合物的设计、合成与优化,而针对一个靶点如何快速高效

地找到一个“像药”的先导化合物是其中的前提。之后,根据体内外筛选结果再对其优化和修饰,并经过成药性的各种评价,最终才能确定为候选药物。

2006年,从美国国家癌症研究所博士后出站的蒙凌华加盟丁健团队,他们在国内率先建立了较完善的分子和细胞水平的P13K筛选平台,并瞄准国际前沿领域,建立了P13K亚型选择性抑制剂的筛选和研究体系,相关方法现已获得中国专利授权。基于所建立的药物筛选体系,蒙凌华团队与杨春皓团队密切合作,踏上了寻找新药之路。

这项工作犹如“戴着镣铐跳芭蕾”。研究人员设计合成并评价了上千种化合物。杨春皓坦承,中间走了不少弯路。“有半年左右每一天都是失败。”他回忆说。CYH33的母核采用的是现在药物化学的一种优势结构,而在当时相关文献报道的方法之又少。“我们尝试了文献上类似物合成的所有方法,都无法提供满意的结果。”

药物发明人之一陈艳红博士对此深有感触。“差不多花了一年的时间打通路线,得到目标化合物。尤其是在关键步骤构建吡咯并三嗪时,我也记不清失败了多少次。”

功夫不负有心人。最终,他们发展了一条新合成路线,成果发表后,被SYNFACTS杂志评为亮点文章。“在平淡中一步步往前推进,在某个小节点获得成功时,我们会有短暂

的喜悦,这让我们更有信心、有动力继续应对之后的挑战。”杨春皓说。

“中国特色”

数据显示,肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌等位居癌症发病率和死亡率前列,是中国的高发肿瘤。

“在策略上,我们重点突破中国人种的特色肿瘤。”杨春皓介绍,与国际上已经进入三期临床试验的同类药物相比,CYH33在体内外都表现出更显著的抗肿瘤活性,尤其对中国入种特色肿瘤表现出优异的抑制活性。

此外,新颖独特的优势结构,也是这一新药在技术研发上的一大亮点。杨春皓表示:“CYH33是一种针对磷脂肌醇3-激酶(P13K)的亚型选择性抑制剂,该结构与已有的a亚型抑制剂结构完全不同,具有高选择性和高活性。”

近年来,基于优势结构的药物设计越来越受到药物化学家的关注。P13Ka在生长因子刺激诱导的信号通路中发挥主要作用,且只有该亚型在肿瘤组织中以高频率发生激活性突变。对此,国际上之前集中于P13K泛抑制剂或P13K-mTOR双重抑制剂的研究,但他们都存在“剂量限制性毒性”的缺点。

杨春皓说:“对于P13Ka亚型选择性抑制剂来说,由于P13Ka在肿瘤里面最常发生突变和高表达,我们专门针对这个亚型研发化

合物,其毒副作用相对会比较低。”

药效有待临床验证

据悉,CYH33今年年初已获得国家食品药品监督管理局颁发的临床试验批件,目前该药已进入临床一期试验阶段。对于研发人员来说,其前途光明,但道路依旧曲折。

“人和动物之间巨大的种属差异,导致临床前和临床上药物的有效性和安全性有可能有较大差别,这是全世界药物研发的难点,CYH33同样有待在人体上进行验证。”杨春皓说。

新药临床研究要经历一、二、三期的临床,其间每一个阶段都存在风险。

蒙凌华表示,目前他们在配合海和药物寻找分子标志物。“通过确定分子标志物筛选患者,监控患者早期治疗疗效,可以提高治疗的精准度和有效率。”蒙凌华称,他们还在进行CYH33与现有的一些治疗肿瘤的药物的搭配,以期提高疗效。

杨春皓表示,候选新药CYH33的研发涉及化学、药理学、药物代谢、安全性评价、制剂等多个学科和课题组之间的合作,其作为候选药物脱颖而出,离不开药物所各团队之间紧密高效的配合。“后续的研发依旧不能懈怠,可能要等到最后新药真正上市、销售,经过市场评价良好,才算是我们真正的成功。”他说。

■ 简讯

全国高等医学院校大学生临床技能竞赛总决赛举行

本报讯5月12日至13日,第九届全国高等医学院校大学生临床技能竞赛总决赛在大连举行。该赛事由教育部医学教育临床教学研究中心及教育部临床医学专业实践教学指导分委员会主办,由大连医科大学承办。共有42支参赛队伍参加总决赛,参赛人员210人。竞赛考点为89项临床技能操作和理论知识,涵盖内科、外科、妇产科、儿科、神经、感染、急救、耳鼻喉咽喉、皮肤、护理等科目。参赛选手通过应用创新模具、标准化病人(SP)等进行比赛操作,高度契合临床实际情境。最终,竞赛共决出3名特等奖,5名一等奖,12名二等奖和22名三等奖。(刘万生 胡莉莉)

第二届中国科交会将在广东惠州开幕

本报讯5月14日,第二届中国高校科技成果交易会(以下简称科交会)新闻发布会在广东惠州举行。据悉,本届科交会将于5月24日至27日在惠州会展中心举办,25日上午举行开幕活动。这是继去年6月举办首届科交会后,惠州再次迎来盛会,预计现场展览展示、推介项目8200余项。本届科交会的主题是“促进产学研深度融合 携手创新共赢发展”,主要包括“展览展示、论坛会议、交易合作”三大板块,重点突出交易合作。(朱汉斌 莫斌斌)

新型混合储能式有轨电车在中车四方下线

本报讯近日,德令哈现代有轨电车项目首列车在中车青岛四方机车车辆股份有限公司下线。据悉,该车采用超级电容和磷酸锂电池混合储能技术,堪称超级电容有轨电车的“升级版”,预计今年年内投入运营,届时将成为首列开进青藏高原的现代有轨电车,也是世界上运营海拔最高的有轨电车。跟常规有轨电车不同,德令哈现代有轨电车是一种新型混合储能式现代有轨电车,它搭载了超级电容和磷酸锂电池混合储能系统。这种混合储能技术,具有充电速度快、运行可靠、绿色环保的显著优势。(廖洋 邓旺强)

山西成立睡眠医学诊疗中心

本报讯记者5月14日从山西医科大学第二医院获悉,山西省睡眠医学诊疗中心日前在该院挂牌成立。据悉,山西医科大学第二医院是该省最早开展睡眠障碍诊疗及医学研究的医院。中心成立后,将更好地发挥综合大医院多学科的优势,开展睡眠医学多层面的研究,引领全省睡眠障碍诊疗水平的提高。中心开设有独立病区,配备有先进的睡眠检测仪14台,前期运行期间,每日可接诊至少10名睡眠障碍患者。(程春生 任晓辉)

广东省科协领导赴佛山慰问一线科技工作者

本报讯近日,广东省科协党组成员、专职副主席冯日光等赴佛山职业技术学院指导工作并慰问基层一线科技工作者,同时还举行科技工作者代表座谈会。冯日光还向6位佛山市优秀科技工作者代表献花并送慰问金,包括佛山职业技术学院的王雪松、齐明、张涛川,以及佛山市三水高新创业中心有限公司的胡晓华、佛山欧神诺陶瓷股份有限公司研究院的柯善军、普拉迪数控科技有限公司的叶青健。(朱汉斌)



5月11日,空军苏-35战机与轰-6K战机编队飞行。5月13日,空军向海内外发布宣传片《中国空军新航迹》,展现歼-20、苏-35、轰-6K等多型战机海上新航迹,反映了空军在“空天一体、攻防兼备”战略目标引领下体系作战能力的新提升,彰显了空军维护国家主权和领土完整的意志能力。新华社发(韩朝摄)

灾害社会工作国际研讨会在成都举行

本报讯(记者黄辛 通讯员曹国慧)5月12日至13日,华东理工大学社会与公共管理学院联合中国社会工作教育协会、西南财经大学社会发展研究院,在成都举办了以“让救灾更有力”为主题的“灾害社会工作国际研讨会”。来自国内外灾害社会工作领域的200多名专家学者围绕“国际灾害社会工作理论与实务”“汶川灾后重建社会工作理论研究”和“汶川灾后重建社会工作实务总结”等进行了研讨与交流。

中国社会工作教育协会会长、华东理工大学“上海高校智库”社会工作与社会政策研究院教授徐永祥提出,我国灾害社工既要分析干预服务的模式和效果,也要注重对于转型期政社系的建构作用;研究中既要注重吸收国外灾害社工的理论和经验成果,也要着力形成本土的模式和理论反思。

据了解,华理—都江堰对口援建成效显著:2008年华东理工大学派出全国首个专业社

工服务队,在都江堰最大的灾民安置点“勤俭人家”设立工作服务站,开展长达9个月的驻地服务;2009年2月,该校与香港循道卫理社会服务部联合建立四川省第一家注册成立的民办非营利性社工机构“都江堰市华循社会工作服务中心”,培育当地专业社会工作的力量,提供社区综合服务;近几年,该校与美国佛罗里达州立大学社会工作学院等共同开展“风险、灾害与社会工作干预”合作研究。

科学时评

主持:张林 冯洁 邮箱:zhang@stimes.cn

中小学教育生态失衡不容忽视

■杨建业

最近,广西北海合浦县公馆中学女生陈琪琪(化名)坠楼死亡一事引发广泛关注。陈琪琪是名副其实的学霸:曾获广州市“三好学生”、“硬笔书法”二等奖和征文比赛二等奖;转学回到家乡合浦后,仍是全年级第一名,还担任学校合唱指挥,英语能力也很出众。然而,就是这样一位品学兼优的学生,却在学校跳楼自杀。据报道,其身上有多处抓痕,生前饱受同学的打骂欺凌。事发后,有人认为,陈琪琪之死反映了学校监管责任的缺失。的确,学校作为管理教育方,要承担不可推卸的责任。尤其是在解决陈琪琪遭受同学欺凌一事上,从媒体报道看,校方并未及时作出相应处理。

不过,类似校园欺凌事件并非个案。比如,在最近发生的陕西西米脂伤害案件中,嫌疑人供述其曾是米脂第三中学学生,因曾在学校饱受同学欺负,于是心理扭曲,把愤怒发泄到了年

幼无辜的弟弟学妹身上。一项对山东、河北中小学校园进行的调查发现,在小学阶段,被霸凌者占22.2%,相当于每5个孩子中就有一个被欺负;初中阶段,被霸凌者占12.4%,相当于每8个孩子中就有一个被欺负。由此可见,校园的霸凌现象已不鲜见。当整个教育生态发生了某种变异时,问题就不是学校的监管责任是否到位那么简单了。其中反映更多的是中小教育生态的失衡,即学校过于追求学生成绩,缺乏对学生在人文关怀、理想情操和社会主义核心价值观方面的引领。

毫不夸张地说,当今的中小学更像一个罗马竞技场。无论是学校,还是家长,乃至学生,更多的是对考试成绩的角逐和竞争。相反,人文情怀的熏陶以及培养学生对理想、信仰和情操的追求经常被忽视。追求目标过于单一,使得学生除了拼成绩、考大学外,看不到更适

合人生发展的另一扇大门。这种长期沮丧、压抑乃至充满挫败感的负面情绪,若得不到为人师者和家长应有的关注和正确疏导,久而久之,必然发生扭曲。校园欺凌现象即源于此。谈起当今中国的教育,人们更多的是关注高等教育,是争当世界“双一流”。其实,“万丈高楼平地起”。没有真正“双一流”的中小学教育(一流的人文教育、一流的文化知识教育),怎么可能出现双一流的高等教育?又怎么可能冒出双一流的大师级人物(一流的科学大师、一流的人文学者)?

从这个角度来说,唯有破解中小学教育生态失衡问题,打破以分数论英雄的桎梏,才能让学生得到全面发展,也才能推动整个教育事业的健康持续发展。(作者系西安科技大学材料科学与工程学院博士生导师)

发现·进展

南京工业大学

制成多功能多孔“夜明珠”

本报讯(记者温才妃 通讯员周伟)一种以便捷节能的物理化学方法制备的“夜明珠”,可用于癌症、中风、心血管疾病等检测诊断,也可用于人民币、商标等防伪。这种由南京工业大学教授安众福研究团队合成的超长磷光氢键有机芳香骨架多孔材料的相关成果,日前发表在《应用化学》期刊上。这是首次报道通过一种材料实现三种堆积结构不同氢键有机芳香骨架磷光材料,从而降低了制备成本,实现了最终材料的多变性及用途的多样化。其中,氢键有机芳香骨架材料PhTCz-1的磷光寿命长达80毫秒,关闭光源后,肉眼可见达数秒的黄色超长余辉。这是国际首创的具有超长磷光的氢键有机芳香骨架材料。此外,该团队还发现氢键有机芳香骨架材料PhTCz-2和PhTCz-3的磷光强度都是随氧气含量的增加而下降,可用于检测氧气浓度。这是首个氢键有机芳香骨架材料用作氧气浓度检测。

合肥工大

全新误差补偿法可提升三维形貌测量精度

本报讯(通讯员周慧 记者杨保国)合肥工业大学教授卢荣胜团队提出一种全新的反向误差补偿方法,克服了现有条纹投影相移三维形貌测量技术受测量环境等因素影响较大、需要提前标定等问题,实现了物体三维形貌测量的精度和效率的大幅提升,在智能制造、逆向工程、生物医疗等领域具有广阔应用前景。该成果近日发表于《光学学报》。研究发现,在向被测物体投影与最高频率相同且具有一定相移量的补偿相移条纹时,获得的两幅主相位图中相位误差存在大小相等、方向相反的特性。利用这一特性,研究人员提出了一种在主相位图中进行相位误差补偿,并结合多频相移获得绝对相位的反向误差补偿方法。该方法仅需要多投射一幅与最高频率相同的补偿条纹图,通过反向互抵消除系统非线性误差,获得高精度的绝对相位值,无须提前标定系统的相位误差,在大幅提升测量精度的同时,显著缩短了测量时间。实验结果表明,该方法所需采集的图像数目减少37.5%,极大地减小了后续相位解包裹的运算量。同时,还解决了被测物体表面有空洞、阶梯状、阴影或者空间不连续导致的相位跳变难题,避免了物体复杂轮廓可能导致的高频条纹极数混迭。在测量环境发生变化时,不再需要对测量系统进行重新标定,在测量过程中不易受环境因素干扰。

中科院植物所

揭示植物对光照和温度响应机制

本报讯(记者丁佳)记者日前从中科院植物所获悉,该所研究员林荣呈率领的研究团队发现一个参与植物光信号转导的新因子,加深了人们对植物如何适应光-温环境、调控生长发育的认识,对于农业生产具有潜在应用价值。相关成果近日发表在《分子植物》期刊上。据了解,植物能精确感知光照的波长、强度、周期等参数,并依据其变化动态调整自身的生长发育。同样,非胁迫的环境高温也调节植物的形态建成和开花等生长发育进程。近年来,一些研究发现,植物对光照和温度的响应存在偶联关系,但对于相关机制及其因子并不是十分清楚。研究人员在前期工作基础上,克隆出一个名为EPP2的基因。该基因编码产物能够响应红光、远红光和蓝光等光信号,也能调控对环境高温(28℃)的生理反应,是植物光形态建成的负向调控因子和温度形态建成的正向调控因子。进一步研究发现,该基因能与参与光-温信号调节的一个关键因子形成复合物,并通过调控生长素的合成而影响形态建成。

中科院上海药物所

发现肝癌核心激酶群及相应干预策略

本报讯(记者黄辛)中科院上海药物所耿美玉课题组和丁健课题组在一项合作研究中发现肝癌核心激酶群及相应干预策略联合完成,相关成果日前在线发表于《肝脏病学》杂志。近年来,基于“癌基因依赖”理念对病人进行激酶抑制剂个体化靶向治疗已在以非小细胞肺癌为代表的多种肿瘤中取得巨大成功。然而,这一靶向单一驱动性激酶的治疗模式却在肝癌临床实践中遭遇了极大挑战,目前开展的众多靶向与肝癌密切相关激酶的临床试验也均未能取得理想结果。为此,研究人员尝试从异质中发现共性,致力于寻找协同控制肝癌细胞存活的“核心激酶群”。通过激酶谱芯片结合化合物筛选以及一系列的功能验证,研究人员发现ALK/FGFR2/EphA5三个激酶的同时激活对于肝癌细胞的生长至关重要,同时阻断三个激酶的活性(Ceritinib、AZD4547和Dasatinib联合用药)可有效抑制肝癌细胞的增殖及体内移植瘤的生长。对来自三个不同群体的肝癌临床组织样本分析也发现,三个激酶在肝癌病人中均不同程度活化,而仅三者同时活化的亚组患者预后显著更差,提示这三个激酶的同时激活具有重要临床意义。研究人员进一步发现三个激酶是Hsp90在肝癌细胞中的重要客户蛋白,单独抑制Hsp90活性即可在体内外水平有效阻断三者的共同激活。