

除了小分子抑制剂以外，针对单一靶点的特异性抗体，也可作为癌症的治疗药物。第一个获得美国FDA批准的是治疗乳腺癌的特效药物Herceptin，该药物的主要成分是抗HER2单克隆抗体，它的作用靶点是乳腺癌细胞膜上的表皮生长因子受体ErbB2（HER-2/neu）。因此，Herceptin的主要适宜人群是过量表达HER2的乳腺癌患者，该人群约占所有乳腺癌患者的20~30%。在中国，Herceptin也已进行临床试验，并被中国国家药品监督管理局批准作为新药上市，在中国药名译为“赫赛汀”。目前，更多的抗体药物正处于临床试验阶段。

酪氨酸激酶因其在癌症发生过程中的重要作用日益引起了研究人员的关注。在过去的几年中，以酪氨酸激酶为靶点的新药的研发进展飞速，sorafenib和Herceptin的上市无疑是癌症信号通路的分子靶向治疗的里程碑。我们相信，对癌症信号通路和药物靶点的深入研究，将为人类最终攻克癌症开辟了广阔的前景。

原文检索：

1. Sebolt-Leopold JS, English JM. Mechanisms of drug inhibition of signalling molecules. Nature. 2006 May 25; 441(7092): 457-462.

癌症基因治疗

1) 基本概念

基因治疗（gene therapy）是指利用分子生物学方法将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞或组织中，以纠正基因的缺陷或者发挥治疗作用，从而达到治疗疾病的一种现代生物学新技术。尽管这项技术还处于起步阶段，但是在一些案例中已经取得了成功。基因治疗的靶细胞主要分为两大类：体细胞和生殖细胞。针对生殖细胞的基因治疗，因其能引起遗传改变而受到限制。因此，目前开展的基因治疗仅限于体细胞。

2) 首例基因治疗

早在十几年前，也就是1990年的9月14日，美国国立卫生研究院（NIH）的W. French Anderson博士等人获准实施人类历史上第一例基因治疗的临床试验（如图17）。这名4岁的小女孩Ashanti DeSilva患有重度联合免疫缺陷综合征（severe combined immunodeficiency, SCID）。她体内先天性缺少腺苷脱氨酶（Adenosine Deaminase, ADA），致使细胞内脱氧腺苷大量积累，导致T淋巴细胞中毒死亡。由于缺乏正常人的免疫系统，她非常容易受到细菌和病毒的感染。患有这种遗传疾病的小孩通常最后都会因感染而死亡，很难活到成年，即使一场常见的水痘，对于她来说都是致命的打击。所以Ashanti一直过着



图17 （左）Anderson 博士和四岁的Ashanti DeSilva。
（右）基因治疗后17岁时的Ashanti DeSilva

图片来源：Science

一种“与世隔绝”的生活——避免外出，静静地呆在家里的无菌环境中，无休止地使用大量抗生素来与细菌和病毒作斗争。在这次基因治疗中，科学家从Ashanthi身上抽取血后并分离得到少量白细胞，进行体外培养扩增。然后，他们利用改造后的逆转录病毒将正常的人ADA基因转移到靶细胞里，使白细胞代偿性地表达了ADA蛋白。十天以后，这种经过“修饰”的白细胞通过静脉缓缓地输回到女孩体中。通过这种治疗方式，Ashanthi的免疫系统功能提高了40%以上。她不再反复受到感冒的困扰，对白日咳等疾病也有了一定的免疫，甚至可以开始上

学。但是，这并没有完全治愈Ashanthi，那些经过遗传改造的细胞只能正常工作几个月，然后必须要再次重复这个治疗过程，才能保证免疫系统继续工作。至今，Ashanthi的健康状态一直保持良好，她甚至开始读大学了。小女孩彻底告别了与世隔绝的无菌病房，走进了阳光灿烂的新生活（如图17）。

尽管这个简单的基因治疗是一个成功的案例，但它仅仅是基因治疗发展历程中一个乐观的开端。基因治疗所涉及的生物学过程是十分复杂的，在安全有效地使用基因治疗之前，还需要进一步开发相关技术，进一步理解疾病发生的分子机理。

3) 治疗过程

将外源的基因导入生物细胞内必须借助一定的技术或载体。目前，基因转移的方法分为生物学方法、物理方法和化学方法；最常用的载体是经过人工改造后的病毒载体。在长期的进化过程中，病毒演化出一套成熟的包装和导入系统，能有效地将其自身的基因导入到人类细胞中。和逆转录病毒不同的是，腺病毒（adenovirus）的DNA不会整合到宿主细胞的基因组中，也不会干扰其宿主细胞内基因的正常功能。因此，腺病毒载体成为目前基因治疗过程中最为常用的病毒载体之一。人类腺病毒为无包膜的DNA病毒，它由20面体的蛋白质外壳和蛋白核酸组成，病毒基因组为双螺旋线性双链DNA，长约36 kb。利用腺病毒进行基因治疗的方法是将目的基因插入到一个腺病毒载体中，随后利用包装后的腺病毒感染目的细胞，并将修饰过的DNA导入到靶细胞，导入后的新基因就可以翻译形成有功能的蛋白，使靶细胞恢复正常的功能，从而达到治疗疾病的效果（如图18）。

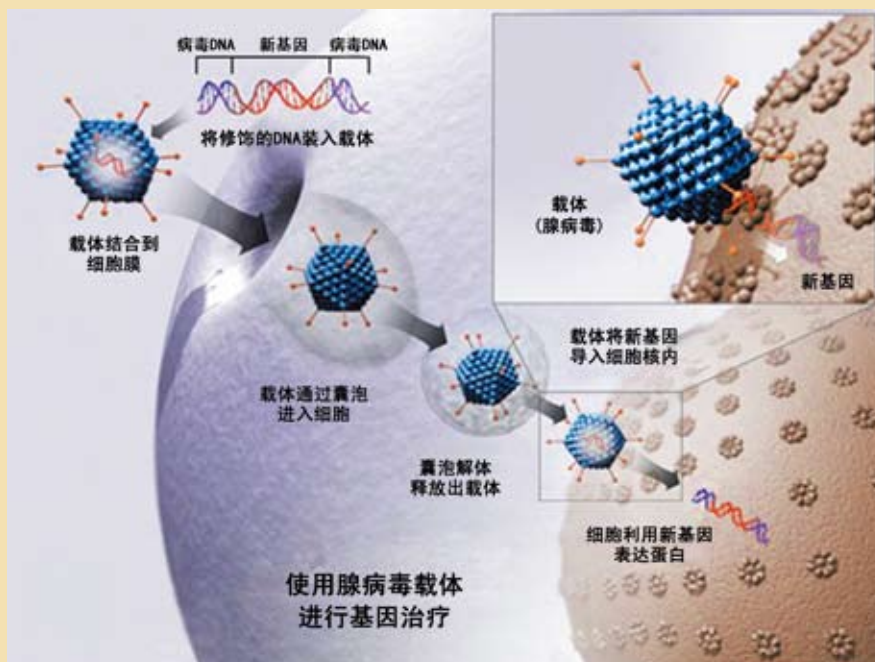


图18 利用腺病毒进行基因治疗

图片来源：U.S. National Library of Medicine

在治疗一些由单基因缺陷导致癌症疾病的过程中，研究人员需要将野生型的基因导入到病人的基因组中。通常来说，这并不是替换异常的致病基因，而仅仅是在基因组上插入了一个额外的正确的基因拷贝，来补偿细胞所缺失的那部分功能。目前，科学家正试图用正常基因替换原来的突变基因，来治疗囊性纤维化病（cystic fibrosis）、血友病（hemophilia）、肌营养不良症（muscular dystrophy）以及镰刀型细胞贫血症等疾病。但这个过程需要将大段的DNA导入到人类基因组中的正确位置，这远比修饰那些简单的细菌基因组要难得多。

在基因治疗中，可以采用多种方法来替换或修复靶点基因。

- 把正常基因插入到基因组中的非特异位点上，来修复一个无功能的基因，此法最常用；
- 通过同源重组，用正常的基因替换突变基因；
- 通过选择性的反向突变（reverse mutation），将异常基因修复成具有正常功能的基因；
- 通过改变某个基因的调控机制来启动或者关闭该基因的表达。

4) 癌症的基因治疗

癌症的基因治疗为攻克癌症开辟了新途径，目前研究较多的是有关肺癌和肝癌的基因治疗。癌症的基因治疗过程中最常用最直接的基因转移方法，是在肿瘤内直接注射目的基因或病毒载体。对一些具有控制肿瘤转移或对肿瘤具有免疫治疗作用的基因，也可采用肌肉或静脉内注射的方法。另外，由于肺部有气道直接与外界相通，有些学者采用雾化吸入的方法向肺癌组织转移目的基因，也取得了良好的效果。

肿瘤发生的复杂性决定了基因治疗策略的多样性。癌症基因治疗主要有以下策略：导入抑癌基因、减少癌基因表达、增强宿主的抗肿瘤免疫力以及增强肿瘤对放疗和化疗的敏感性等。在很多癌症临床病例中发现，抑癌基因的突变会导致癌症的发生。针对这种情况的基因疗法的思路是，向肿瘤细胞内引入功能正常的抗癌基因，以恢复和增强抗癌基因的功能。目前已克隆出不少抑癌基因，如*Rb*基

因、*p53*基因、*APC*基因、*NF1*基因等等。

以应用抑癌基因*p53*为例，将野生型的*p53*基因导入*p53*突变的肺癌细胞系内，可有效抑制肺癌细胞的生长；而用高剂量（每细胞100单位病毒）感染时，能有效杀灭肺癌细胞。还有学者曾先后报道利用腺病毒载体介导*p53*抑癌基因治疗肺癌的I期和II期临床试验结果，取得了一定的疗效，而且安全性好、毒性低。应用自身的免疫系统抵御疾病是最理想的方法。有人研究将一些细胞因子，如IL-2、TNF- α 和INF- γ 等通过逆转录病毒载体导入肿瘤细胞后，可有效激活局部组织的免疫应答，增强宿主细胞的抗癌免疫。此外，通过外源导入癌基因的siRNA序列，利用RNA干扰技术降低癌基因的表达，也能在很大程度上起到抑制肿瘤的效果。目前，绝大多数癌症基因治疗的研究已处于细胞实验和动物模型阶段，而且一部分癌症基因治疗药物也已进入临床试验（见表4）。

表4 处于临床试验阶段的治疗癌症的基因药物

公司名称	适用症	相关基因产物	载体	临床阶段
深圳市赛百诺基因技术有限公司	头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）	人p53蛋白	腺病毒	批准上市
上海三维生物技术有限公司	头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）	HAdv5溶瘤病毒	腺病毒	临床III期
日本AnGes MG公司	闭塞性动脉硬化症 （Arteriosclerosis obliterans）	肝细胞生长因子（HGF）	质粒	临床II期
美国GenVec公司	胰腺癌、食道癌和直肠癌	人肿瘤坏死因子（TNF）	腺病毒	临床II期
美国Introgen公司	头颈癌、肺癌、乳腺癌、食道癌、 卵巢癌、膀胱癌、脑癌和前列腺癌	人p53蛋白	腺病毒	临床 I-III期
法国Transgene公司	宫颈癌	人乳头瘤病毒16型E6、E7 抗原和白介素2	牛痘病毒	临床II期
法国Transgene公司	肺癌、前列腺癌和肾癌	人mucin 1抗原和白介素2	牛痘病毒	临床II期

数据来源：Nature Biotechnology

值得一提的是，2003年10月中国国家食品药品监督管理局批准了基因治疗药物“今又生”的商业化销售，成为世界上第一例国家批准的基因治疗药物。其实，这种药物的治疗机理就是我们在上一段内容里介绍过的利用重组腺病毒技术在肿瘤细胞里表达p53抑癌基因。到2005年底，全国22个省市150多家三甲医院的3100多名病人接受了该药物的治疗，治疗的恶性肿瘤达43种，表明其抗癌具有广谱性。2005年11月，第二个基因治疗药物——重组人p53腺病毒注射液H101又获国家一类新药许可。H101主要用于治疗鼻咽癌等头颈部肿瘤，并对非小细胞肺癌、肠癌、软骨肉瘤等癌症具有明显疗效。世界著名科技期刊《自然-生物技术》（*Nature Biotechnology*）和《自然-医学》（*Nature Medicine*）对此有专门的新闻报道。

5) 存在的问题及伦理争议

魏斯曼界限（Weissman barrier）认为遗传信息只会从生殖细胞传向体细胞，而不可能从体细胞传向生殖细胞。正是基于这种理论，目前认为基因治疗是非常安全的。但这并不绝对，如果治疗手段使用不当，治疗基因被导入了生殖组织中（睾丸或卵巢）就有可能整合到生殖细胞中，从而违背了治疗的初衷。

目前基因治疗存在的问题有：

① 基因治疗的时效性

在使用基因治疗的方法导入正常基因之后，被导入的靶细胞必须是能够在较长时间里保持稳定功能的活细胞。然而，用于治疗的DNA并不能完全整合到基因组中，很多细胞特别是癌细胞也一直处于快速分裂状态。这些都使基因治疗无法达到长期的治疗效果，需要病人经过多轮的基因治疗。

② 免疫反应

当一个外源物质导入人体组织中后，无论怎样，都会引发机体的免疫反应。因此，任何手段的基因治疗都可能因激活免疫反应而导致较差的治疗效果。此外，免疫系统对已免疫的抗原反应更强，这使得在同一个病人身上进行重复的基因治疗变得更加困难。

③ 病毒载体的安全性

在绝大多数基因治疗研究中，研究人员使用了病毒载体作为导入治疗基因的载体。尽管病毒载体经过多次人工改造，但对于病人而言仍然存在着包括细胞免疫、病毒毒性等很多问题。病毒载体一旦进入人体，便存在着恢复其致病能力的风险。

④ 多基因紊乱导致的疾病

由单基因突变引发的遗传性疾病是最好的基因治疗对象。然而，很多常见的疾病如心脏病、高血压、糖尿病、阿尔兹海默氏疾病等都是由多基因异常所导致的综合效果。像这些多基因或多因素产生的疾病使用基因治疗的方法很难有效地治疗。

⑤ 引发肿瘤的可能性

在基因治疗时，如果目的DNA被整合到基因组中错误的位置，例如插入到了一个抑癌基因中，就可能引发新的肿瘤。在治疗X染色体连锁的SCID病人时，曾用逆转录病毒向病人的造血干细胞导入治疗基因，后因插入性突变导致20个病人中有3人诱发T细胞白血病。

⑥ 宗教上的顾虑

宗教群体以及信奉创世论的人群认为，基因治疗试图改变个体基因的行为是对上帝的亵渎。同时，以人为对象的遗传工程操作也受到了社会舆论的批评。社会观念的转变需要时间，其难度同样不亚于科学和技术上的阻碍。

6) 前景展望

癌症基因治疗的推广主要依靠生物工程与临床医学技术的发展。基因治疗的原理是可行的，但是如何将这些原理应用到实际治疗中仍然面临很大的困难。目前，大多数的治疗方案仍处于临床前试验或早期的临床试验阶段，对于它们能否最终成功尚未可知。虽然，基因治疗的第一代药剂已经进入临床，并显示出了一定程度的疗效，但现在要对基因治疗的效果做出一个结论还为时过早。

在基因治疗中，针对已知靶蛋白的小分子药物和抗体，可能是最有前景的治疗药剂。对于大部分的制药公司来说，小分子药物是最传统也是最受青睐的治疗策略。目前，已有极少的小分子药剂被批准用于癌症的治疗。小分子药物STI-571 (Gleevec) 在治疗早期慢性髓细胞白血病中取得了显著疗效，这说明一个属于小分子药剂的新时代已经来临了。但是，这些药剂的特异性、安全性和抗药性等问题始终摆在我们面前，而且这些问题常常会被那些不熟悉药物研发过程的研究者所低估。除此之外，抗体药剂又一次被人们所重视。相对于

小分子药剂而言，抗体在药理学和毒理学上都具有更好的属性，而且人源化的抗体不会像病毒载体那样产生很强的免疫反应。但是，肿瘤细胞表面只有很少部分的靶点分子可以采用抗体治疗，这也成为抗体药剂发展过程中的一个瓶颈。

1999年，治疗时由于采用的腺病毒载体产生了严重免疫反应，年仅18岁的Jesse Gelsinger成为第一个因基因治疗而死亡的人。这也警示人们对基因治疗不能过于乐观，基因治疗作为未来癌症治疗的一个具有前景的治疗手段，还有很长远的路要走。

原文检索:

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Gene_therapy
2. Hepeng Jia. Gene therapy finds welcoming environment in China. *Nature Medicine* 12, 263 - 264 (01 Mar 2006)
3. Sue Pearson, Hepeng Jia, Keiko Kandachi. China approves first gene therapy. *Nature Biotechnology* 22, 3 - 4 (01 Jan 2004)

五 经典文献导读

1 第一个癌基因src的发现和癌基因概念的提出

Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK. DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*. 1976 Mar 11; 260(5547): 170-173.

2 肿瘤抑制基因概念的提出

Klein G. The approaching era of the tumor suppressor genes. *Science*. 1987 Dec 11; 238(4833): 1539-1545.

3 第一个肿瘤抑制基因p53的发现

Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979 Mar 15; 278(5701):261-263.

4 信号转导概念的提出

Rodbell M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. *Nature*. 1980; 284 (5751): 17-22.

5 TNF的发现

Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Sep; 72(9): 3666-3670.