

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.12.0001

• 肿瘤资讯 •

## 中国科学家合成新型纳米发光材料有望用于肿瘤光动力治疗



日前,中国科学院遗传与发育生物学研究所研究员降雨强研究组与北京大学基础医学院教授沙印林课题组合作,设计合成了一种新型纳米发光材料,基于该类金纳米簇的双光子动力疗法具有空间选择性高,安全、高效,不需要避光期等优点,在肿瘤治疗尤其是脑胶质瘤、实体瘤治疗方面具有很好的临床转化前景。相关研究成果已申请发明专利2项,近日在线发表在国际纳米科技期刊《美国化学学会纳米》(ACS Nano)上。

降雨强介绍,“光敏剂性能是决定肿瘤光动力治疗效果的关键。但目前临床使用的光敏剂采用可见光激发,组织穿透深度小,难以用于实体瘤和深部肿瘤的治疗,且患者治疗后需要数周避光期,给生活带来极大不便。”此次科研人员合成的这种材料是一种以二氢硫辛酸为配体的金纳米簇,在光照下具有很强的产生自由基的特性,对肿瘤细胞和组织具有非常好的杀伤作用,是一种性能优异的光动力治疗的光敏剂,其疗效远优于临床在用的艾拉光敏剂。它具有优异的双光子性质,吸收截面高,可采用近红外激光激发,有效增加照射深度,可用于实体瘤的治疗。更重要的是,该材料具有良好的生物相容性,治疗过程不需要避光,使得临床可操作性大大提高。

研究团队对基于纳米团簇光动力学治疗的机制做了系统的研究,发现该类材料产生的自由基主要是超氧阴离子,光动力学机制属于Ⅰ型机制,区别于传统的基于单线态氧的Ⅱ型机制。此外,科研人员还在细胞、亚细胞和活体小动物水平上,系统研究了金纳米簇生物相容性、细胞内吞途径、细胞内分布规律及代谢动力学,以及光动力治疗效果与生物作用机制等。动物肿瘤模型实验结果表明,在800纳米飞秒激光照射下,该类金纳米簇可高效杀伤肿瘤,并且无系统毒副作用。(来源:科学网)

## 科学家找到“分步式”肝癌精准治疗新策略

先诱导肿瘤细胞衰老,再进行精准清除,近日,上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市肿瘤研究所与荷兰癌症研究所的合作研究成果“诱导和利用肿瘤细胞弱点治疗肝癌”在《自然》在线发表。

研究人员通过CRISPR-Cas9基因敲除技术结合高通量化合物筛选,首次发现先诱导TP53基因突变的肝癌细胞发生衰老,再有针对性地清除肝癌细胞,同时对正常生长细胞无影响的肝癌精准治疗策略,创新性地阐述了“组合拳式或分步式”肝癌治疗模式,有望为肝癌精准治疗提供新思路。

近10年来,随着基因组测序技术的高速发展和广泛应用,研究者发现许多信号通路中相关基因的突变与肝癌发生发展密切相关,使用某些非特异性的多靶点药物是当前中晚期肝癌患者的临床疗法,然而疗效有限。

上海交通大学医学院附属仁济医院、上海市肿瘤研究所覃文新研究员介绍,研究团队利用肝癌细胞的自身特点,首先将肝癌细胞诱导进入某种特定状态,如细胞衰老,这种状态下的肝癌细胞存在获得性弱点,再根据弱点进行药物筛选。覃文新表示:“‘第一招’类似拳击组合拳的‘虚招’,即利用肿瘤细胞存在的特异突变,将其诱导到某种特定状态,使肿瘤细胞露出‘破绽’,而对人体内其他增殖更新的正常细胞没有影响或影响较小;第二招‘实招’,精准地将衰老的肿瘤细胞清除掉。”研究人员还在肝癌动物模型中证实,CDC7抑制剂和mTOR抑制剂联合能显著抑制肝癌进展。目前CDC7抑制剂和mTOR抑制剂均已处于临床试验阶段,有望为肝癌精准治疗提供新方法。(来源:新华社)

## 癌症患者白细胞抗原种类越多 免疫疗效越好

英国《自然·医学》日前刊载的一项研究发现,癌症患者体内白细胞抗原种类越多,其接受免疫治疗的效果越好。未来医生有望根据癌症患者的人类白细胞抗原基因图谱,提供更好的个体化治疗。

德国马克斯·普朗克进化生物学研究所的研究人员与美国同行通过研究发现,人类白细胞抗原变体种类越多的患者对免疫检查点抑制剂的治疗反应越好,存活时间更长。

论文通信作者、该研究所的托比亚斯·伦茨解释说,每个人类白细胞抗原变体都能与几种不同的病原体或癌细胞蛋白片段结合。人类白细胞抗原变体越多,它们向免疫细胞提供的病原体就越多。这增加了免疫系统识别癌细胞并与之斗争的机会。

研究人员表示,人类白细胞抗原基因多样性可以通过脱氧核糖核酸分析来确定。目前这类分析正在临床评估中,未来有望将人类白细胞抗原多样性分析作为癌症诊断的一部分,为癌症患者提供个体化治疗。(来源:新华网)

## 北京基因组研究所等开发泌尿生殖系统肿瘤诊断和预后的液体活检技术

目前对泌尿生殖系统 (genitourinary, GU) 肿瘤的诊断和监测方法多为侵袭性和或缺乏敏感度和特异性。液体活检技术凭借其无创或微创、实时监控等优势已然成为肿瘤研究领域的新兴技术。近日, 中国科学院北京基因组研究所慈维敏组与北京大学第一医院、北京大学第三医院以及北京大学航天中心医院合作开发了泌尿生殖系统肿瘤诊断和预后的液体活检技术, 该项研究成果以“Non-invasive Detection and Localization of Genitourinary Cancers Using Urinary Sediment DNA Methylomes and Copy Number Profiles”为题在学术期刊*European Urology*在线发表。

基于尿沉渣DNA的GU肿瘤诊断和定位, 研究团队开发了GUseek技术。该技术通过对225例GU肿瘤患者 (60例前列腺癌, 100例尿路上皮癌, 65例肾癌患者) 和88例健康人群的尿沉渣DNA进行低深度全基因组重亚硫酸氢盐测序, 获得了每个样本的DNA甲基化和拷贝数变异信息。基于该信息构建的二元分类器, 能够准确地从健康个体中检测出GU肿瘤 (尿路上皮癌AUC=0.972, 前列腺癌AUC=0.940, 肾癌AUC=0.962)。最终, 团队建立了集成分类系统GUseek。经比较, 该系统优于其他6种广泛使用的机器学习算法, 对非肿瘤组、尿路上皮癌组、前列腺癌组和肾癌组的总体准确率达到90.57%。此外, 结合TCGA的临床数据, 研究团队建立了一个有效预测尿路上皮癌和肾癌患者的预后风险评估模型。

该研究首次证明尿沉渣DNA甲基化和CNA联合分析在GU肿瘤早期诊断、复发监控、治疗评估等潜在临床应用方面的可行性, 并为其在GU肿瘤患者预后生存评估的应用提供了一个概念性证明。(来源: 北京基因组研究所)

## 我国科学家突破再生T细胞技术难题

日前, Cell Research专业学术刊物在线发表了中国科学院广州生物医药与健康研究院王金勇课题组和中国人民解放军总医院第五医学中心刘兵课题组等合作团队围绕T细胞再生长期技术攻关取得的重要研究成果。该研究首次鉴定出诱导多能干细胞高效产生T细胞种子细胞的关键转录因子组合Runx1和Hoxa9, 为再生T细胞临床转化研究提供了新的技术借鉴。

该团队成功鉴定出决定T细胞再生的两个重要转录因子Runx1和Hoxa9。将控制这两个基因条件性表达的序列元件导入多能干细胞, 可以将其高效定向诱导为“T细胞的种子细胞 (T cell Precursors)”, 再将这种“T细胞种子细胞”移植到没有T细胞的免疫缺陷鼠体内, 成功再生出完整的T细胞免疫系统, 包含包括CD4SP和CD8SP在内的多种成熟T细胞亚群, 具备丰富的TCR库多样性, 并且分布到各主要外周淋巴器官和脏器, 执行免疫监视功能。他们对上述导入两个基因的多能干细胞进行精确基因编辑, 使之带上识别肿瘤相关抗原的基因编码序列 (TAA-TCR), 在体内再生出专杀肿瘤的T细胞, 该T细胞在小鼠肿瘤模型上表现出杀伤肿瘤的活性, 并且可以产生记忆细胞。

这种利用特定转录因子组合“体外诱导产生T细胞种子, 移植后体内再生成熟T细胞”的两步法策略, 为T细胞免疫疗法提供了一种创新的技术借鉴, 有望部分解决传统方法体外制备的T细胞活性和记忆性不足问题。如果我国在研的人源化大动物反应器模型研发成功, 该技术有望广泛应用于临床。(来源: 光明日报)

## 科学家发现抑制结直肠癌肿瘤细胞的新机制

近日, 德国维尔茨堡大学的科研人员在*Nature Cell Biology*上发表了题为“A MYC-GCN2-eIF2 $\alpha$  negative feedback loop limits protein synthesis to prevent MYC-dependent apoptosis in colorectal cancer”的文章, 发现抑制结直肠癌肿瘤细胞的新机制, 为开发广泛有效的结直肠癌治疗方法提供了理论基础。

肿瘤的生长和存活取决于蛋白质合成速率的改变, 因此控制mRNA翻译的机制可用于肿瘤治疗。研究人员发现APC (位于染色体5q22.2的基因) 缺失普遍发生在结直肠癌中, 可以增强对翻译起始因子eIF2B5 (翻译抑制因子eIF-2B亚基 $\epsilon$ ) 的依赖性。而去除eIF2B5会诱导整合应激反应, 并通过内部核糖体的进入位点增强MYC (位于染色体8q24.21的原癌基因) 的翻译, 该过程扰乱了细胞的氨基酸和核苷酸库, 使能量资源紧张, 并导致MYC依赖性细胞凋亡。在APC缺陷的小鼠、肿瘤类器官以及APC缺陷的鼠肠上皮细胞中, eIF2B5可以限制MYC表达并阻止凋亡。反过来, 在APC缺陷细胞中的高MYC水平会通过GCN2和PKR激酶诱导eIF2 $\alpha$ 磷酸化。通过药理学抑制GCN2模拟eIF2B5去除的状态, 对肿瘤类器官具有治疗作用, 这表明MYC-eIF2 $\alpha$ 负反馈回路是结直肠癌的潜在靶点。

该研究通过抑制eIF2B5, 启动结直肠癌肿瘤细胞程序性死亡; 另一方面, 健康细胞能够应付该抑制而没有任何损伤。因此如果能够成功建立一种有效降解肿瘤细胞中eIF2B5的方法, 将为结肠肿瘤治疗提供新的选择。(来源: 科技部)