

结直肠癌、食管癌、肝癌——这三种癌如何精准治疗？

■本报记者 冯丽妃

国际癌症研究机构(IARC)发布统计数据显示,全世界癌症患者数量呈现逐年增加趋势,5人当中就有1人在一生中罹患癌症。去年,我国新增457万癌症病例,占全球新增癌症病例总数的23.7%,成为新增癌症人数最多的国家。

当前,精准医学如何助力癌症筛查与治疗?在近日举行的“北京地区广受关注学术成果报告会”(聚焦肿瘤学领域)上,《中国科学报》采访了北京大学肿瘤医院多位研究者。

影像学助力结直肠癌早筛

“现在乳腺癌、宫颈癌的筛查已经纳入日常工作。但对于结直肠癌,目前的筛查仍然不够。”北京大学肿瘤医院医学影像科主任孙应实在接受《中国科学报》采访时说。

据IARC统计,结直肠癌是世界上第三大最常见的癌症类型。去年新增病例193万例,仅次于乳腺癌和肺癌;它也是全球第二大常见癌症死亡原因,每年造成近100万人死亡。

我国2020年结直肠癌新增病例近56万,死亡病例近29万,位列癌症死亡病例的第五位(前四位分别是肺癌、肝癌、胃癌、食管癌)。

据介绍,结直肠癌公认的风险因素包括肥胖、低水平的体育活动、不良饮食、吸烟和饮酒。

孙应实表示,以往结直肠癌在欧美西方国家发生率比较高,在中国发生率比较低。但随着饮食习惯的变化,肉类、蛋白质的增加,我国城市结直肠癌发病率呈升高的趋势。40~69岁是结直肠癌的高发年龄段,且近年来有年轻化的趋势。

“目前我国结直肠癌筛查做得远远不够,导致很多患者确诊时就是中晚期,延误了最佳治疗时机,严重影响患者生存质量,并给个人和国家带来沉重的经济负担。”他说。

结直肠癌筛查包括粪便检测、内镜检查、影像学检查等。当前,影像学检查作为癌症诊断和检测手段已经取得长足进步,使临床诊断更客观、准确、可靠,且对抵抗较弱、肠镜检查耐受性相对较差的患者更加“友好”。

“早发现、早诊断是癌症防治的关键,个人应当重视。特别是45岁以上的人群,须定期做体检,如肠镜、胃肠道影像学检查非常必要。”孙应实建议,饮食应更加健康,加强锻炼,全方位自我调节。



癌细胞。

图片来源:视觉中国

食管癌疫苗“一定会出现”

“食管癌在我国是高发性癌种之一。去年,中国的食管癌新发病例32万,死亡病例30万,也就是说,全球53%~55%的食管癌新发病人和死亡患者都在我国。”北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科医生鲁智豪在接受《中国科学报》采访时说。

在我国,食管癌具有典型的地域分布特征,高发区包括豫北、陕西的部分区域和太行山区域,此外四川南充、江苏盐城以及福建的福州、汕头等区域也存在食管癌高发现象。与西方食管癌高发区不同,我国绝大多数为食管鳞癌患者,全球70%以上的新发和死亡的食管鳞癌患者都在中国。

食管癌发病的高危因素与不良生活习惯存在高度相关性。“包括长期饮酒、抽烟,食用烫的、辛辣刺激性的餐品以及进食过快等因素,这些都会反复刺激食管黏膜致使其发生增生、炎症,甚至出现恶变。”鲁智豪说。

同时,他表示,隔夜饮食和腌菜容易产生亚硝酸盐等致癌物质,经常食用也容易引起食管癌恶变。长期维生素缺乏和其他一些环境因素也会产生不良影响。此外,食管癌发病与个体遗传的易感性有关。

鲁智豪表示,食管癌的早期往往很难发现,如果患者出现“三感一痛”的症状,应该引起警惕。“三感”,即异物感、哽咽感和进食时的停滞感;“一痛”,即进食时出现胸口刺痛或者烧灼性疼痛。特别是高危人群如果出现上

述现象更应引起重视。而食管癌的早期治愈率可达90%以上。

对于中晚期食管癌患者来说,2019年以来,免疫治疗走入临床给癌症治疗带来革命性改变。鲁智豪介绍,目前食管癌中期患者5年生存率可达50%~60%。一直以来晚期食管癌,特别是晚期转移性食管癌被认为无法治愈,5年生存率仅有3%~5%。但免疫联合化疗使这类患者5年生存率不断增加。他认为,联合免疫治疗是食管癌治疗的新趋势。

目前宫颈癌已有疫苗走向临床,鲁智豪相信,食管癌疫苗“一定会出现”。此次新冠疫苗生产大幅推动我国疫苗研发和平台建设,食管癌的“瘤苗”研究也在探索中。“通过诱导机体产生特异性抗肿瘤免疫反应,让它能够识别食管癌细胞,相信只要‘瘤苗’做得足够精准、有效,未来食管癌的治疗一定会有革命性的进步。”

整合现有疗法“对肝下药”

“肝癌早期症状不明显,很容易被忽视,半数以上病人确诊时已处于中晚期,一般平均生存时间只有数月左右。”北京大学肿瘤医院放疗科主任医师王维虎对《中国科学报》说。

据IARC统计,2020年,肝癌新发病例位居第6位(91万),死亡病例却位居第三位(83万)。我国肝癌每年新发病例和死亡病例均占全球的一半左右。2020年,我国肝癌的发病病例位居第五位(45万),死亡病例却位居第二位(39万)。

“免疫联合疗法的出现为肝癌治疗带来新的希望。据卫健委2018年相关数据,2003~2015年,我国肝癌总体五年生存率仅在10%~12%之间。”免疫治疗时代之前,主要治疗手段仅包括手术、介入、放疗、消融和靶向治疗,存在很多局限性。”北京大学肿瘤医院肝胆胰外科主任邢宝才说。

他表示,这种局限性体现在多个方面。首先,中国发现的肝癌患者,能进行手术的只有30%,70%的患者为晚期,没有手术机会;其次,患者做完手术后,复发率高达50%~70%;再者,对于70%不能手术的病人,选择靶向系统性治疗,有效率较低,仅有3%~4%的肝癌病人肿瘤明显缩小,生存期延长三四个月。

2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)授予“T+A”免疫联合疗法治疗肝癌突破性疗法认定,开启了免疫联合治疗的新时代。

“免疫治疗使不可切除的肝癌缩小以后,一部分人获得手术的机会;对于晚期的肝癌,即使没有切除机会,也会延长生存期。”不过,邢宝才也表示,并非所有肝癌患者都适合免疫和靶向联合疗法。从治疗策略来说,应该具体问题具体分析。

对此,王维虎也持有类似观点。尽管当前联合免疫疗法在治疗晚期肝癌患者方面已经取得显著效果,但在治疗时仍需“对症下药”。例如,对于恶性肝癌治疗应重新审视传统放疗的作用。

“过去,人们错误地认为肝癌对放疗不敏感。现在随着影像技术、计算机技术的进步,放疗越来越精准(误差可控制在0.5毫米以内),其在肝癌治疗中应用的比例越来越高。”他举例说,对早期肝癌,特别是手术危险性比较高的情况,单纯做放疗,完全可以获得与手术一样的根治效果。对术后病理发现有残留患者做进一步放疗,可取得更好的疗效。

总体看,王维虎表示,近年来,肝癌在我国总体疗效进步明显,但仍“不足以让更多的病人获益”。他建议,应开展一系列大样本前瞻研究,整合现有各种治疗手段,了解不同方案在不同患者中的优势和不足,扬长避短,从而提高肝癌患者的总体疗效。

“免疫联合疗法的出现为肝癌治疗带来新的希望。据卫健委2018年相关数据,2003~2015年,我国肝癌总体五年生存率仅在10%~12%之间。”免疫治疗时代之前,主要治疗手段仅包括手术、介入、放疗、消融和靶向治疗,存在很多局限性。”北京大学肿瘤医院肝胆胰外科主任邢宝才说。

他表示,这种局限性体现在多个方面。首先,中国发现的肝癌患者,能进行手术的只有30%,70%的患者为晚期,没有手术机会;其次,患者做完手术后,复发率高达50%~70%;再者,对于70%不能手术的病人,选择靶向系统性治疗,有效率较低,仅有3%~4%的肝癌病人肿瘤明显缩小,生存期延长三四个月。

2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)授予“T+A”免疫联合疗法治疗肝癌突破性疗法认定,开启了免疫联合治疗的新时代。

“免疫治疗使不可切除的肝癌缩小以后,一部分人获得手术的机会;对于晚期的肝癌,即使没有切除机会,也会延长生存期。”不过,邢宝才也表示,并非所有肝癌患者都适合免疫和靶向联合疗法。从治疗策略来说,应该具体问题具体分析。

对此,王维虎也持有类似观点。尽管当前联合免疫疗法在治疗晚期肝癌患者方面已经取得显著效果,但在治疗时仍需“对症下药”。例如,对于恶性肝癌治疗应重新审视传统放疗的作用。

“过去,人们错误地认为肝癌对放疗不敏感。现在随着影像技术、计算机技术的进步,放疗越来越精准(误差可控制在0.5毫米以内),其在肝癌治疗中应用的比例越来越高。”他举例说,对早期肝癌,特别是手术危险性比较高的情况,单纯做放疗,完全可以获得与手术一样的根治效果。对术后病理发现有残留患者做进一步放疗,可取得更好的疗效。

患者数量多、死亡率高、治疗手段有限,是肝癌防治目前面临的主要挑战。特别是肝细胞癌(HCC)被称为预后最差的恶性肿瘤之一。

免疫联合疗法的出现为肝癌治疗带来新的希望。据卫健委2018年相关数据,2003~2015年,我国肝癌总体五年生存率仅在10%~12%之间。”免疫治疗时代之前,主要治疗手段仅包括手术、介入、放疗、消融和靶向治疗,存在很多局限性。”北京大学肿瘤医院肝胆胰外科主任邢宝才说。

他表示,这种局限性体现在多个方面。首先,中国发现的肝癌患者,能进行手术的只有30%,70%的患者为晚期,没有手术机会;其次,患者做完手术后,复发率高达50%~70%;再者,对于70%不能手术的病人,选择靶向系统性治疗,有效率较低,仅有3%~4%的肝癌病人肿瘤明显缩小,生存期延长三四个月。

2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)授予“T+A”免疫联合疗法治疗肝癌突破性疗法认定,开启了免疫联合治疗的新时代。

“免疫治疗使不可切除的肝癌缩小以后,一部分人获得手术的机会;对于晚期的肝癌,即使没有切除机会,也会延长生存期。”不过,邢宝才也表示,并非所有肝癌患者都适合免疫和靶向联合疗法。从治疗策略来说,应该具体问题具体分析。

对此,王维虎也持有类似观点。尽管当前联合免疫疗法在治疗晚期肝癌患者方面已经取得显著效果,但在治疗时仍需“对症下药”。例如,对于恶性肝癌治疗应重新审视传统放疗的作用。

“过去,人们错误地认为肝癌对放疗不敏感。现在随着影像技术、计算机技术的进步,放疗越来越精准(误差可控制在0.5毫米以内),其在肝癌治疗中应用的比例越来越高。”他举例说,对早期肝癌,特别是手术危险性比较高的情况,单纯做放疗,完全可以获得与手术一样的根治效果。对术后病理发现有残留患者做进一步放疗,可取得更好的疗效。

总体看,王维虎表示,近年来,肝癌在我国总体疗效进步明显,但仍“不足以让更多的病人获益”。他建议,应开展一系列大样本前瞻研究,整合现有各种治疗手段,了解不同方案在不同患者中的优势和不足,扬长避短,从而提高肝癌患者的总体疗效。

“免疫联合疗法的出现为肝癌治疗带来新的希望。据卫健委2018年相关数据,2003~2015年,我国肝癌总体五年生存率仅在10%~12%之间。”免疫治疗时代之前,主要治疗手段仅包括手术、介入、放疗、消融和靶向治疗,存在很多局限性。”北京大学肿瘤医院肝胆胰外科主任邢宝才说。

他表示,这种局限性体现在多个方面。首先,中国发现的肝癌患者,能进行手术的只有30%,70%的患者为晚期,没有手术机会;其次,患者做完手术后,复发率高达50%~70%;再者,对于70%不能手术的病人,选择靶向系统性治疗,有效率较低,仅有3%~4%的肝癌病人肿瘤明显缩小,生存期延长三四个月。

2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)授予“T+A”免疫联合疗法治疗肝癌突破性疗法认定,开启了免疫联合治疗的新时代。

“免疫治疗使不可切除的肝癌缩小以后,一部分人获得手术的机会;对于晚期的肝癌,即使没有切除机会,也会延长生存期。”不过,邢宝才也表示,并非所有肝癌患者都适合免疫和靶向联合疗法。从治疗策略来说,应该具体问题具体分析。

对此,王维虎也持有类似观点。尽管当前联合免疫疗法在治疗晚期肝癌患者方面已经取得显著效果,但在治疗时仍需“对症下药”。例如,对于恶性肝癌治疗应重新审视传统放疗的作用。

“过去,人们错误地认为肝癌对放疗不敏感。现在随着影像技术、计算机技术的进步,放疗越来越精准(误差可控制在0.5毫米以内),其在肝癌治疗中应用的比例越来越高。”他举例说,对早期肝癌,特别是手术危险性比较高的情况,单纯做放疗,完全可以获得与手术一样的根治效果。对术后病理发现有残留患者做进一步放疗,可取得更好的疗效。

总体看,王维虎表示,近年来,肝癌在我国总体疗效进步明显,但仍“不足以让更多的病人获益”。他建议,应开展一系列大样本前瞻研究,整合现有各种治疗手段,了解不同方案在不同患者中的优势和不足,扬长避短,从而提高肝癌患者的总体疗效。

“免疫联合疗法的出现为肝癌治疗带来新的希望。据卫健委2018年相关数据,2003~2015年,我国肝癌总体五年生存率仅在10%~12%之间。”免疫治疗时代之前,主要治疗手段仅包括手术、介入、放疗、消融和靶向治疗,存在很多局限性。”北京大学肿瘤医院肝胆胰外科主任邢宝才说。

他表示,这种局限性体现在多个方面。首先,中国发现的肝癌患者,能进行手术的只有30%,70%的患者为晚期,没有手术机会;其次,患者做完手术后,复发率高达50%~70%;再者,对于70%不能手术的病人,选择靶向系统性治疗,有效率较低,仅有3%~4%的肝癌病人肿瘤明显缩小,生存期延长三四个月。

2018年,美国食品药品监督管理局(FDA)授予“T+A”免疫联合疗法治疗肝癌突破性疗法认定,开启了免疫联合治疗的新时代。

“免疫治疗使不可切除的肝癌缩小以后,一部分人获得手术的机会;对于晚期的肝癌,即使没有切除机会,也会延长生存期。”不过,邢宝才也表示,并非所有肝癌患者都适合免疫和靶向联合疗法。从治疗策略来说,应该具体问题具体分析。

对此,王维虎也持有类似观点。尽管当前联合免疫疗法在治疗晚期肝癌患者方面已经取得显著效果,但在治疗时仍需“对症下药”。例如,对于恶性肝癌治疗应重新审视传统放疗的作用。

新知

II型糖尿病新疗法 隐藏在肝脏

今年是胰岛素被发现100周年,它将I型糖尿病从一种绝症转变为可控制状态。日前,II型糖尿病的发病率是I型糖尿病的24倍。近日,美国亚利桑那大学研究人员表示,肥胖率和II型糖尿病发病率的上升是相关的,需要新的治疗方法。而肝脏可能是发展新疗法的关键。

“目前所有治疗II型糖尿病的药物治疗以降低血糖为主要目标。但患者只是在治疗症状,就像通过退烧来治疗流感一样。”亚利桑那大学农业和生命科学学院副教授 Benjamin Renquist 说,“我们需要另一个突破。”

在近日刊登于《细胞—报告》的两篇论文中,Renquist 和来自华盛顿大学、宾夕法尼亚大学和西北大学的研究人员概述了II型糖尿病治疗的新目标。

Renquist 实验室致力于解决与肥胖相关的疾病,在过去9年里,研究人员希望能更好地了解肥胖、脂肪肝和糖尿病之间的关系,特别是肝脏如何影响胰岛素敏感性。

“众所周知,肥胖是II型糖尿病的一个原因,我们已经知道,肝脏中的脂肪含量会随着肥胖而增加。”Renquist 说,“随着肝脏脂肪的增加,糖尿病的发病率也会增加。”

这表明肝脏中的脂肪可能导致II型糖尿病,但这如何导致身体对胰岛素产生抵抗或导致胰腺过度分泌胰岛素仍是个谜。

于是,Renquist 等人专注于脂肪肝,测量肥胖动物模型中肝脏释放的神经递质,以便更好地理解肝脏如何与大脑沟通,从而影响肥胖和糖尿病中出现的代谢变化。他们

发现肝脏中的脂肪增加了抑制性神经递质伽马氨基丁酸(GABA)的释放。然后,他们鉴别了GABA合成途径和GABA生产的关键酶——GABA转氨酶。

GABA是一种天然存在的氨基酸,是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,这意味着它会降低神经活动。而神经是大脑和身体其他部位交流的通道。这种交流不仅是大脑与其他组织之间的交流,也是组织与大脑之间的交流。

“当肝脏产生GABA时,它会减少那些从肝脏到大脑的神经活动。因此,脂肪肝通过产生GABA,减少了大脑放电活动,中枢神经系统会感觉到这种放电减少,从而改变影响葡萄糖稳态的外向信号。”Renquist 说。

为了确定肝脏GABA增加是否导致胰岛素抵抗,Renquist 实验室的研究生 Caroline Geisler 和 Susma Ghimire 在II型糖尿病动物模型中对GABA转氨酶进行了药物抑制。结果相关模型在几天内恢复了胰岛素敏感性。“该转氨酶的长期抑制导致了食物摄入量的减少和体重的减轻。”Geisler 说。

此外,研究人员还确定了与II型糖尿病相关的GABA转氨酶附近基因组变异,并发现胰岛素抵抗患者的肝脏中,参与GABA产生和释放的基因表达水平更高。

不过,Renquist 表示,一个新的靶点仅仅是应用的第一步,我们还需要数年时间才能把成果送入药店。(唐一尘)

相关论文信息: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109301>

医讯

首届角膜及眼表国际论坛召开

作为我国乃至全球主要致盲性眼病之一,角膜病严重威胁着人们的健康。近日,首届角膜及眼表国际论坛暨第三届全国非公医疗角膜病研讨会在北京开幕。会议汇聚了中、美、德、澳等国的百余位临床医生、学者。

本次大会由爱尔眼科医院集团主办,中国非公医疗机构协会眼科专业委员会角膜病分会、爱尔眼科角膜病研究所协办。据介绍,角膜病已成为我国仅次于白内障的第二位致盲原因,也是我国复明率最低的眼病。数据显示,我国角膜病患者超过3000万人。目前有400多万患者因角膜病致盲,而且这个数据还在逐年增加。

此次大会共设置了六大主题板块。“干眼诊疗新进展”板块探讨了干眼发病机制研究、药物治疗新进展,以及强脉冲光及睑板腺热脉冲治疗等新技术,还涉及干眼相关诊疗规范等话题。“眼

库”板块针对角膜供体材料不足这一难题,对角膜捐献、保存、眼库运作经验等进行了交流。“圆锥角膜及扩张性角膜病”板块包含圆锥角膜的早期诊断方案、各种诊疗技术在不同阶段圆锥角膜诊疗中的应用等内容。“感染性角膜病”板块中,专家们分享了感染性角膜病的诊断思路、方式及治疗新技术,如持续灌洗治疗、角膜胶原交联术、结膜瓣覆盖术、板层角膜移植术等。在“角膜移植与眼表手术”板块中,专家学者们对最新的“成份移植”理念进行深入探讨。从DMEK手术、深板层角膜移植、飞秒激光角膜移植、人工角膜的应用,到改良翼状胬肉手术和羊膜移植等眼表手术,分享全类型手术大师级作品。“眼表疾病及肿瘤”板块则主要围绕眼表肿瘤的药物、免疫相关性眼表疾病、蚕食性角膜溃疡的手术方案选择、角膜神经营养不良的治疗等展开。(肖洁)

江苏医疗器械大数据中心成立

本报讯日前,记者从江苏首届医疗器械信息化发展高峰论坛上获悉,由江苏省药品监督管理局、江苏省产业技术研究院、高淳区人民政府联合国家药监局南方医药经济研究所共同推动的江苏医疗器械大数据中心在此次论坛上正式揭牌成立。国家药监局信息中心原党委书记洪晓顺、南京工业大学副校长李世收、中国孤儿药创新联盟创始人郑维义担任该中心名誉主任,连儒强担任主任。

据悉,目前,该中心已经导入国内与医疗器械领域相关的27个数据库,涵盖知识产权、研发、生产、销售、监管等全链条数据。

“在全球信息化快速发展的大背景下,大数据已成为国家重要的基础性战

略资源,正引领新一轮科技创新,推动经济转型发展。”洪晓顺指出,在数据库的建设过程中一定要做好前期的顶层设计,真正实现大数据建设的双头对接,不仅要收集数据,更要通过数据分析加工形成产品,更要通过市场反馈反哺数据库,最终为企业产品工艺改造、产品质量安全等方面提供改造建议。

谈到未来该中心的规划,连儒强指出,第一,加大数字建设,持续提升大数据中心核心能力,提高信息化效能;第二,开展大数据在监管服务的研究应用,优化营商环境;第三,加强对医疗器械重点领域发展研究,聚力推进产业高质量发展;第四,创新“智慧园区”服务模式,引导产业发展规划,提升园区综合能力和影响力。(李惠钰)

仁济医院用区块链技术实现胚胎可视化

本报讯近日,以“传承创新,见证生命”为题的上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学中心智慧医疗 My-Baby 区块链项目上线启动会在该院北院区举行。

新上线的 MyBaby 项目具有可信性、安全性和不可篡改性。作为行业内首家使用区块链技术进行胚胎可视化的医疗机构,仁济医院借区块链技术应用去中心化、不可篡改、全程留痕,可以追溯、集体维护、公开透明等特点,在确保数据安全性和私密性的前提下,对医疗流程数据进行局部公开透明,实现了胚胎的可视化,让“准宝宝”的体外培养过程全程可见。在 MyBaby 移动端,准

父母们通过个人ID,可以实时查看自己专属胚胎的发育过程和培育状态,让胚胎的体外发育不再是“盲盒”,时时见证生命成长的每一步!这一举措有效解决了医患间信息不对称的问题,增进了医患间的协作和信任。同时,该项目在数据开放共享的同时,采用加密技术,保障了患者的私密性。

据仁济医院生殖医学科主任孙贇介绍,该项目是辅助生殖医学与区块链技术创新融合的成果,是目前行业内唯一结合了国际第三方 DNV 数据认证与区块链技术的落地应用,将为准父母们提供技术更可信、隐私更安全、服务更贴心的辅助生殖医疗服务。(黄辛)

N 蛋白能否担起新冠抗体药物重任

■本报记者 张思玮

自新冠疫情暴发以来,国内外研究机构已经广泛开展了针对新冠病毒中和抗体和针对细胞因子风暴的抗体研究工作,其研发策略主要集中在S蛋白,即采用针对S蛋白或ACE2蛋白的中和抗体结合病毒颗粒表面的S蛋白或ACE2受体来阻断S蛋白与ACE2的结合,从而阻断病毒进入细胞。

但S蛋白很容易受到环境压力而发生变异。近来,全球各地出现的新新冠病毒变种即产生于新冠病毒S蛋白的变异。

也正是由于变异所导致的病毒耐药性增强及单药治疗失败风险增高,美国食品药品监督管理局(FDA)于今年4月撤销了礼来公司新冠抗体药物LY-CoV555的紧急使用授权。

近日,《自然—通讯》刊发的一项由中山大学附属第五医院、暨南大学及泰诺麦博等研究机构联合研究成果有望打破上述窘境。

研究人员基于治愈出院的恢复期新冠患者的血浆筛选分离出了首个靶向新冠病毒N蛋白的全人源N蛋白抗体nCoV396,确定了该抗体识别N蛋白的抗原表位,并通过离体的补体激活试验确定了nCoV396与N蛋白及其N末端结构域之间的变构调节机制在抑制N蛋白诱导的补体过度激活中的重要作用。

N 蛋白抗体的优势

文章中,研究人员通过试验证实了经过筛选的N蛋白抗体可以像S蛋白抗体一样激活机体对于病毒感染的初次免疫应答,且在二次免疫应答效果上优于S蛋白抗体。

通过测序研究的结果也显示,N蛋白抗体具备的更高突变频率,使其可以刺激宿主产生比S蛋白抗体更强的免疫反应。

研究人员称:nCoV396对于N蛋白诱导的补体过度激活的有效抑制,可能为存在补体过度激活现象的新冠患者提供更好的治疗效果。”

另一项发表于《纳米尺度》的研究也表明,N蛋白的结构在不同冠状病毒及不同SAES-CoV-2变异病毒中具有很高的相似性,由于N蛋白自身的保守特性,其在新冠病毒的演化及变异中仍然处于保守状态,N蛋白被包裹在病毒中的特点,也使其能够免受导致S蛋白产生变化的环境压力影响。

随后,研究人员对N蛋白及蛋白抗体结合位点的三维计算成像研究显示,N蛋白的抗体结合部位在不同病毒中具有高度一致性,使N蛋白具备成为广谱新冠病毒抗体的巨大潜力。

据了解,SARS-CoV-2属于冠状病毒β属,由1冕状包膜和单链RNA基因组组成。基因组RNA和核蛋白(N)被包裹于磷脂双层中,其包膜结构蛋白主要包括基质蛋白(M)、病毒包膜(E)和刺突蛋白(S),M蛋白和E蛋白位于S蛋白之间,在病毒的装配中起重要作用。

“S蛋白与肺部上皮细胞表面ACE2的膜蛋白结合,ACE2随后会发生形状结构上的变化从而介导病毒进入细胞,并利用病毒自身的氨基酸分子、核苷酸分子以及脂类分子,通过化学反应合成新的病毒颗粒,这些新的病毒颗粒释放到细胞外,采取同样的方式感染周围正常细胞。”论文并列第一作者、暨南大学王月明告诉《中国科学报》。

而当宿主的免疫系统监测到外来病原体后,就会激活人体天然免疫系统,从而使大量免疫细胞进入感染部位,并释放细胞因子形成细胞因子风暴攻击被感染的细胞,最终导致肺炎和急性呼吸窘迫症的产生。

“N蛋白抗体可以像S蛋白抗体一样激活机体对于病毒感染的初次免疫应答,且在二次免疫应答效果上优于S蛋白抗体。

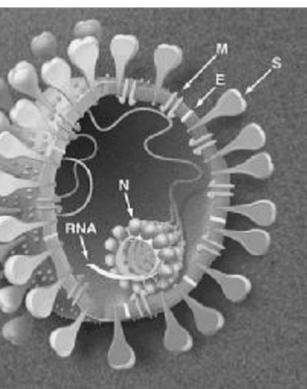
N 蛋白。 暨南大学供图

为新冠抗体药研发提供思路

所谓的抗体药物是指含有全抗、抗体片段或基因工程改造抗体的蛋白(N)被包裹于磷脂双层中,其包膜结构蛋白主要包括基质蛋白(M)、病毒包膜(E)和刺突蛋白(S),M蛋白和E蛋白位于S蛋白之间,在病毒的装配中起重要作用。

抗体是受到抗原(一般为外来蛋白质)刺激后,由免疫细胞产生的、能与抗原发生特异性反应的免疫球蛋白,由单一B细胞克隆产生的、针对某一特定抗原簇起作用的抗体称为单克隆抗体(单抗),单抗结构主要包含两条轻链(L)和两条重链(H),分别为Fab片段和Fc片段,抗原结合位点在Fab片段上,抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒效应(CDC)主要由Fc片段介导并发挥作用。

据了解,按照结构的不同,抗体药物可以分为全抗、抗体片段、双特异性或多特异性抗体、抗体偶联物、抗体融合蛋白等多种类型。抗体药物的技术开发经历了鼠源抗体药物、人鼠嵌合和人源化抗体药物、全人源抗体药



N 蛋白。 暨南大学供图