

肝癌免疫治疗法成功率低,原来是人体内的“奸细”基因在捣乱

舟山医院细胞分子生物实验室成功论证新靶点

□记者 岑瑜 通讯员 叶青盛



肝癌,作为最常见的恶性肿瘤之一,一直居我市居民癌症死因前几的位置。降低肝癌发生率,提高医治成功率一直是舟山医院细胞分子生物实验室努力的方向。

近日,该实验室副主任马海洁副研究员团队联合复旦大学基础医学院吕雷教授团队在国际免疫治疗学会官方期刊《癌症免疫治疗杂志》(Journal for ImmunoTherapy of Cancer)发表学术论文,揭示了增效肝癌免疫治疗的新靶点CDK5激酶,这在理论上为成功治疗肝癌又迈进了一大步。

“我之前读博时,跟导师就是做肝癌相关课题的研究,所以工作后也就延续了这个方向。”马海洁说,当时团队正在研究一个基因,发现这个基因能促进肝癌细胞转移,后来研究时又发现这个基因与药物治疗的效果也高度相关,“这就是后来发现的CDK5,于是,我们团队在2018年正式启动该课题。”

马海洁告诉记者,人体内众多基因控制着细胞的各个环节。而癌细胞就是细胞的失控状态,许多治疗手段是通过对细胞的研究逐渐摸索出来的。“目前,免疫检查点阻断疗法作为肿瘤免疫治疗的一种,是抗癌的新手段,而PD-1/PD-L1抑制剂作为该疗法中最为常用的药物,就是通过重新激活免疫细胞,让其顺利完成杀死肿瘤细胞的任务。但目前肝癌患者单用这个疗法的成功率仍然不足二成。”马海洁介绍,其团队所研究的CDK5,就是一种能够控制肝癌细胞中免疫检查点PD-L1的重要基因。通俗地来讲,CDK5可以说是肝癌免疫治疗中的一个“奸细”,它的出现对PD-1/PD-L1抑制剂的作用造成了威胁。通过研究发现,靶向抑制CDK5恰恰能提高PD-L1抑制剂治疗肝癌细胞的效果。

如果精准找出这个“奸细”是不是就会提高肝癌免疫治疗法成功率?发现抑制CDK5对肝癌免疫检查点阻断疗法或有效果,马海洁团队立刻着手研究,这一过程持续了整整4年。在这期间,发现团队力量不够强大,马海洁团队还联合了复旦大学吕雷团队、舟山医院博士后工作站团队人员一起研究,最终确定靶向抑制这个CDK5联合免疫检查点阻断疗法,就可以大幅唤醒肝癌微环境中的免疫细胞来杀伤肿瘤,效果非常明显。但在什么样的用药浓度、何种联合治疗方案下,它才能达到一个最佳的效果呢?对于该方面研究之前同样也是空白,马海洁团队为此进行了反复摸索。

舟山医院细胞分子生物实验室助理研究员王婕,是负责摸索药物剂

量和用药方案的人员之一。“一开始我对用药的剂量可能有点高估了,所以我们得不到准确的数据。”为了得出最佳数据,王婕反复调整用药浓度和用药方案,每做一轮实验需要将近两个月,其间每三天都需要监测几十只小鼠的各种指标,经常一做就是一整天,“虽然非常疲惫,但是只要第一时间能拿到实验结果,都是值得的。”王婕说,经过反复的论证和实验,终于得出了最佳实验结果。

在这一过程中,团队也从原先的4人增加到近20人。而王婕的助手浙江大学医学院在读硕士蒋一逍,在其导师张国强主任医师指导下,于2019年加入团队并从临床角度提供了诸多思路和见解。

在采访中,记者了解到,目前,此项研究已取得初步成果:成功论证增效肝癌免疫治疗的新靶点。

接下来,团队还将和药物研发机构合作,进一步优化设计CDK5小分子抑制剂,以期达到临床前使用最优效果。

科研成果的一次次收获,离不开基础研究平台的综合实力支持。依托舟山医院,成立于2008年1月的舟山市细胞分子生物实验室,是集临床、科研、教学于一体的医学检测和研发平台,其拥有先进的细胞生物学、分子生物学和免疫学等实验设备,始终立足于舟山海岛地区常见病、多发病。

舟山医院细胞分子生物实验室主任竺王玉介绍:“目前,实验室主要开展感染性病原微生物为主的核酸检测,并以肿瘤早期和无疾病期诊断、发生进展干预策略研究以及肿瘤细胞免疫逃逸机制为研究重点。”据介绍,实验室目前建设有疾病相关分子生物学体外诊断平台、细胞生物学检测平台和公共研究平台,为临床诊断、治疗监测、疗效评估以及医学问题的研究提供坚实基础。

截至目前,舟山医院细胞分子生物实验室共承担国家自然科学基金项目2项;浙江省

自然科学基金,浙江省科技厅、卫生部省部共建项目,浙江省医药卫生重点项目等省部级项目17项;浙江省医药卫生科技计划、舟山市科技项目18项;舟山市医药卫生科技计划18项。先后获得浙江省科技进步奖、浙江省医药卫生创新奖、舟山市科技进步奖等20余项次,并在一些重要的SCI收录期刊上发表论文共48篇。

