

新进展，新突破：对部分战胜癌症充满信心

——记中国科学院院士刘新垣的科研成果及应用价值

文/ 牛新志

众所周知，癌症是当今社会对人类生命威胁最大的恶性肿瘤之一。各国政府及民间组织，投入大量人力、财力进行攻关，取得了一些进展和成果。

中国科学院院士刘新垣自上世纪五十年代，在中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物化学研究所工作以来，长期致力于生物化学、基因工程等方面的研究和应用，至今已发表400多篇论文，论文集14册，是中国RNA结构功能研究的第一人，成功研制了肿瘤治疗的两大法宝：一是目前世界唯一的超级干扰素(sIFN-I)，二是癌症的靶向基因-病毒治疗(Cancer Targeting Gene-Viro-Therapy)，有了sIFN-I和CTGVT这两大抗癌法宝，对“部分战胜癌症充满信心”——这也是刘新垣院士今年3月24日在“2014·诺贝尔奖获得者

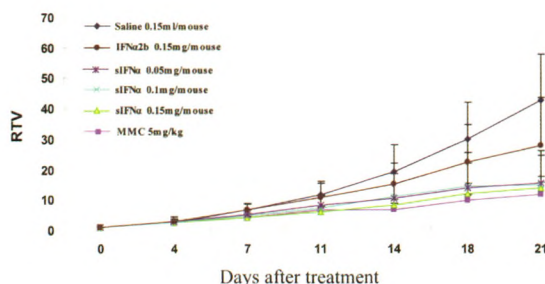


图2 sIFN-I的抗癌效果

医学峰会暨院士医学论坛”上的演讲标题，受到国际科学界的肯定，被誉为“抗癌药物领域的泰斗级人物”。

由于其卓越贡献，刘新垣院士1991年当选中国科学院院士，1992年当选乌克兰科学院外籍院士，2001年当选第三世界科学院院士。共获各种奖励40多项，1991年获国家突出贡献奖，2001年获香港何梁何利奖，2011年被“科学中国人”评为2010年度人物(排名第二)，2012年又被任命为Richard J. Roberts生物科技中国研究院学术委员会主任(诺贝尔奖得主Robert亲自任院长)。他多次担任国际干扰素研究会理事、2005年国际干扰素和细胞因子大会主席、浙江理工大学医学与生物技术研究所所长。

刘新垣院士带领他的团队与四川辉阳公司合作，经过多年研究

获得一种新的干扰素：抗AIDS病毒HIV-1，它的效果比普通干扰素IFNα-2b高约1000倍，抗Ebola病毒则大于1000倍(美国

国防部P4实验室获得的结果)，同时它还有非常好的抗癌作用，故称之为超级干扰素(sIFN-I)。在动物身上，sIFN-I的抗癌效果大大高于普通干扰素IFNα-2b(图2)。

不同浓度sIFN-I的抗癌效果不同，每只小鼠0.15mg sIFN-I的抗癌效果可与丝裂霉素(MMC) 5mg/kg的抗癌效果相当，而MMC为化疗药物，毒副作用很大，而sIFN-I则相对较小。更为重要的是，它对癌症患者有好的疗效，如图3为sIFN-I对一位肺癌患者的治疗效果(A)为治疗前的PET-CT检查，胸水很多，癌块很大(箭头所示)；(B)为单独使用sIFN-I治疗4个月的效果，此时癌性胸水全部消失，癌块缩小了50%；(C)为单独sIFN-I治疗6个月的效果又有进步。这说明单独sIFN-I即对实体瘤有直接杀伤作用。



图1 刘新垣论文集共14卷

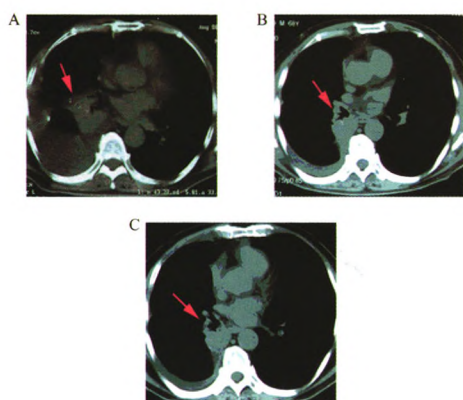


图3 A: 为治疗前的PET-CT;
B: 为用sIFN-I治疗4个月后的PET-CT;
箭头所示, 为肺癌肿块缩小了50%;
C: 为用sIFN-I治疗6个月后的PET-CT。

图4为对一位肺癌患者的疗效, 图左箭头所指的白色点(治疗前PET-CT查出的)为很大的癌块, 在用sIFN-I治疗8个月, 联合化疗4个月后, 图右PET-CT查不出癌块。

图5为晚期肺癌患者, 经过数月的sIFN-I与化疗的联合治疗, 患者左肺病灶(上图)已完全消失(下图)。该患者为上市公司的高管, 他们立即投资7000万元给四川辉阳公司, 上市公司做出如此大的投资, 可以佐证sIFN-I确有非常好的抗癌效果。

上述sIFN-I对临床志愿者的抗癌效果, 现已在新加坡进行临床

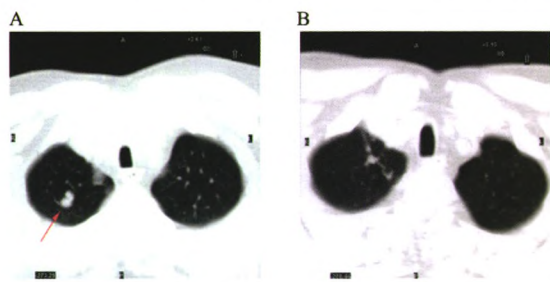


图4 A: 为患者治疗前的PET-CT;
B: 为患者用sIFN-I治疗后的PET-CT。



图5 A: 为治疗前的PET-CT检查, 癌块很大;
B: 为sIFN-I与化疗联合治疗后, 癌症完全治愈

II期试验, 争取不久后可到美国去做临床验证。

sIFN-I是由改造Amgen的复合干扰素中60个基因密码子而获得的, 但未改变其氨基酸的性质, 即未改变其蛋白质的初级结构, 刘院士对其机理研究的结果, 证明其高级结构变了, 其功能的改变是由于高级结构变了所致。按诺贝尔奖获得者的学说“蛋白质的初级结构决定它的高级结构”, 而我们所得结果, 说明Anfinsen的理念并非完全正确, 也宜作小小修改。

刘新垣院士CTGVT学说(癌症靶向基因-病毒治疗研究新学说)的构建, 是将抗癌基因插入到溶瘤病毒中(Oncolytic Virus, OV)而成, 故CTGVT即OV-gene治疗, 因为OV能靶向癌细胞, 并在其中复制百千倍, 插入其中的基因也会随之复制百千倍(图6a, b),

故所得OV-gene (CTGVT) 的抗癌效果不是 $1+1=2$, 而是高出单独基因治疗或单独用OV治疗的数十到百倍(图7)。

由图7对比可看出, ZD55-IL-24的抗癌作用比相应的基因治疗(Ad-IL-24)或相应的溶瘤病毒(OV)治疗, 在体内外均要高出近100倍。此后, 刘新垣院士对OV-gene中的OV及gene进行了许多改造与组合, 发表了近100篇论文, 其结果均是高出了二者单独治疗的数十到100倍。

但是一个基因的抗癌效果, 还不足以完全消灭移植性肿瘤, 如用两个基因, 因为两个基因之间可能有协同效应或互补作用, 可增加其抗癌效果, 故他们又创造了

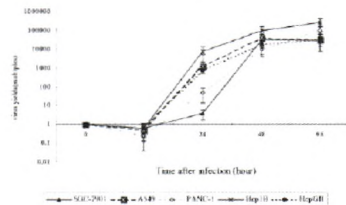


图6a 溶瘤腺病毒 (OncoAd) 可在癌细胞中复制增殖数万倍

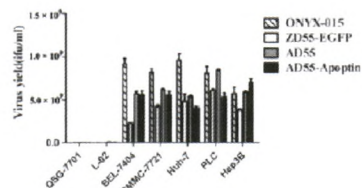


图6b 携带OV或OV-gene的癌细胞, 其复制能力比正常细胞大千余倍

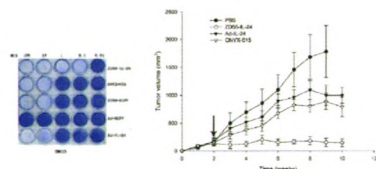


图7 ZD55-IL-24的抗癌作用 (ZD55为Onco^{Ad})

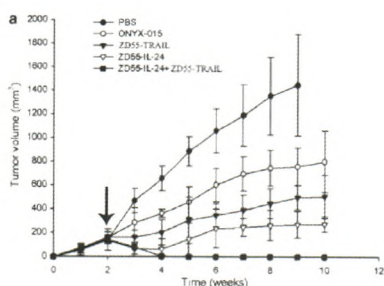


图8 ZD55-TRAIL加ZD55-IL-24双基因的抗癌作用。

注：纵坐标为肿瘤的大小，横坐标为时间，2周给药，4周后癌块就全部消灭，且未复发。

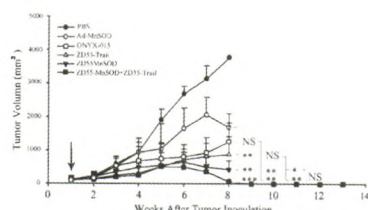


图9 ZD55-TRAIL加ZD55-MnSOD双基因的抗癌作用

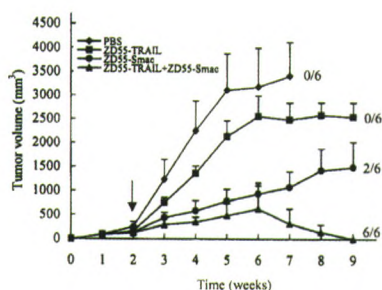


图10 ZD55-TRAIL加ZD55-Smac双基因的抗癌作用

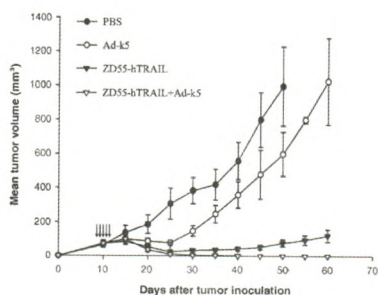


图11 ZD55-TRAIL加ZD55-K5双基因的抗癌作用

Cancer Targeting Dual Gene-Viro-Therapy (CTGVT-DG) 学说，即OV-gene1加OV-gene2，二者合用，此时则可基本上消灭所有的移植性肿瘤，如ZD55-TRAIL加ZD55-IL-24 (如图8)，ZD55-TRAIL加ZD55-MnSOD (如图9)，ZD55-TRAIL加ZD55-Smac (如图10)，ZD55-TRAIL加ZD55-K5 (如图11)，基本可把不同的移植性肿瘤全部消灭。

ZD55-gene1加ZD55-gene2，要申请两个IND用于临床，如用Linker (连接子L)，将两个基因连接起来成为一个融合基因，然后再加到一个ZD55 (Onco^{Ad}) 中，如ZD55-TRAIL-L-Smac，也可将移植性肝癌全部消灭光，但只需申请一个IND进行临床即可 (图12)。

刘新垣院士团队是CTGVT (OV-gene) 及CTGVT-DG理论的全球唯一发明者，这两个理论的提出对癌症的基因治疗是一场革命，对癌症的溶瘤病毒治疗也是一场革命，因为CTGVT (OV-gene) 的抗癌效果比它们的单独使用均要大数十到100倍。用CTGVT-DG策略，如图8-11所介绍，可将移植性肿瘤全部消灭光。

CTGVT (OV-gene)、CTGVT-DG理论有很大的优点，但他们过去的研究，均Onco^{Ad} (即由腺病毒构成的溶瘤病毒OV)，但用Onco^{Pox}作为载体有些优势，如可静脉注射，对癌症的靶向性更强，对病人也更为安全，故刘新垣院士又创造了CTGVT-DG与Onco^{Pox}相结合的策略，构建Onco^{Pox}-gene1-gene2策略，其抗癌效果

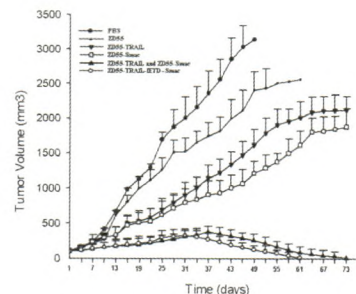


图12 ZD55-TRAIL-L-Smac双基因用Linker(L)联接成一个融合基因的抗癌效果 (与ZD55-TRAIL加ZD55-Smac的抗癌效果同样都很好)

可超过目前国际最好的抗癌药物，如Jennerex公司的Onco^{Pox}-GM-CSF (已经发表文章于Nature (2011) 及Nature med., 2013) 和Amgen公司的Onco^{HSV}-GM-CSF (花了10亿美元从BioVex购得此产品)，因为我们的产品有2个基因 (其中一个也可为GM-CSF)，而国外不太主张用双基因，故他们不太可能采用双基因策略，这就足以说明我们理论的优越性，对癌症的基因治疗与癌症的溶瘤病毒治疗都是一场革命。

不仅如此，利用双基因策略可做出更大的贡献，2013年CTLA-4及PD-1单抗的抗癌作用，被Science编委评为全球十大突破性成果之首，他们可构建Onco^{Pox}-CTLA-4-MnSOD，不仅可表达出CTLA-4抗体，还可与放疗合用，因放疗毒副作用分子基础为产生过氧离子O₂-及H₂O₂，而MnSOD消除O₂-及H₂O₂，故它可与放疗合用，二者合用，既可表达出CTLA-4抗体，还可消除放疗的某些毒副作用，因而增强其抗癌疗效，估计它将会有很好的更大的癌症治疗效果。

