



刘新垣,湖南衡东人,分子生物学家,中国科学院院士,乌克兰科学院外籍院士,发展中国家科学院院士。现任中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员。中国干扰素研究的开拓者,超级干扰素(sIFN-I)的共同发明人,癌症靶向基因-病毒治疗研究新策略的创造者,它将是癌症基因治疗与溶瘤病毒(OV)治疗的共同趋势。

卷首语 Foreword

科技导报 2013, 31 (32)

癌症的靶向基因 - 病毒治疗

凡生物学界人士都知道基因治疗的重要性,在建立基因治疗之初还认为它是一次革命,现在人们都知道基因治疗对遗传病的治疗有好效果,但很少有人知道,在抗癌效果方面,癌症的靶向基因-病毒治疗策略(Cancer Targeting Gene-Viro-Therapy, CTGVT)能远远胜过基因治疗策略。即使知道 CTGVT 的抗癌效果大大胜过基因治疗的人,也不一定认为这是对癌症基因治疗的一次革命。此外,CTGVT 的抗癌效果也大大地高于癌症的溶瘤病毒的抗癌效果,对后者也是一个很大的改进。

CTGVT 的构建方法是:将抗癌 gene 加入到溶瘤病毒(Oncolytic Virus, OV)中而成,故实际也为 OV-gene 治疗,它把基因治疗和溶瘤病毒治疗各自的优势结合起来了。如将 IL-24 基因加到溶瘤腺病毒(OncoAd,OV 来自 Adenovirus,如 ZD55)中,就构成了 ZD55-IL-24,其抗癌效果既比相应基因治疗(Ad-IL-24)在体外要高数十近百倍,对相应 OV(ZD55)治疗也要高数十近百倍,它将于 2014 年初申请临床 I/II 期应用。我们在这方面发表的 90 多篇文章报告的都是 CTGVT 的抗癌效果都要超过 OV 或 Ad-gene 数十倍。故最近很多国际会议邀请我去作大会报告,如国际癌症会议(World Cancer Congress, WCC)、全球华人生物科学家大会等等,还有其他国外的大会邀请我作会议的学术委员会委员,协助他们审稿。这些也许表明:国外学者比国内学者更看好我们的“癌症靶向基因-病毒治疗”策略。既然单独基因治疗或单独 OV 治疗的抗癌效果都不如 CTGVT,那为何不采用我们的 CTGVT 策略呢?我认为这只是时间的问题。

为什么 CTGVT(OV-gene)的抗癌效果会比相应 OV(溶瘤病毒治疗)或相应基因治疗(Ad-gene)明显更高呢?这是因为,OV-gene 中的 OV 可靶向癌细胞,并在其中复制数万倍,插入其中的 gene 也会随之复制数万倍,故抗癌效果大增,而基因治疗(Ad-gene)中的 Ad 则否,OV 虽能靶向癌细胞并在其中复制,但没有具杀伤力的 gene,故它们的抗癌效果都较差,而 CTGVT(OV-gene)是两者兼有的抗癌策略,其抗癌效果当然就要比相应基因治疗或相应的 OV 治疗要高数十近百倍了。

后来我们对 CTGVT(OV-gene)又进行了许多改造,使它能专门用于治疗肝癌(Liver Cancer)(CTGVT-LC)而非肺癌,此后还构建了能专门治疗肠癌(Colorectal Cancer)(CTGVT-CRC)的方案和能专门治疗前列腺癌(Prostate Cancer)(CTGVT-PCa)的方案,并申请了 3 个专利。最重要的改造是同时使用双基因,叫 CTGVT-DG(Double Gene)。两个基因可能有协同效应或互补作用,故两个基因合用,可能消灭所有移植性癌细胞,为此,又申请了一个专利,见图 1。

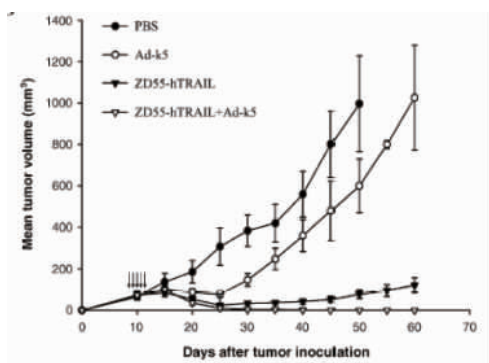


图 1 ZD55-TRAIL 与 ZD55-K5 结合使用,可全歼移植性肠癌细胞,因 TRAIL 有促凋亡作用,K5 可抑制癌症的新生血管生成,两者有互补作用,第 10 天加药,第 30 天时,肠癌细胞就全部消灭了 60 天瘤块大小仍为 0,不复发

他们就不会想到用双 gene,而我们正是用了双 gene,并申请了专利,才能达到全歼移植性肿瘤的抗癌好效果。

上述研究的都是病毒,而干扰素是抗病毒物质,故二者不能合用,但我们却还有一个超级干扰素(Super Interferon-I)有非常好的抗癌效果,我们就是要想办法使二者能并用,强强联合,创造奇迹。

这样好的抗癌效果是很难见到的,可全部消灭移植性肿瘤而不复发。这类结果我们常有,故 CTGVT(OV-gene)的抗癌前景应该很好。我曾在研究所全体人员大会上这样说过:“不管你们机理研究做得如何好,不如救人一命好”,这就是我的观点、信念和座右铭。

我们并未因在 CTGVT 中使用溶瘤腺病毒(OncoAd)已取得好的抗癌效果就止步不前,当我们发现溶瘤痘病毒(OncoPox)比 OncoAd 有更多优越性时:例如,它可直接静脉注射,可较好地靶向癌细胞,非常安全等,故我们就把上述双基因策略与 OncoPox 结合起来。目前国外 OncoPox-GM-CSF (OV 来自 Poxvirus, Jennerex 公司,叫 JX594)于 2011 年在 Nature 上发表文章,2013 年 JX594 又在 Nat. Med. 发表文章,《参考消息》于 2013 年 2 月 12 日对此还刊发了评论,称“牛痘病毒治疗肝癌显奇效”。我们构建如 OncoPox-gene1-L-GM-CSF (双基因策略,L 为 Linker),相信其抗癌效果一定会更好,因为我们多一个很好的抗癌基因(gene1),这也可能会比 Amgen 用 10 亿美元的 OncoHSV-GM-CSF (OV 来自 HSV)的抗癌效果更好(因为 10 亿美元的产品也只有一个 GM-CSF 基因)。为什么上述研制 OncoPox 或 OncoHSV 的两公司不用两个基因呢?因为他们的概念与我们不同,上述公司所强调的是 Oncolytic Virus 治疗概念,而我们则强调 CTGVT(OV-gene)概念,我们还强调其中 gene 的作用,它会复制数万倍,故才获得抗癌好结果,他们却不强调这点,故他

(中国科学院上海生命科学院生物化学与细胞生物学研究所,上海 200031)