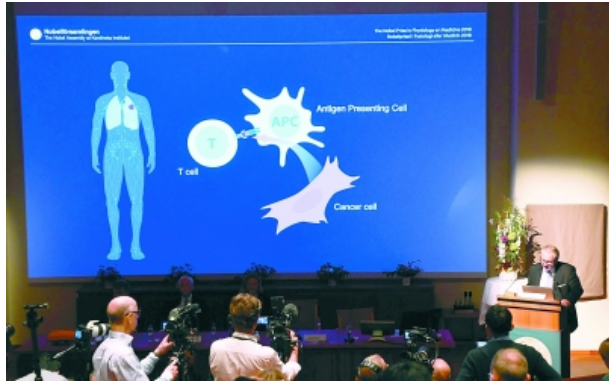


免疫疗法 攻克癌症的福音

当地时间2018年10月1日,众人瞩目的2018诺贝尔生理学或医学奖获得者为美国科学家詹姆斯·艾利森和日本科学家本庶佑。热门了多年的肿瘤免疫疗法终于得奖了!那么,所谓肿瘤免疫疗法到底是什么?两位获奖科学家又在其中做出了什么贡献?



▶当地时间2018年10月1日,瑞典斯德哥尔摩,2018年诺贝尔生理学或医学奖授予美国科学家詹姆斯·艾利森和日本科学家本庶佑。

抗癌药物的第三次革命

“肿瘤免疫疗法”被各大顶级学术杂志评为2013年最佳科学突破。当年出版的《科学》杂志给予评论:“今年是癌症治疗的一个重大转折点,因为人们长期以来尝试激活病人自身免疫系统来治疗癌症的努力终于取得了成功!”

在过去的20年,也有很多别的抗癌新药,为什么大家对“免疫疗法”特别推崇?因为免疫疗法的成功不仅革命性地改变了癌症治疗的效果,而且会革命性地改变治疗癌症的理念。

现代抗癌药物的发展到目前为止出现了三次大的革命:

第一次是1940年后开始出现的“细胞毒性化疗药物”,现在绝大多数临床使用的化疗药物都属于这一类。

常用的化疗药物有几十种,机理各有不同,但是无论机理如何,它们的作用都是杀死快速分裂的细胞,因此对癌症有不错的效果。但是化疗药物的死穴是它们并不能区分恶性细胞还是正常细胞,因此化疗药物在杀死癌细胞的同时,也会杀死大量人体正常分裂细胞,这就是为什么化疗对身体骨髓细胞、肝细胞、消化系统等都有非常严重的副作用。临床上化疗药物的使用剂量必须受到严格控制:太少药物不能起到杀死癌细胞的作用,太多药物会产生过于严重的副作用,对病人造成“不可逆伤害”,乃至死亡。

第二次革命是20世纪90年代开始研究,2000年后在临床上开始使用的靶向治疗。由于普通化疗的治疗指数低、副作用强,科学家一直在寻找特异性杀死癌细胞而不影响正常细胞的治疗手段。上世纪70年代致癌基因的发现使这个想法成为了可能,因为很多突变的致癌基因在正常细胞里都不存在。

所以科学家开始尝试开发特异的药物来抑制癌症独有的致癌基因。这类药物可以选择性杀死癌细胞,而不影响正常细胞。病人可以接受相对比较剂量的药物而不必担心严重副作用,因此癌细胞可以杀得比较彻底。第一个真正意义上针对癌症突变的特异靶向药物是2001年上市的治疗BCL-ABL突变基因慢性白血病的格列卫。这个药物的横空出世,让BCL-ABL突变基因慢性白血病病人五年存活率从30%一跃到了89%。

而第三次革命就是免疫疗法的成功。

免疫疗法,相对传统化疗或靶向治疗,有一个本质逻辑区别:“免疫疗法”针对的是免疫细胞,而不是癌细胞。

以往,无论手术、化疗还是放疗,我们的目标都是直接去除或杀死癌细胞。人们慢慢发现这个策略至少有三个大问题:化疗、放疗都是杀敌一千自损八百,在杀死癌细胞的同时都极大伤害病人身体,包括大大降低免疫抵抗力;每个病人的癌细胞都不一样,所以绝大多数抗癌药,尤其是新一代的靶向药物,都只对一小部分病人有效;

癌细胞进化很快,所以抗药性很容易出现,导致癌症复发率很高。

“免疫疗法”的靶点是正常免疫细胞,目标是激活人体自身的免疫系统来治疗癌症。因此相对上面三点传统治疗中的缺陷,“免疫疗法”在理论上有巨大优势:它不直接损伤反而增强免疫系统;可以治疗多种癌症,对很多病人都会有效;可以抑制癌细胞进化,复发率低。

解开癌细胞自我伪装的“保护伞”

2011年,百时美施贵宝上市了第一个真正意义上的癌症免疫激活药物。

2013年,施贵宝和默沙东推出的作用于相同靶点PD-1的两个新药物,发布了令人震惊的临床效果:在所有已有治疗方案都失效的黑色素瘤晚期病人(多数癌症已经转移)身上,这两个药物让60%以上的病人肿瘤减小乃至消失了超过2年!要知道,这些晚期转移病人平时的生存时间只能以周计算。

免疫治疗之所以让人激动,主要因为三点:

第一,免疫疗法能治疗已经广泛转移的晚期癌症。部分标准疗法全部失败的晚期癌症患者,使用免疫治疗后,依然取得了很好的效果。

第二,免疫疗法有“生存拖尾效应”。响应免疫疗法的患者,有很大机会高质量长期存活,这批曾经被判死刑的晚期癌症患者通常被称为“超级幸存者”。这种“拖尾效应”是免疫药物和化疗或靶向药物最大的区别。

在黑色素瘤、肺癌、肾癌等患者中,免疫疗法都制造出了一批超级幸存者。20%左右最初尝试免疫治疗的晚期黑色素瘤患者,都成了超级幸存者。这就是免疫治疗带来的奇迹。

第三,免疫疗法是广谱型的,适用的患者群体包括十多种癌症类型。包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、头颈癌、膀胱癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等。异病同治成为了现实。目前这两个明星药物已经在全球几十个国家上市,包括中国。而且它们目前在中国的售价基本是全球最低,是患者的巨大福音。

需要指出的是,肿瘤免疫疗法包含了很多不同类型,其中最受关注也是影响力最大的是“免疫检查点抑制”。詹姆斯·艾利森推动的CTLA-4抑制剂和本庶佑启发的PD-1抑制剂,都属于这一类。

免疫细胞为了避免攻击正常组织,会在细胞表面表达一些特别的蛋白质“刹车”,也就是所谓的“免疫检查点”,当“刹车”检查到正常细胞时就会起作用,阻止免疫细胞“误杀忠良”。然而,一些癌细胞劫持了该系统,能“伪装”成正常细胞擅自踩下“刹车”,结果逃过了来自免疫细胞的攻击。

那么免疫检查点抑制剂到底是怎么起效的呢?简单而言,是帮助已经识别癌细胞,但却不能发起进攻的免疫细胞,重获战斗力。

PD-1/PD-L1这两个蛋白,平时的功能是为了防止免疫细胞误伤正常

细胞。正常细胞表面表达PD-L1,免疫细胞表面表达PD-1,它们是一对鸳鸯,一旦结合,免疫细胞就知道,对方是好细胞。

但这个机制被一些聪明的癌细胞学会了,成为癌细胞抑制免疫细胞的一个关键套路。癌细胞通过表达大量PD-L1蛋白来结合免疫细胞表面的PD-1。从而欺骗免疫细胞,传递一个错误信号:对方是好细胞,别杀死它。

PD-1抑制剂这样的免疫治疗,作用原理就是棒打鸳鸯,把它们强行拆开,从而打破这种抑制。消除了抑制以后,免疫细胞就会对癌细胞开展攻击。

免疫疗法的副作用整体而言显著小于传统的化疗,也小于多靶点的靶向药物。由于它作用机制是激活免疫系统,因此最常见的副作用就是过度激活导致的发热、乏力、头晕、全身肌肉酸痛、嗜睡等,通常都不严重,对症处理即可。

肿瘤免疫疗法的发展是无数人的共同努力

詹姆斯·艾利森和本庶佑为什么获得诺贝尔奖?

因为他们二人的研究工作,极大地推动了肿瘤免疫研究领域,最终引出了PD-1/CTLA-4抑制剂等免疫药物的产生。

艾利森的主要贡献是首次在动物模型上证明了抑制CTLA-4能控制肿瘤生长,推动了CTLA-4抗体的转化医学,并最终促成了CTLA-4抑制剂Yervoy成为第一个上市的新型免疫药物。

而本庶佑的贡献是发现了PD-1信号通路,一个全新并且极其重要的调节免疫细胞活性的分子机制。后来PD-1信号通路被证明对肿瘤免疫极其重要,开发出的药物更是给无数患者带来了新生,成为现在炙手可热的研究领域。

获得诺奖的这两位科学家,他们得奖实至名归,因为肿瘤免疫治疗实在是划时代的革命。

但很多科学家都在这个领域做出了杰出贡献,是否应该有第三个人得奖?如果有,谁应该是第三个人?这些问题争议非常大。比如华人科学家陈列平教授,哈佛的戈登·弗里曼教授等,都毫无疑问在肿瘤免疫领域做出了非常杰出而且持续的贡献。虽然这次没有得奖,但他们的贡献都不应该被忘记。

除此之外,我们也不能忘记诺奖背后的无名英雄。这次的诺奖表面上给了基础科研,但让他们能够获奖的,其实是转化医学和临床医学。如果没有对应免疫药物的出现,PD-1和CTLA-4信号通路的研究不可能获奖,而免疫药物的出现,需要成千上万科学家、医务人员、患者的参与和奉献。大家同心协力,才促进了抗癌领域新的突破。

在努力把癌症变成慢性病的路上,诺奖远不是终点,需要大家继续努力。(李治中)

睡眠时大脑如何学习

新华社柏林10月9日电 科学家此前已经发现,睡眠对于学习和记忆都有重要的促进作用,但具体机制尚不清楚。德国研究人员最新发现,人在睡眠时大脑可以激活与记忆相关的脑电波,这对学习至关重要。

德国波鸿鲁尔大学与波恩大学的研究人员向接受测试者展示了一系列照片并要求他们记住,接着让受试者入睡,在此过程中监测他们的大脑活动情况,并测试他们醒来后记住了哪些照片。

结果显示,当受试者观看照片时,他们的大脑会产生“伽马节律”,而睡眠时大脑会重新激活相同类型的“伽马节律”。

“伽马节律”是人在高度集中注意力或进行记忆活动时出现的高频脑电波。观看不同图像时,受试者大脑的“伽马节律”模式有所不同。无论这张照片最终被记住与否,相关的“伽马节律”模式都会在受试者睡眠时被重新激活。

根据监测到“伽马节律”的不同,研究人员将人脑对一张照片的处理过程分为“表面加工”和“深加工”两个阶段。“表面加工”发生在受试者最初观察照片时,之后是“深加工”。

研究人员发现,图像能否被记住,与“深加工”关系更大,但决定性因素与另一种高速脑波相关,即由大脑海马体产生的“尖波涟漪”。当大脑海马体产生“尖波涟漪”时,才能重新激活与“深加工”相关的“伽马节律”,促使这张照片被记住,而这一过程只发生在睡眠时。

相关研究报告发表在新一期英国《自然·通讯》杂志上。

验血或可预测心脏病风险

新华社电 英国研究人员发现,通过验血检测基因变异状况可预测心脏病发作风险,有助于尽早对先天易心脏病发作的人群干预治疗。

英国心脏基金会研究人员分析170万种基因变异后建立评估模式,以评分形式预测50万研究对象心脏病发作风险,其中包括2.2万名已确诊心脏病患者。得分越高,心脏病发作风险越高。结果显示,得分最高的20%人群心脏病发作并出现相关问题的风险四倍于得分最低的20%人群。

研究还显示,一些研究对象以常规体检标准衡量尚属健康,但心脏病发作风险仍然较高,尽管他们的胆固醇水平和血压并不高。研究人员因此认为,这种评估模式有助于对先天易心脏病发作的人群尽早实施干预手段。

英国《泰晤士报》9日援引研究领头人、英国心脏基金会医学主任奈尔·萨马尼教授的话报道,这种检测方式“有助于医生选择最受益于干预治疗的患者,避免对不大可能受益人群进行不必要筛查”。相关研究报告由美国《心脏病学会周刊》刊载。

研究人员预计,每次验血检查只需花费40英镑(约合363元人民币)即可预测心脏病发作风险。不过,相关研究仍需得到监管部门认可并寻找商业合作伙伴才能推广应用。

温和减肥 有助降低绝经女性乳腺癌风险

新华社电(记者周舟)美国癌症协会下属的《癌症》杂志8日发布的一项研究显示,相对温和的减肥有助降低绝经女性患乳腺癌的风险。

此前研究显示,肥胖会增加女性患乳腺癌的风险,但减肥是否会降低绝经女性的患病风险尚无定论。

美国希望之城国家医学中心等机构的研究人员跟踪调查了6万多名50到79岁的绝经女性,她们在研究开始时都没有患乳腺癌。研究人员在研究开始时和3年后分别测量了这些女性的身高和体重情况,并计算身体质量指数,以确认她们在3年后是否成功减肥。平均为期11.4年的随访结束时,3061名妇女患乳腺癌。

研究结果显示,体重降低5%或以上的女性与体重稳定的女性相比,乳腺癌风险降低了12%。体重增加5%或以上的女性患乳腺癌的发病率高出54%,但其他类型乳腺癌的发病率则没有明显增减。

三阴性乳腺癌指癌组织免疫组织化学检查结果为雌激素受体、孕激素受体和原癌基因Her-2均为阴性的乳腺癌,预后较其他类型差。

论文通讯作者、希望之城国家医学中心教授罗恩·赫莱博夫斯基说,研究表明,相对短期和温和的体重下降在统计学上与绝经女性乳腺癌风险降低显著相关。