

眼下,科技界正急切期待新治疗方法的出现,包括利用RNA、纳米颗粒、改造过的病毒和细菌等杀死癌细胞,还有利用患者自身的免疫系统,通过细胞间的致命打击而战胜癌症。英国南安普顿大学的奥格斯米尔说:“我相信我们即将看到一些全新的癌症治疗方法,这些方法具有低毒、高效的特点。”

基础研究

抗击癌症的5大“新武器”

□柯普文

在所有折磨人类的疾病中,癌症无疑是最可怕的。即使今天,癌症仍是许多国家第一或第二位的杀手。目前,医生主要利用手术切除、射线灼烧或药物杀死快速分裂的癌细胞。公正地讲,这些针对肿瘤的治疗方法都显得非常简单粗暴。不可否认,它们具有一定的效果,但都不可避免地会对人体造成间接伤害。

不可否认,部分类型的癌症已经不再被当作绝症。例如,过去几十年中睾丸癌治愈率已超过90%,一些儿童肿瘤治愈率也达80%。然而,其他癌症,如肺癌、胃癌和胰腺癌,治疗效果仍不理想。当然,对任何种类的癌症而言,发现时间越晚,治愈率越低。

提高癌症治愈率的希望在于有更多可供选择的方案,包括目前正在研究的多种策略。这些治疗方案仍处于早期实验阶段,最终应用于临床尚需时日。但如果其中任何一种达到人们的期望,都将成为继70年前化疗出现后癌症治疗领域的最大进展。

1. RNA干扰

RNA干扰是一种重要的天然细胞调控机制,于20世纪90年代被发现。它的发现颠覆了我们的认识,被誉为医学领域的一件大事。RNA干扰提供了强有力的工具来暂时性打开或关闭单个基因。RNA干扰研究领域的先驱、美国哈佛医学院癌症专家利伯曼认为,RNA干扰技术打开了一个全新领域。

不过,将这个被寄予厚望的技术转化为有效药物仍不是一件易事。该技术涉及利用短的RNA来关闭特定基因。但是,人体细胞非常善于检测短的RNA并将其误认为入侵病毒而将其破坏。利伯曼说:“短的RNA输送仍是主要障碍。”

我们可以通过开发多种精妙的分子策略来绕过这个障碍。一种方法是将RNA隐藏在脂纳米颗粒中,用于肝癌实验的药物ALN-VSP就是基于这种策略开发的。该药物瞄准两个与癌症生长相关的基因。在一个实验中,37名受试患者中有7人出现肿瘤生长停止现象。

利伯曼估计,第一个利用RNA治疗癌症的药物在10年内有望实现临床应用。利伯曼评价道:“令人吃惊的是,RNA干扰药物的开发速度远快于其他药物,而哺乳动物细胞中RNA干扰现象发现至今仅仅10年时间。”

2. 纳米颗粒

小分子科学为癌症治疗提供了一个新机遇。纳米颗粒本身对癌症没有直接疗效,但它可将已有的化疗药物的效力提升到新高度。美国马萨诸塞州波士顿布莱根妇女医院纳米医学和生物材料主任法罗克扎德说,纳米颗粒具有从根本上改变药物药理学的能力,可使人类第一次在生物界寻找以前未曾探索的事物。

化疗的问题在于,它对快速分裂的细胞均有毒性,无论是否为癌细胞。由于化疗对肠、皮肤和免疫系统的毒性,所以其使用剂量受到限制。将化疗与纳米颗粒结合则可使药物选择性定位肿瘤,从而使应用剂量增加。这是因为纳米颗粒倾向于在肿瘤内聚集,而聚集的原因部分在于癌症血管比正常血管有更多缝隙。

一些传统化疗药物已被包装入纳米颗粒。此外,还可以将纳米包装的药物进一步与针对癌症蛋白的抗体相结合,从而进一步增加药物的靶向性,该方法在近年已经开始实施。参与该研究的方法罗克扎德认为:“我们发现极低剂量药物就可达到显著效应。纳米技术不是将坏药变成好药,而是将好药变得更好。”

3. 病毒治疗

病毒本身具有破坏人类细胞的能力。病毒的生命周期总遵循如下过程:感染细胞,促使细胞制造更多病毒直到死亡、释放大量新病毒以感染更

多细胞。利用病毒的这种能力杀伤癌细胞的想法产生于20世纪50年代。不同种类的病毒被注入人的肿瘤内,当然有时由于病毒造成的感染传播也会造成致命的后果。

今天,研究重点集中在用遗传方法改造病毒,使它们只感染肿瘤细胞,有时这也导致病毒具有更大的致死性。爱尔兰科克癌症研究中心首席研究员坦尼指出,相关研究的目的是让这些病毒在细胞内疯狂复制,最终实现毁灭肿瘤的目的。

10多种具有不同遗传修饰的病毒目前正在接受测试。至今看到的最好结果是,使用疱疹病毒将潜在的免疫化合物GM-CSG运送到已发生转移的黑色素瘤患者体内。在50个接受治疗的患者中,8人的肿瘤消失。目前病毒治疗尚未发挥最大潜能,几种强化后的病毒仍处于动物实验阶段。

4. 超级细菌治疗

正如谚语所说,敌人的敌人就是我们的朋友。感染性细菌是我们不愿触碰的生物,但是如果它们能攻击癌细胞,那就另当别论了。

许多菌株,包括沙门氏菌和大肠杆菌,均倾向于向肿瘤转移并进入其内部。它们躲入肿瘤中央的低氧区以躲避免疫系统,并利用肿瘤细胞快速分裂所制造的代谢物生存。坦尼说,与

病毒治疗类似,细菌也可经过遗传改造以释放毒素或携带人们所期望的定位活性。尽管相对病毒治疗,细菌治疗尚处于早期阶段,至今只有少数实验在人群中测试,却具有独特的优点。细菌比病毒更容易大规模制备且易于修饰。此外,不像病毒,细菌还可将肿瘤基质(基质是一种非癌的支持细胞,构成肿瘤的80%)作为攻击目标。

2010年,坦尼发现一种无害的肠道细菌可用于攻克实验鼠肿瘤,即使口服也能达到效果。坦尼认为,使用益生菌等天然非致病菌是件令人兴奋的事情,因为人类机体检测不到细菌毒性,并允许细菌执行自己的功能,在这种情况下细菌可在肿瘤内部产生抗肿瘤药物。

5. 免疫治疗

在多种癌症治疗新方案中,希望最大的是利用人体自身的免疫系统来寻找和破坏无处不在的癌细胞。

“免疫治疗”的理念由来已久,它源于19世纪90年代美国外科医生威廉·科利的一个偶然发现。科利注意到,一个颈部肿瘤患者在一次严重的皮肤感染后,肿瘤竟奇迹般地消失了。科利后来花费几十年时间,将混合的细菌注射到患者的肿瘤内,部分患者取得了较好的疗效。

科利当时并不清楚他的疗法起作用的机制,今天我们知道这是源于免疫系统拥有持续监督、防御癌细胞的能力,当身体出现一个癌性肿块则意味着防御系统失效了。患有癌症的人偶尔会足够幸运,发现肿瘤自然地缩小和消失,这可能是由于他们的免疫系统延迟激活,从而检测到肿瘤的缘故。

随着科利去世,对免疫疗法的探索在20世纪初暂时停止。现在,随着人们对免疫系统理解的深入,利用免疫系统实现肿瘤治疗的思想再次兴起。毕竟,常规情况下我们可以通过疫苗激活免疫系统来治疗感染性疾病。不过,不像针对麻疹和流感的疫苗,癌症需要的是“治疗性疫苗”,因为它是用于治疗已存在的肿瘤而不是预防疾病,这也是阻碍利用疫苗治疗癌症的重要原因之一。然而,我们仍可利用免疫系统在特异性和记忆方面的能力,实现特异性消灭癌细胞的目的,并且使疫苗在注射后长时间保持有效。

延伸阅读

注射用纳米颗粒抗癌威力“惊人”!

工业和制造业已经广泛地采用了纳米颗粒技术,但它们在医疗领域里的可能用途也正在进行测试,例如,设计出注入银纳米颗粒的绷带以助伤口更快愈合。不过,在纳米技术一系列潜在的医疗用途中,最主要的是用于与包括癌症在内的各种疾病做斗争的靶向药物输送系统。

目前的抗癌药物输送

肺癌和肝癌的转移是导致癌症死亡的主要原因。在许多情况下,现有抗癌药物的作用是有限的,因为人体本身具有保护性生物屏障。这些化学物质无法在预定目标处达到足够高的浓度,且会扩散到健康组织,造成严重的副作用。

美国德克萨斯州休斯敦理工公会研究院的研究团队目前已开发出一种机制,纳米颗粒可以通过这些生物屏障,一旦进入肿瘤内部,就会释放出有毒化学物质直接作用于肿瘤核心。

注射用纳米颗粒发生器

该团队利用一种注射用纳米颗粒发生器(iNPG),该仪器由活性药物阿霉素封装成聚合物轻链置入纳米多孔硅材料内。

一旦iNPG进入肿瘤,硅外层就会自然降解,释放出聚合物链。该链卷曲成纳米级小球并进入癌细胞本身。小球在癌细胞内自由移动并接近细胞核,PH值下降。降低的PH值触发聚合物链释放阿霉素,杀死癌细胞。

iNPG已经在已经转移到肺组织的三阴性乳腺癌实验鼠身上进行了试验。三阴性乳腺癌大约占所有乳腺癌总数的1/10。它们特别难治疗且对激素治疗无反应。

“我们的发现具有革命性意义”

虽然三阴性乳腺癌的预后较差,研究人员已经发现,经过iNPG治疗的实验鼠中有50%在过了8个月仍未出现转移的迹象,这被认为相当于人类的24年。

研究人员说:“听起来可能像是科幻小说,就像我们已经穿透并摧毁了死亡之星,但我们的发现绝对是重大变革。我们发明了一种方法,该方法的确能使纳米颗粒进入癌细胞,并在细胞核的位置上释放药物颗粒。”

研究人员对这些结果极为满意,并希望它们能给医学干预带来新的曙光。任何关于治疗这种顽固性疾病的进展都是完全受欢迎的。

研究人员说:“有了注射用纳米颗粒发生器,我们就能够做到标准化疗药物、疫苗、放疗和其他纳米颗粒都做不到的。”休斯敦理工公会研究院希望能够快速追踪该项研究并尽快获得FDA(美国食药局)的批准。他们计划2017年进行该药物的人类试验。

来源:生物360

癌症靶向治疗以最小“副作用”获得最大疗效

访浙江师范大学物理化学研究所研究员邵勇



基因碱基缺失位点与癌症有什么关系?研究基因损伤碱基缺失对于癌症靶向治疗有何意义?随着技术的日益发展,癌症靶向治疗也越来越多的被提及,也有更多的科学家加入到相关的研究中,浙江师范大学物理化学研究所研究员邵勇便是其中之一。

癌症的基因靶向治疗,能够找准癌症的病灶,以最小的“副作用”获得最大的疗效。邵勇说,临床上使用的很多抗癌药物

是以基因为主要的作用靶点,通过与癌细胞DNA发生相互作用,进而影响基因调控与表达,表现出抗癌活性。然而这类药物具有高效的关键是发现新的DNA作用靶点,以及基于该靶点的高选择性和高结合强度的小分子筛选。

在某些外界刺激的作用下,DNA中的碱基易于氧化损伤而诱导碱基缺失,从而导致DNA复制变异及结构改变。这些变化与人类疾病有着密切的关联。然而碱基缺失结构的研究一直被人们所忽视。他说:“可以预见,如果特性药物能强结合到基因的碱基缺失位点,对新型抗癌药物开发将是一个非常有吸引力的研究方向。”

“通过对这类碱基缺失结构的研究,人们或许可以找到更为精准的新癌症靶向治疗手段。”在浙江省自然科学基金的资助下,邵勇沿着这个思路展开了研究。“我们发现,一些天然植物提取物对这些结构有非常高的结合选择性。”邵勇提到的植物提取物就包括一些黄酮类化合物小分子,这些小分子在银杏叶、山楂、杜仲、山香圆

叶、水芹、竹叶、黄芪、丹参等植物中均有较高含量。到目前为止,已经发现有5000多种植物中含有黄酮类化合物。“我们已从中筛选了效果较好的分子,研究成果也获得了学术界的认同。”邵勇说。

浙江省有丰富的天然药物资源,且生物医药是浙江省的高新技术产业,药物的分子定向设计和创新药物研究也是全省科学技术发展规划的主题之一。邵勇说:“开展这类基于碱基缺失位点的潜在药物筛选不仅能够寻找到靶向抗癌药研发新路径,更对提高我省天然药物资源的附加值具有重要意义。”

图为邵勇在实验室。

通讯员 张陈俞文
本报记者 金乐平 摄



(本栏目由浙江省自然科学基金委员会协办)

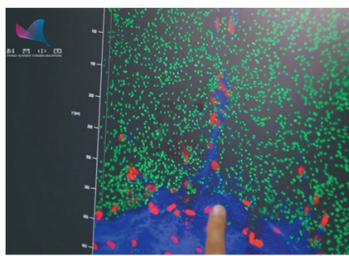
研究动态

利用生物芯片研究癌细胞侵袭机理

在攻克癌症的过程中,科学家们不仅要尽全力去消灭癌细胞,同样也要将注意力放在如何防止癌细胞转移与扩散上,只有看清癌细胞的转移过程,才能探索出更好的诊断和治疗方法。通常,研究癌症的方式有两种,第一种在体内,第二种是在体外。活体内研究癌细胞很难观测到癌细胞在体内的发展情况,既然生物学家可以通过对植物的长时间培育来研究它的遗传性状,那么以此类推,医学领域中,可不可以通过对癌细胞的体外培养来研究癌细胞的发展情况以及特性?甚至,癌细胞侵袭人体的三维画面能否直观地观察到?

在这一研究领域,中科院物理研究所特聘研究员刘雳宇及其团队走在前列,他们用物理的方法来对付癌症,一直致力于基于微米尺度的三维生物芯片的开发,用于肺癌和乳腺癌的临床诊断和致命性研究。

传统的体外细胞培养和癌细胞病理



机制的体外研究,都是基于二维平板培养的研究模式,展示细胞在二维条件下的生长形态和运动方式。虽然二维模式下的研究给人类带来了一些对癌症病理的认识,但是细胞在体内的生长绝对是一个三维的环境。因此,研究癌细胞在体外的3D培养和病理机制是一个正受到更多关注的抗癌新方法,这就需要借助生物芯片来模拟癌细胞在人体中转移的形态和过程。

生物芯片有没有那么多智慧去模拟出与人体里面完全一样的结构呢?答案显然是否定的。据刘雳宇介绍,他们开发的生物芯片抓住了关键——模拟癌细胞转移的时候,它在组织或血管中基本的环境和条件。这样,物理学家通过调节生物芯片中的环境和结构,就能看到癌细胞实际的运动情况,包括癌细胞侵袭的速度和方向。这样,他们就能很直观地通过生物影像和数据处理,来看到癌细胞转移的能力强不强。转移能力越强,就意味着癌细胞的恶性程度越高;转移能力越弱,就意味着它对病人的危害相对较小。

此外,刘雳宇的研究团队也在同样的生物芯片里面发现了一些更基本的癌细胞侵袭的机理。在临床上,他们也发现了与芯片里面一模一样的结果,这就意味着,通过生物芯片模拟出来的结构,完全可以看到癌细胞快速侵袭的一种环境。

来源:科普中国