

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.11.0001

## • 肿瘤资讯 •

## 全球50岁以下人群癌症发病率上升

美国科学家进行的一项研究显示，早发型癌症（50岁之前被诊断为癌症，包括乳腺癌、结肠癌、食管癌、肾癌、肝癌和胰腺癌等）的发病率，从1990年开始在世界范围内急剧上升。科学家利用文献和网络中的可用数据对此趋势进行了广泛分析，包括可能导致这一趋势的早期生活暴露信息。研究结果9月6日发表于《自然评论—临床肿瘤学》。

“我们从数据中观察到所谓的‘出生队列效应’表明，每一组出生时间较晚的人在以后的生活中患癌症风险更高，这可能与他们年轻时接触到的风险因素有关。”布里格姆妇女医院教授Shuji Ogino说。这种风险在每一代人中都在增加。例如，1960年出生的人在50岁之前患癌症的风险比1950年出生的人更高。研究人员预测，这种风险将在未来几代人中继续攀升。

研究人员首先分析了2000年至2012年间全球50岁以下成年人中14种不同癌症的发病率；然后搜索了现有研究，探讨了可能的风险因素趋势，包括一般人群的早期生活暴露；最后，他们研究了描述早发型癌症与50岁后诊断的晚发型癌症的临床和生物学肿瘤特征的文献。发现在过去几十年中，包括饮食、体重、生活方式、环境和微生物群在内的早期生活暴露发生了重大变化。因此，他们假设西式饮食和生活方式等因素可能是导致早发型癌症流行的原因。

自20世纪50年代以来，深加工食品、含糖饮料、久坐等风险因素都显著增加，研究人员推测这与微生物群的改变有关。在他们研究的14种癌症类型中，8种与消化系统有关。研究人员还发现，虽然成年人的睡眠时间在过去几十年里并没有发生巨大变化，但如今儿童的睡眠时间比几十年前少得多。

研究小组承认，某些癌症类型发病率增加，部分原因是癌症筛查的早期发现。尽管无法精确衡量有多大比例可以完全归因于筛查和早期检测，但他们指出，许多癌症的发病率增加不太可能仅仅是加强筛查的结果。（来源：中国科学报）



## 科研人员发现与肿瘤免疫治疗相关的选择性CSF1R激酶抑制剂

近日，中科院合肥研究院健康所（中国科学院合肥肿瘤医院一体化发展单位）刘青松药学团队研发出一种针对肿瘤免疫治疗药物靶点CSF1R激酶的选择性小分子抑制剂IHMT-CSF1R-833。该研究成果在线发表于国际期刊*European Journal of Medicinal Chemistry*。

集落刺激因子-1受体（colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R）属于Ⅲ型蛋白酪氨酸激酶受体家族，是控制肿瘤微环境中巨噬细胞极化的关键分子。

在该研究中，科研人员采用Ⅱ型激酶抑制剂的设计策略，通过构效关系研究和结构优化，发现了一种吡咯并嘧啶类的新型CSF1R抑制剂IHMT-CSF1R-833。该化合物对CSF1R激酶具有高抑制活性，并且取得了对同家族其它亚型激酶的选择性（38~583倍），同时在激酶组中也表现出良好的选择性。体外实验研究表明，IHMT-CSF1R-833能够抑制CSF1R下游信号通路的磷酸化，并且可以剂量依赖性地促进M2型巨噬细胞向M1型巨噬细胞转变。此外，IHMT-CSF1R-833表现出良好的药代动力学性质。体内药效研究显示，在M-NFS-60细胞构建的小鼠移植瘤模型中，IHMT-CSF1R-833能够有效抑制肿瘤生长。这项研究为针对CSF1R的靶向药物研发提供了新的先导化合物。（来源：中国科学院合肥肿瘤医院）

## 三阴性乳腺癌精准治疗新方向

腔面雄激素受体型（LAR）亚型乳腺癌，对现有的精准治疗策略不太敏感。复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科邵志敏、江一舟教授领衔团队发布的一项研究显示，“铁死亡”在LAR型三阴性乳腺癌中表现更为活跃，以“谷胱甘肽过氧化物酶4”（GPX4）为核心的谷胱甘肽代谢在LAR型三阴性乳腺癌的“铁死亡”调控中具有重要地位。

团队进一步探索发现，GPX4抑制剂不仅可通过促进“铁死亡”抑制肿瘤，还可重塑肿瘤免疫微环境，其与免疫治疗联用，可进一步激活肿瘤微环境中的T细胞，双药疗效显著高于单药治疗。这意味着，GPX4抑制剂联合免疫治疗可能成为LAR型三阴性乳腺癌的潜在新治疗策略。相关研究成果于10月17日在线发表于期刊*Cell Metabolism*。

研究发现，“铁死亡”相关的细胞代谢通路和代谢物均在LAR型三阴性乳腺癌中高度活跃，提示其可能是对“铁死亡”最敏感的亚型；另外，以GPX4为核心的谷胱甘肽代谢在LAR亚型中显著上调，是该亚型肿瘤最主要的逃避“铁死亡”的途径。（来源：中国新闻网）

## 东南大学开发基于纳米的自体肿瘤细胞疫苗策略

2022年11月1日，东南大学吴富根教授团队在*Nature Communications*上发表了一篇题为“*In situ generation of micrometer-sized tumor cell-derived vesicles as autologous cancer vaccines for boosting systemic immune responses*”的研究论文，为肿瘤相关抗原囊泡的制备和个性化癌症疫苗的开发提供了一个总体策略，有望增强全身免疫应答。

在这项工作中，研究人员制作了一系列纳米炸弹（NBs），包括负载阿霉素（DOX）和酪氨酸激酶抑制剂（TKI）和透明质酸（HA，用于肿瘤靶向）包被的树状聚合物（称为HDDT NBs）。研究发现，在HDDT NBs处理癌细胞后，几乎所有的细胞（10~30 μm）都转变为均匀的微米大小的囊泡（1.6~3.2 μm），细胞到囊泡的转化效率高达100%，即所有癌细胞都可以有效地转化为HDDT诱导的微米大小的囊泡（HMVs）。

虽然有研究已报道过几种产生细胞源性囊泡的策略，但其中大多数都需要复杂而严格的物理刺激条件（如挤压、光照射、超声、热冲击和冻融），这使得在原位温和地产生癌细胞源性囊泡十分困难。而这项基于HDDT NB的囊泡生产策略，诱导癌细胞死亡并实现癌细胞衍生囊泡的原位大量生产，不需要外部刺激，避免了非原位疫苗所需的严格储存条件。进一步研究发现，在对小鼠全身给药后，HDDT NBs可以在肿瘤区域主动聚集，抑制不同肿瘤模型中的肿瘤生长，大量诱导免疫原性细胞死亡（ICD）并原位产生HMVs。如此，将肿瘤组织转化为抗原库，单独或联合ICB治疗引起肿瘤内和全身免疫反应，建立强大的免疫记忆效应，有效地保护了治愈的小鼠免受肿瘤再激发。（来源：转化医学网）

## 肿瘤-睾丸基因能够造成持久的染色体不稳定现象

中国科学院广州生物医药与健康研究院Alexander Strunnikov团队研究发现肿瘤-睾丸（Cancer-Testis, CT）基因能够造成持久的染色体不稳定现象。相关研究以文题为“*Ectopic expression of meiotic cohesin generates chromosome instability in cancer cell line*”在线发表于《美国科学院院刊》（*PNAS*）。

CT蛋白的表达实际上是一个很容易被忽视的表观遗传现象。在癌症中被激活的减数分裂相关基因也可能与肿瘤发生时的染色体不稳定性有关。在有丝分裂和减数分裂过程中染色体分离所必需的cohesin复合物蛋白中，生殖细胞的cohesin（mei-cohesin）蛋白亚基SMC1B、STAG3、REC8和RAD21L也在一些癌症中表达。为了阐明这些蛋白在癌症基因组不稳定性中的潜在作用，研究人员采用了两种方法，一是在正常灵长类动物睾丸组织中进行表观基因组学研究；二是比较分析人类癌细胞和异位表达减数分裂cohesin蛋白复合物后的永生化细胞的差异。

对食蟹猕猴睾丸组织进行ChIP-on-ChIP-seq实验，发现mei-cohesin亚基与生殖系染色体的结合存在重叠模式。它们在很大程度上与BORIS/CTCF结合的位点相同，而不是体细胞cohesin相关的CTCF位点。在人体细胞系中重构两种mei-cohesin复合物表明，它们能够稳定结合染色体全基因组并影响体细胞基因的表达。虽然REC8复合物的异位诱导表达对细胞的有丝分裂影响有限，但RAD21L复合物的表达则导致了大量的染色体重组（这使人联想到减数分裂前期的轴向元件组装），从而导致DNA损伤、有丝分裂延迟、错误分离及多倍体现象。此外，大部分表达RAD21Lcohesin的细胞在长时间的阻滞期间依然能够保持高活力，并且在去掉诱导剂后仍然恢复增殖且伴随有大量的染色体突变。

该项研究为RAD21L1在肿瘤中的表达不足提供了合理的解释。同时也证明了CT基因可能是体细胞和癌前细胞中染色体不稳定和非多倍体现象的主要诱导因素。（来源：中国科学报）

## 新技术可快速检测癌症患者感染病原体

由中科院合肥研究院健康所谷红仓三代纳米孔测序团队与合肥肿瘤医院王宏志团队、医学病理中心邓庆梅团队合作开发纳米孔测序技术，可用于癌症患者感染病原体的快速检测。该成果在线发表于期刊*Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*。旨在评估纳米孔扩增测序技术在识别免疫功能低下的癌症患者微生物感染方面的性能。

这项前瞻性研究招募了56名疑似感染的免疫功能低下的癌症患者，采集其痰液、血液等样本，通过纳米孔扩增测序技术检测潜在微生物病原体。与传统培养方法相比，纳米孔测序能够更敏感的检测肿瘤伴随细菌感染，苛养菌感染和合并感染，平均周转时间缩短约17.5小时。

该研究表明，纳米孔扩增测序作为一种快速而精确的方法，可以用于疑似感染的免疫功能低下的癌症患者的病原体检测，这种新颖且高灵敏度的方法将通过促进感染的及时诊断和精确的抗感染治疗来改善免疫功能低下的癌症患者的预后。（来源：中国新闻网）