

癌症基因组学与免疫治疗：交叉的机会

癌症免疫治疗的临床进展推动了职业、合作和领导的机会。随着这一进步，人们需要许多不同的技能。学术机构、研究型医院以及大型和小型生命科学公司都在寻找在遗传学、肿瘤学、免疫学，尤其是信息学等领域精通或至少精通的科学家。

► Chris Tachibana / 文 赵红蕾 / 译

引人注目的癌症免疫疗法的头条新闻在 2017 年几乎每季度都会出现。2018 年春天，美国食品药品监督管理局批准了一种抗体，这是第一种基于肿瘤基因生物标志物而不是人体内某个位置的癌症治疗方法。夏秋两季批准了治疗各种类型白血病和淋巴瘤的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞疗法。这些备受关注的癌症免疫疗法的问世，向正在进入这一领域的那些人们显示出在学术、临床和工业研究方面的巨大就业机会。

纽约市 Memorial Sloan Kettering 癌症中心免疫原性和精准肿瘤学平台主任医师科学家 Timothy Chan 说：“我们正处在科学的十字路口。”“仅仅在几年前，癌症基因组学和免疫学还是各自独立的领域，”他说。“随着免疫疗法有效性的证实以及癌症基因组和突变对其作用影响的认识，情况发生了改变。”结果是精准免疫肿瘤学领域的复兴与整合。“这是癌症研

究中发展节奏最快、最活跃的领域之一，” Chan 表示，“因为它处在各个领域的交叉点上，正是突破发生的地方。”

北京大学生命科学学院北京高级基因组学创新中心首席研究员张泽民教授表示，免疫肿瘤学是由数据驱动的，对信息学家的需求量很大。张教授提出，由于他们经常有来自不同领域的许多合作者，“生物信息学家在互通领域以获得真正新颖的发现方面处于最佳位置。”

当前景况与新方向

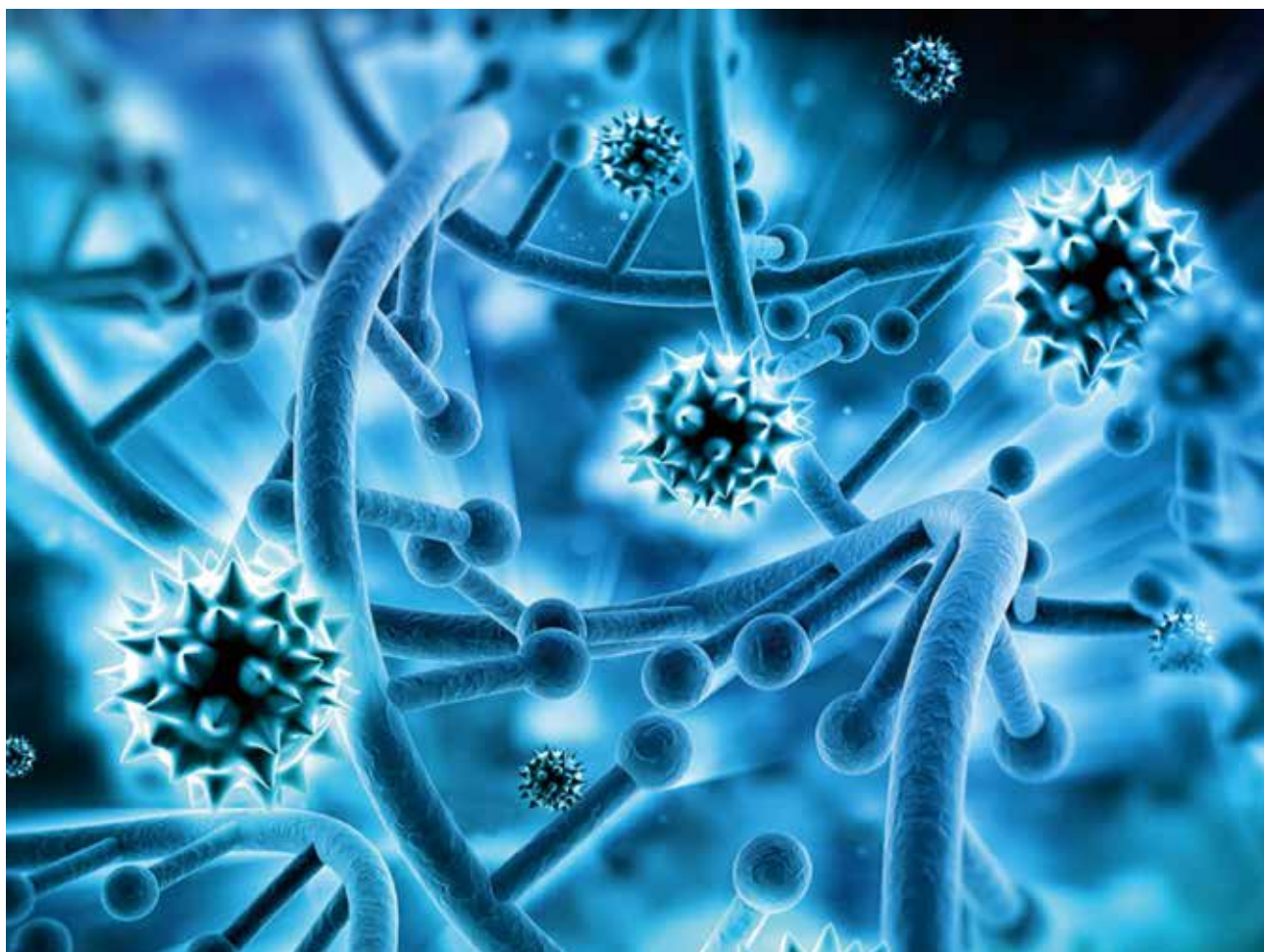
最近对免疫治疗的批准有两个方面：免疫检查点阻断疗法使用抗体来对抗肿瘤细胞的防御策略；CAR T 细胞通过生物工程 T 细胞受体靶向并杀死癌细胞。目前免疫肿瘤学的许多研究都集中在改进这些治疗方法上，例如，通过发现新

的免疫治疗靶点以及识别预测患者反应的生物标记物。

Chan 表示：“在提高治疗效果方面，我们还有很多要学习的东西，免疫疗法不是魔法，它只是另一个规则尚不明确的癌症治疗体系。”

此外，由于包括多种免疫疗法、传统化疗和放射疗法在内的联合治疗在临床上很有前景，研究人员正在努力开发基于全新策略的新的免疫疗法。

Chan 的实验室利用基因组分析鉴定新抗原新肽，这种新肽只在癌细胞累积造成的突变引起的肿瘤中发现。按照 Chan 的说法，新抗原有两个优点：第一，它们看起来对免疫系统很陌生；第二，它们不出现在正常细胞中。新抗原的外来性意味着基于新抗原的治疗可以诱导强烈的特异性抗肿瘤反应。这些反应可能只针对肿瘤而不是正常组织，因此毒性很低。Chan 领导的小组的



另一个重点是基于对病人肿瘤进行测序所确定的新抗原的个性化疫苗。“靶向疫苗有很大的前景,” Chan 说,“并且可以与免疫检测点抑制剂结合使用。”

免疫疗法更加精确的应用和新方法的发展需要了解个体患者和肿瘤的详细免疫状况。张教授团队正在超越肿瘤样本的批量测序,如今正在对单个细胞进行基因组学研究。肿瘤组织是多种细胞类型和状态的混合体,因此张教授和其他人正在描述单个肿瘤中数千个细胞的

单个基因组、表达模式和突变状态。通过与配对正常组织的细胞作比较,研究人员得到了肿瘤环境的详细分子图,包括对免疫治疗反应至关重要的 T 细胞的类型以及活性水平。“单细胞分析帮助我们找到新的基因组模式和生物标志物,告诉我们肿瘤相关 T 细胞的功能状态,”张教授说,“这种类型的分析是生物医学中最令人兴奋的发展之一,它将推动癌症免疫治疗未来的研究。”

张教授的工作与 Liselotte Brix

从癌症基因组学家那里听到的关于该领域前沿研究的信息不谋而合。Brix 是 Immudex 的首席科学官与共同创始人,Immudex 是一家总部位于丹麦的小公司,为特定疾病的 T 细胞研究和诊断提供试剂和工具。她说:“研究人员正在使用新技术来直接观察肿瘤,以确保免疫疗法能引起肿瘤治疗的有效反应。”她说,在临床证据的支持下,对生物标记物的需求很大,以确定哪些患者可能对治疗有反应,并同时监测治疗进展。为了使他们的工作更有

效率，科学家们有兴趣开发多种检测方法和临床试验，以便就诸如 T 细胞类型、特异性和激活水平等多种因素同时提供信息。“这个想法，”她说，“正在把生物标志物从仅仅是研究工具变成一种使免疫疗法更具个性化的方法。”

总的来说，癌症基因组学正变得更具可编译性，并且正朝着“给病人带来效果”的方向发展，Jean Claude Zenklusen 说，他负责领导美国国家癌症研究所（NCI）和美国国家人类基因组研究所发起的癌症基因组图谱（TCGA）项目。例如，TCGA 从 11000 名患者的样本中提取 33 种肿瘤类型的基因组数据，通过发表一系列论文并举办研讨会，完成了 2018 年版本。来自 NCI 癌

症基因组学中心（CCG）的未来资源，负责监督 TCGA 和其他活动，将支持更注重可编译性的研究，包括数据库，其中包含与患者供体结果相关的临床样本的基因组信息。CCG 也正在开发细胞系，这些被培养的细胞系用来代表体内的肿瘤行为，以及有助于研究人员理解肿瘤行为并将所得数据应用于诊断、治疗和治愈的计算方法。

TCGA 数据是许多免疫肿瘤学假说和发现的基础，仍然可以用于研究。“TCGA 是一个有效的基因组资源模型，” Zenklusen 说，“但决不能把整个果子都用来榨汁。” CCG 将从癌症基因组中“榨取”更有临床意义的信息，从分子水平上理解基因和突变是如何驱动癌

症发展，以及判定对治疗的反应。Zenklusen 表示，CCG 还将继续与国际癌症基因组联盟合作。他补充说，即使是与其他国家开展的小型项目，也会提供有关遗传背景和文化因素（如饮食）如何影响癌症发展的重要信息。全球癌症基因组学研究也有助于我们了解某些肿瘤类型在地理上的多焦点。

培养技能与寻找商机

Zenklusen 说，青年职业科学家在基础和临床研究以及小型和大型工业领域都有机会。想要参与大规模项目（如 CCG 倡议）的研究人员应该去看看政府和学术实验室。他建议，要利用基因组学资源造福





患者，可以考虑进行临床试验的研究型医院；要将发现转化为诊断工具和药物，在生命科学行业寻找机会。

Catherine Sabatos-Peyton 鉴于将科学发现转化为临床实践的回报，极力推崇在工业界开展职业生涯。她在博士和博士后项目以及诺华收购的一家初创公司研究了 T 细胞，包括检查点抑制剂的作用。凭借自己的基础研究背景，她现在是诺华生物医学研究所（NIBR）的探索性免疫肿瘤学主任。她的团队致力于新的免疫调节疗法。他们的方法是对肿瘤进行详细的研究。她说：“我们正在研究肿瘤的微环境，

通过观察抑制信号以及细胞和分泌蛋白来保护肿瘤不受免疫反应的影响。”

Sabatos-Peyton 说，NIBR 类似于一个学术机构，因为科学家可以对一个主题进行深入的基础研究，例如潜在治疗目标的有效性。但有时，他们也有便利条件去观摩他们正在进行的研究投入临床试验甚或病人的治疗状况。

在招聘时，Sabatos-Peyton 寻找在各自的领域有着深厚知识并将这些知识应用于编译研究能力的科学家。诺华使用了一个与来自许多学科的团队合作的模式，包括遗传学、免疫学、信息学和化学，所以

Sabatos-Peyton 建议通过“学习良好的基础研究和科学质疑技能”来为工业职业生涯做准备。青年职业科学家可以通过 NIBR 博士后项目获得行业经验。她解释说，该项目的目标与学术博士后的目标相同，“发表文章和发展独立工作的能力。”她说，NIBR 博士后要么继续服务于工业界，要么返回学术界。对于已有成果的免疫肿瘤学研究人员来说，学术—行业合作关系是一个使研究成果更接近临床应用的机会。

Sabatos-Peyton 说，免疫肿瘤学将在未来提供很多就业机会。“临床上的成功令人兴奋，”她说，“但仍然有限。当涉及到免疫治疗和患

者在分子水平上的反应时，我们有更多的生物学知识需要了解。”

对于所有科学家来说，Zenklusen 建议进行扎实的基础科学训练。他提醒说，不要过早地专攻，因为由于新技术、新发现，甚至是研究领域的出现，科学在不断地发展变化。正如 Zenklusen 自己的职业生涯所显示的，适应性是一种力量。他拥有化学家的教育背景，但他说：“20 年前我学到的任何技术都是过时的。”教育中最重要的因素是可以应用于任何领域的可靠的科学基础训练，他认为：“通才可以从一个领域迁移到另一个领域。”

Zenklusen 并不是唯一一个通过在不同领域之间变动来提高灵活性的专家。张教授表示，那些能够从湿实验室分析中提取样本，进行干实验室数据分析的多功能团队成员，由于他们的各种技能，将会越来越受到重视。“下一波研究人员，”他说，“将会是精通生物和计算两种语言的人。”Zenklusen 表示同意。“你不必成为癌症基因组学各个方面的专家，”他说，“但你需要熟悉所有方面。”

Brix 说，小公司里的科学家需要非常多才多艺。Immudex 研究人员不仅必须了解他们正在开发产品的科学细节，还必须了解将这些产品推向市场的过程，包括制造、营销和成本。她说：“工业需要有创造力的科学家，他们能够在整个发展过程中克服挑战。”

在一家小公司里，人们会身兼数职，Brix 说：“这一刻我和科学

家讨论新的研发，下一刻我会是在研究市场营销、销售或监管问题。”

大公司的科学家通常不担心这些问题，因为有专家或整个部门在处理这些事务。然而，Brix 说，“在一家小公司里，你对进入市场的产品有更直接的影响”——她开玩笑说，尽管你可能还得把垃圾拿出来。

对于有志进入工业界的年轻科学家，Brix 建议可以先在一家小公司实习或兼职。她说：“这是一种很好的方法，可以用来发现你是否能适应不断变化的环境。”她说：

“如果你想经营自己的公司，就开始吧。”你的想法和商业发展计划需要资金和保护。如果需要，请找一个能在这些方面提供帮助的合作伙伴。”

为将来做准备：迎接新技术和数据

不管职业道路如何，有一件事是肯定的：新技术将继续为癌症基因组学和免疫治疗带来越来越多不同类型的数据库。能够处理大量数据至关重要，”Chan 强调说。学生和博士后应该利用他们的培训时间，获得广泛的经验与大规模数据。“在编译工作中，”他说，“你在培训中获得的工具和经验越多越好。”

他建议，熟悉数据分析方法，并采用最佳实践方法，比如，如何正确规范数据。不再受训的科学家可以通过尝试该行业的工具、与同事互动（例如，在基因组学核心机构中）以及参加短期课程和研讨会，在工作中学习基因组分析。

张教授说，那些预测技术进步并考虑如何应用他们所产生的数据的科学家们正处于探索的职业生涯中。“作为信息学人员，我期待着新技术的出现，它将产生大量的数据。”科学家能够快速处理新数据，并将其添加到现有的信息位置，从而以一种促进该领域发展的方式来观察模式、相似性和差异。“我们最好的项目结合了来自不同技术的数据，”他说。

张教授注意到了对生物学和信息学双重经验人员的格外关注。他经常接到寻找生物信息学家招聘人员的电话。“他们到处打电话，”他说，“大型制药公司、小型初创企业、临床实验室和研究团队，具有生物学和计算专业知识的研究人员需求量很大，而且能够担任领导角色。”“如果你想从事信息学的职业，你将会有一个光明的未来。”■

（责编：倪伟波）

Chris Tachibana 是美国西雅图和丹麦哥本哈根专题的科学作家。

鸣谢：“原文由美国科学促进会（www.aaas.org）发布在 2018 年 3 月 22 日《科学》杂志”。官方英文版请见 <https://www.sciencemag.org/features/2018/03/cancer-genomics-and-immunotherapy-opportunities-intersection>。