

肿瘤的精准治疗与挑战

丁 健

(中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘要: 进入 21 世纪以来, 生命科学的迅猛发展带动了对人们肿瘤疾病机制的认识, 特别是癌基因依赖理念的提出, 推动肿瘤药物治疗在过去二十多年取得了诸多重大突破。在以蛋白激酶为代表多个治疗领域, 分子靶向药物在临床取得诸多突破, 数十个药物获批上市, 为广大肿瘤患者带来福音。近年来, 随着基因组和蛋白质组等技术的飞速发展, 对肿瘤异质性和分子分型的认识日趋深入, 肿瘤药物治疗进入了分子分型指导的个性化治疗的新时代。然而, 即使在敏感标志物的指导下, 肿瘤药物治疗的响应率仍然有限、获得性耐药频发, 包括当前炙手可热的免疫治疗, 临床响应率也仅有 20%。在精准医疗的大框架下, 深入认识靶点的作用特点, 挖掘药物响应与耐药的分子机制, 揭示肿瘤细胞内信号通路、表观遗传修饰图谱、代谢网络之间的重编程机制, 探索肿瘤细胞与微环境之间互动的分子基础, 是进一步提高疗效、克服耐药的关键。针对上述认识, 我们研究团队在针对蛋白激酶、表观遗传、肿瘤免疫和肿瘤代谢等领域开展抗肿瘤药物研发的同时, 针对临床治疗困境, 采用当前生命科学的前沿技术, 利用贴近临床的肿瘤治疗模型, 深度挖掘靶点自身特性, 开展基于靶点功能机制的标志物研究, 发现了一批指示疗效响应、监控耐药发生的生物标志物, 并提出针对性的联合用药策略, 特别在拓展表观遗传抗肿瘤药物用于实体瘤的治疗方面, 取得了基础性突破, 推动了肿瘤药物个性化治疗理念的进步。

关键词: 肿瘤治疗模型; 个性化治疗; 生物标志物; 表观遗传; 抗肿瘤药物

大脑觉醒及三代促清醒药物

林建生

(法国国家健康与医学研究院里昂大学大脑清醒机制研究室, 法国 里昂)

摘要: 睡眠障碍一直困扰人类, 第一个飞越大西洋的著名飞行员查理·林格在完成他的伟大创举后, 对记者说飞行中最艰难的是与打瞌睡搏斗, 保持清醒! 人类一直醉心熬夜, 因而世界各大文明都有自己传统的促醒文化, 比如中国人饮茶、西方人喝咖啡, 里面的有效成分咖啡因, 还有苯丙胺(安非他明)等中枢兴奋剂构成了第一代促醒药物。但促醒文化滥用导致人类睡眠自我剥夺、失眠及白天瞌睡, 并催生种种并发症, 如多吃、肥胖、糖尿病、痴呆及抑郁症, 构成严重医学和社会问题。战争中促醒药物的滥用更不是秘密。现代战争理论认为在谁都拥有能摧毁地球几次的核威力下, 谁先打瞌睡谁就将失去战争, 谁不能维持清醒到最后谁也将失去战争! 二战中纳粹德国伞兵夜间特别行动中服用安非他明后竟然如此兴奋以致他们不撑伞就跳飞机! 这个传说生动地展示了第一代促醒药的局限性, 即行为激动而高级认知减退, 当然还有成瘾和耐药性。

直到本人导师 Jouvét 教授 20 世纪 80 年代初在猫身上“偶然”发现莫达非尼 (Modafinil) 的清醒效应, 睡眠医学苦苦追求的安静清醒促进剂才出现。我们惊异于莫达非尼诱导的宁静清醒, 使看书、学习、写作和打牌等高级认知活动能如常进行, 故全面研究其药理效应和作用机制。现认为莫达非尼作用于脑内多个靶点, 比如肾上腺 α_1 受体、部分多巴胺受体、GABA 释放及神经元与胶质细胞的间隙连接点, 通过脑内去抑制机制诱导安静清醒。莫达非尼及其衍生物构成了第二代促醒药物, 成功地用于过度睡眠和发作性睡病, 还被用于 2 次海湾战争, 尤其帮助法国部队用最老的机械装置和最小的代价完成深夜空间攻击行动, 无损而归。

由于莫达非尼的多靶点机制及 20% 发作性睡病对其反应缺失, 且对猝倒(突发性肌张力丧失, 与嗜睡一起构成发作性睡病的主要症状)无效。后继睡眠医学寻求作用于脑内特异靶点的高效促醒剂。得益于 30 年对脑内组织胺促醒系统的基础和临床研究, 经历了许多动物实验效应良好而达不到临床要求的化合物后, 我们终于近年筛选了能用于人类的 Pitolisant, 即组胺 H3 自反受体的反向拟似剂, 它通过抑制组胺神经元自我控制的负反馈机制使脑内组胺传递增强, 从而促进清醒。在正常动物中鉴定其清醒效用后, 我们发现, Pitolisant 不但改善发作性睡病动物模型(食欲素基因敲除小鼠)的清醒状态, 也减少猝倒, 因而在成人和儿童发作性睡病进行临床 II 期和 III 期测试, 我们发现, Pitolisant 不但改善白天瞌睡且也减少猝倒发作。在帕金森病动物模型和患者身上也发现 Pitolisant 能改善清醒并减少左旋多巴用量。鉴此, 欧盟药鉴委员会批准和推荐 Pitolisant 为治疗发作性睡病的首选药。2016 年在欧洲睡眠研究年会上召开了记者招待会, 本人系统介绍了 Pitolisant 的促醒效用和机制, 至此作用于脑内特异靶点的第三代促醒药物问世, 并在所有欧洲国家发行还正在进入美国和日本。

第三代促醒药物问世也使人有理由展望通过相反方向激活 H3 自反受体减低组胺能传递而达到改善睡眠的理念, 然而该理念的实现可能又得经历漫长时光。

关键词: 睡眠障碍; 促醒药物; 莫达非尼