

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第12期 总第60期 2021年12月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 2

临床动态

- 1、Cell：新研究表明新冠病毒并不感染人类嗅球神经元，但能感染嗅觉上皮的支柱细胞..... 10
- 2、NAT MED：揭秘地塞米松治疗重症新冠肺炎患者的作用机制！..... 12
- 3、造血干细胞最新研究进展..... 14
- 4、胃癌食管癌一线免疫治疗！BMS/小野制药 Opdivo(欧狄沃)在日本获批：联合化疗显著改善生存!..... 24
- 5、Mol Pharmaceutics：放射性金属和放射性卤素组合或有望作为治疗癌症的新型潜在组合性疗法..... 25
- 6、eLife：为何胰腺癌如此具有侵袭性？科学家给出解释！..... 27
- 7、Cancer Cell：抗组胺药通过增强 T 细胞激活来改善免疫治疗反应..... 29
- 8、中国科学家在 CNS 上发表的重要研究成果！【2021 年 4-11 月】..... 32

科研动态

图文摘要与信息图设计之异同..... 43

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2021年12月版)

尊敬的各位老师：

图书馆从最新出版的中文期刊中筛选出了《最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位临床老师参考使用。

序号	篇 名	杂 志 名 称	年.卷(期):页码
1	眼眶和颅脑磁共振成像促进视网膜母细胞瘤精准诊疗——视网膜母细胞瘤影像检查与诊断专家共识解读	磁共振成像	2021.12(11):74
2	国际胰腺外科研究组(ISGPS)《胰十二指肠切除术后胰腺残端消化道吻合重建共识》解读	肝胆胰外科杂志	2021.33(10):577
3	儿童流行性感冒中西医结合防治专家共识	国际儿科学杂志	2021.48(10):651
4	针对气道黏液高分泌的呼吸康复治疗中国专家共识	国际呼吸杂志	2021.41(22):1686
5	《2021年美国肝病学会实践指导:腹水和肝肾综合症的诊断、评估和管理》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(11):2548
6	《欧洲肝病学会临床实践指南:评估肝脏疾病严重程度及预后的无创检测(2021年更新)》	临床肝胆病杂志	2021.37(11):2550
7	《2021年亚太肝病学会共识指导:布-加综合征》摘译	临床肝胆病杂志	2021.37(11):2555

8	《肺癌脑转移中国治疗指南(2021年版)》更新解读	临床内科杂志	2021.38(10):710
9	胃肠间质瘤基因检测与临床应用的中国专家共识(2021版)	临床肿瘤学杂志	2021.26(10):920
10	世界卫生组织“预防乙型肝炎病毒母婴传播：妊娠期抗病毒防治指南(2020年)”要点解读	实用妇产科杂志	2021.37(10):744
11	中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)	中国癌症	2021.31(10):954
12	儿童鼻出血诊断与治疗——临床实践指南(2021年)	中国实用儿科杂志	2021.36(10):721
13	尿素循环障碍的三级防控专家共识	中国实用儿科杂志	2021.36(10):725
14	PARP抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021年版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(11):1119
15	子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2021年版)	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(11):1131
16	《2022 NCCN 外阴鳞癌临床实践指南(第1版)》解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(11):1137
17	2021年美国疾病控制和预防中心《性传播感染治疗指南》关于阴道炎症的诊治规范解读	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(11):1141
18	乳腺外科日间手术中国专家共识(2021版)	中国实用外科杂志	2021.41(11):1201
19	2021年 St.Gallen 国际乳腺癌会议早期乳腺癌诊疗专家共识热点问题解析	中国实用外科杂志	2021.41(11):1209

20	2021 版《中华医学会乳腺外科临床实践指南》重点内容解读	中国实用外科杂志	2021.41(11):1257
21	2022 年 V1 版《NCCN 小细胞肺癌临床实践指南》更新解读	中国胸心血管外科临床杂志	2021.28(11):1272
22	骨与软组织肿瘤二代测序中国专家共识（2021 年版）	中国肿瘤临床	2021.30(20):1027
23	"后疫情时代"医院感染管理上海专家共识（第一版，2021 年）	中华传染病杂志	2021.39(11):647
24	中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南	中华儿科杂志	2021.59(12):1009
25	中国儿童戈谢病诊治专家共识（2021）	中华儿科杂志	2021.59(12):1025
26	线粒体信使 RNA 基因变异分类标准解读	中华儿科杂志	2021.59(12):1032
27	咽喉内镜检查专家共识（2021）	中华耳鼻咽喉头颈外科杂志	2021.56(11):1137
28	妊娠期血压管理中国专家共识（2021）	中华妇产科杂志	2021.55(11):737
29	梗阻性子宫阴道发育异常诊治的中国专家共识	中华妇产科杂志	2021.55(11):746
30	血液标志物用于临床肝细胞癌早期筛查的专家共识	中华肝脏病杂志	2021.29(10):942
31	HBV/HCV 相关肝细胞癌抗病毒治疗专家共识（2021 年更新版）	中华肝脏病杂志	2021.29(10):948

32	热射病急诊诊断与治疗专家共识（2021版）	中华急诊医学杂志	2021.30(11):1290
33	拯救脓毒症运动：2021年国际脓毒症和脓毒性休克管理指南	中华急诊医学杂志	2021.30(11):1300
34	危重癌症患者的复苏：比利时/法国学术组织的共识	中华急诊医学杂志	2021.30(11):1305
35	循环肿瘤细胞临床应用与实验室检测专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(11):1008
36	病原体核酸即时检测质量管理要求专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(11):1021
37	欧洲呼吸病学会“慢性血栓栓塞性肺动脉高压专家共识”解读	中华结核和呼吸杂志	2021.44(11):1021
38	推进口腔医学人文教育的专家共识	中华口腔医学杂志	2021.56(11):1054
39	唇腭裂孕前-产前-产后多学科协作诊疗流程专家共识	中华口腔医学杂志	2021.56(11):1059
40	老年人头晕/眩晕诊疗多学科专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(10):1213
41	综合医院谵妄诊治中国专家共识(2021)	中华老年医学杂志	2021.40(10):1226
42	中国加速康复外科临床实践指南(2021)(一)-(五)	中华麻醉学杂志	2021.41(9):1028-1061
43	原发性胆汁性胆管炎的诊断和治疗指南(2021)	中华内科杂志	2021.60(12):1024

44	自身免疫性肝炎诊断和治疗指南（2021）	中华内科杂志	2021.60(12):1038
45	原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南（2021）	中华内科杂志	2021.60(12):1050
46	胆汁淤积性肝病管理指南（2021）	中华内科杂志	2021.60(12):1075
47	影像引导下热消融治疗原发性和转移性肺部肿瘤临床实践指南（2021年版）	中华内科杂志	2021.60(12):1088
48	中国艾滋病诊疗指南（2021年版）	中华内科杂志	2021.60(12):1106
49	自身炎症性疾病诊断规范	中华内科杂志	2021.60(12):1129
50	决奈达隆临床应用的中国专家建议	中华内科杂志	2021.60(12):1139
51	基于临床的肥胖症多学科诊疗共识(2021年版)	中华内分泌代谢杂志	2021.37(11):959
52	皮炎湿疹类疾病规范化诊断术语专家共识	中华皮肤科杂志	2021.54(11):937
53	中国儿童银屑病生物治疗专家共识(2021)	中华皮肤科杂志	2021.54(11):943
54	儿童常见呼吸道病原免疫预防专家共识	中华实用儿科临床杂志	2021.36(22):1681
55	美国物理治疗学会发育性协调障碍的物理治疗管理循证实践指南(2020版)解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(22):1710

56	青少年精神疾病的跨诊断临床分期：国际专家共识(2020 版)解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(22):1716
57	《中国儿童肺炎链球菌性疾病诊断、治疗和预防专家共识》解读	中华实用儿科临床杂志	2021.36(21):1601
58	糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021 年版)	中华糖尿病杂志	2021.13(11):1026
59	2021 年诺贝尔生理学或医学奖：从辣椒素受体 TRPV1 的温痛感知到糖脂代谢调控	中华糖尿病杂志	2021.13(11):1013
60	臭氧大自血疗法护理实践中国专家共识(2021 版)	中华疼痛学杂志	2021.17(5):453
61	中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021 版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(11):937
62	保留左结肠动脉的直肠癌根治术中国专家共识(2021 版)	中华胃肠外科杂志	2021.24(11):950
63	中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021 版)要点解读	中华胃肠外科杂志	2021.24(11):956
64	中国结直肠肿瘤综合预防共识意见(2021 年, 上海)	中华消化杂志	2021.41(11):726
65	新生儿巨细胞病毒感染管理专家共识	中华新生儿科杂志	2021.36(6):1
66	急性主动脉夹层合并冠心病的诊断与治疗策略中国专家共识	中华心血管病杂志	2021.49(11):1074
67	主动脉术式中国专家共识——升主动脉-腹主动脉转流术	中华胸心血管外科杂志	2021.37(11):641

68	获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版)	中华血液学杂志	2021.42(10):793
69	早产儿视网膜病变玻璃体腔注射抗血管内 皮生长因子药物治疗的专家共识	中华眼底病杂志	2021.37(11):836
70	中国先天性鼻泪管阻塞诊疗专家共识 (2021 年)	中华眼科杂志	2021.57(11):814
71	中国眼内异物伤诊疗专家共识 (2021 年)	中华眼科杂志	2021.57(11):819
72	大面积脑梗死外科治疗指南	中华医学杂志	2021.101(45):3700
73	中国数字化记忆门诊临床应用专家共识 (2021)	中华医学杂志	2021.101(45):3712
74	富血小板血浆在慢性肌肉骨骼疼痛疾病中 的应用专家共识	中华医学杂志	2021.101(43):3528
75	立体定向颅内病变活检术中国专家共识 2021 版	中华医学杂志	2021.101(43):3534
76	中国心力衰竭患者高钾血症管理专家共识	中华医学杂志	2021.101(42):3451
77	骨质疏松性椎体压缩骨折诊治专家共识 (2021 版)	中华医学杂志	2021.101(41):3371
78	大规模多场景移动实验室新型冠状病毒核 酸应急检测专家共识	中华医学杂志	2021.101(40):3271
79	儿童膀胱过度活动症诊断和治疗中国专家 共识	中华医学杂志	2021.101(40):3278

80	中国流感疫苗预防接种技术指南（2021—2022）	中华医学杂志	2021.101(40):3287
81	放射性皮炎诊疗专家共识	中华医学美学美容杂志	2021.27(5):353
82	设计和开展随机实施试验：研究者指南	英国医学杂志中文版	2021.24(11):646
83	人工智能干预的临床试验方案报告指南：SPIRIT-AI 扩展版	英国医学杂志中文版	2021.24(11):656

临床动态

1、Cell: 新研究表明新冠病毒并不感染人类嗅球神经元, 但能感染嗅觉上皮的支柱细胞

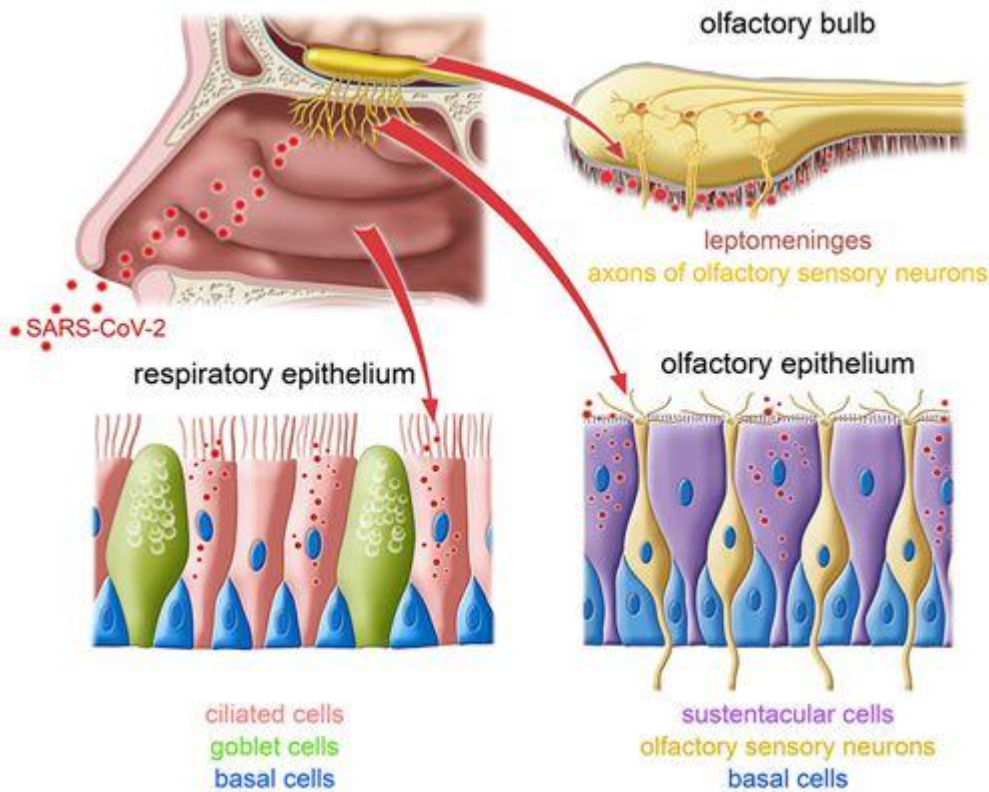
在一项新的研究中, 来自德国马克斯-普朗克神经遗传学研究室和比利时鲁汶大学等研究机构的研究人员报告说, SARS-CoV-2 似乎没有感染 COVID-19 患者的嗅觉上皮的嗅觉神经元。此外, 他们未能找到这种病毒感染嗅球神经元的证据。相反, 支柱细胞(sustentacular cell)是它在嗅觉上皮的主要靶细胞类型。

如今人们普遍知道, COVID-19 与嗅觉的短暂或长期丧失有关, 但其机制仍然不清楚。一个尚未解决的问题是嗅觉神经是否能够为 SARS-CoV-2 提供进入大脑的途径。在一项新的研究中, 来自德国马克斯-普朗克神经遗传学研究室和比利时鲁汶大学等研究机构的研究人员报告说, SARS-CoV-2 似乎没有感染 COVID-19 患者的嗅觉上皮的嗅觉神经元。此外, 他们未能找到这种病毒感染嗅球神经元的证据。相反, 支柱细胞(sustentacular cell)是它在嗅觉上皮的主要靶细胞类型。鉴于 SARS-CoV2 放过了嗅感觉神经元(olfactory sensory neuron)和嗅球神经元, 它似乎不是一种嗜神经病毒。相关研究结果发表在 2021 年 11 月 24 日的 Cell 期刊上, 论文标题为“Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb”。

为了感染宿主细胞, SARS-CoV-2 必须与细胞膜上的受体结合, 而它的典型进入受体是 ACE2。早期的研究已表明, ACE2 是由人类嗅觉上皮的支柱细胞表达的, 但不是由嗅感觉神经元表达的。嗅感觉神经元是由吸入空气中的气味剂刺激的神经细胞, 可将电信号传递给嗅球。目前还没有关于人类嗅觉上皮细胞的功能的文献。在实验室动物中的研究表明, 支柱细胞为嗅感觉神经元提供各种支持性功能, 包括结构支持和代谢支持。这两种类型的细胞在人的一生中不断地从嗅觉上皮的干细胞中再生出来。

由于嗅觉粘膜隐藏在鼻腔深处, 在 COVID-19 患者身上采集这种组织样本并不是一种实用的选择。因此, 这些作者开发了一种新的方案, 从已故的 COVID-19 患者身上采集组织样本。对照组织样本取自死于其他原因且在死亡时未感染 SARS-CoV-2 的患者。这种工作流程开始于耳鼻喉科医生通知重症监护室或病房中的 COVID-19 患者的死亡。他们使用内窥镜, 从呼吸道和嗅觉粘膜以及两个嗅球收集组织样本。他们能够在患者死亡后的 60 至 90 分钟内完成这方面的工作。论文共同通讯作者、鲁汶大学耳鼻喉科医生 Laura Van Gerven 说, “由于死后间隔时间短, 所采集的组织样本处于天然状态, 可用于分子生物学研究。”使用 RNAscope 进行分析

这些作者使用专门设计的探针对这些组织样本的切片进行染色，并在共聚焦显微镜下对其进行分析。这种超灵敏的分析方法---称为 RNAscope---使得在单细胞内可视化观察 SARS-CoV-2 的多种类型的 RNA 分子成为可能。他们能够通过同时用不同的颜色观察多种细胞类型所特有的 RNA 分子，并结合使用抗体的经典细胞染色方法，将受感染的细胞分配到特定的细胞类型。论文共同通讯作者、马克斯-普朗克神经遗传学研究室主任 Peter Mombaerts 说，“我们的结果表明，SARS-CoV-2 感染了 COVID-19 患者嗅觉上皮的支柱细胞，并在这些细胞中进行了强有力的复制。”



通过使用 NanoString 技术公司 (NanoString Technologies Inc.) 的 Digital Spatial Profiler 进行的一种新的全转录组分析方法，对 COVID-19 患者的嗅觉粘膜切片的分析显示，SARS-CoV-2 对嗅觉上皮的支柱细胞的感染并不改变附近嗅感觉神经元中嗅觉受体基因的表达。

柔脑膜 (leptomeninges) 中的病毒 RNA

在嗅球神经元中也不能检测到病毒 RNA。有趣的是，在三分之一的病例中，这些作者在嗅球周围的柔脑膜中检测到了病毒 RNA。在这些解剖位置，病毒 RNA 可能不存在于被病毒感染的细胞中，而可能来自于可能通过搭上嗅觉神经的便车或通过血流进入脑膜的病毒颗粒。另外，柔脑膜中的病毒 RNA 可能只是代表漂浮在血液中的病毒 RNA 分子，而不是被包装在病毒颗粒中。

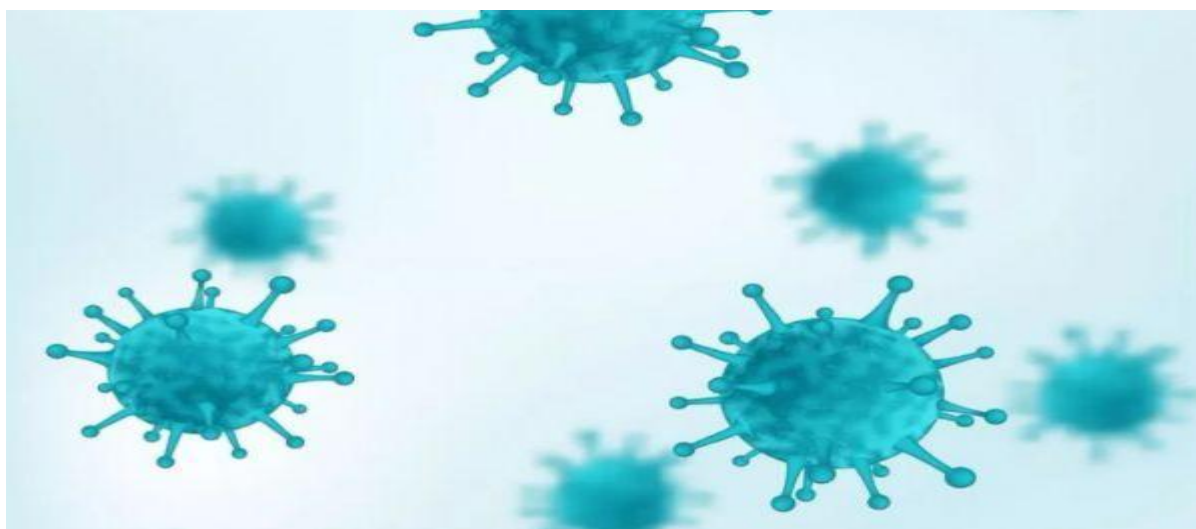
因此，这些结果并不支持以前关于 SARS-CoV-2 能感染人类神经细胞的说法。换句话说，SARS-CoV-2 似乎并不是一种嗜神经病毒。这些作者推测，COVID-19 患者中的短暂性嗅觉功能障碍是由支柱细胞对嗅感觉神经元的支持不足引发的。因此，该病毒会间接影响嗅感觉神经元，但不会直接感染它们。支柱细胞感染的病理后果可能因患者而异。他们推测，由于支柱细胞位于鼻粘膜表面，免疫系统可能无法为这些细胞提供充分保护使它们免于感染。他们进一步推测，一些接种疫苗的人或康复的患者在接触 SARS-CoV-2 后可能仍然会失去嗅觉。（生物谷 Bioon.com）

原文出处: Mona Khan et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.10.027.

2、NAT MED: 揭秘地塞米松治疗重症新冠肺炎患者的作用机制!

近段时间，Sarthak Sinha 教授及其团队针对地塞米松对新冠患者的作用机制展开了研究，以探索出针对危重新冠患者的新疗法。

2021 年 11 月 29 号 讯/生物谷 BIOON/尽管先天免疫细胞对宿主防御至关重要，但它也是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的病理驱动因子。与其他呼吸道病原体引起的急性呼吸窘迫综合征相比，2019 冠状病毒(COVID-19)急性呼吸窘迫综合征期间的免疫动力学尚不清楚。此外，地塞米松在 COVID-19 重症期间的有益作用机制仍不清楚。



近段时间，Sarthak Sinha 教授及其团队针对地塞米松对新冠患者的作用机制展开了研究，以探索出针对危重新冠患者的新疗法。

53,440 > Nat Med. 2021 Nov 15. doi: 10.1038/s41591-021-01576-3. Online ahead of print.

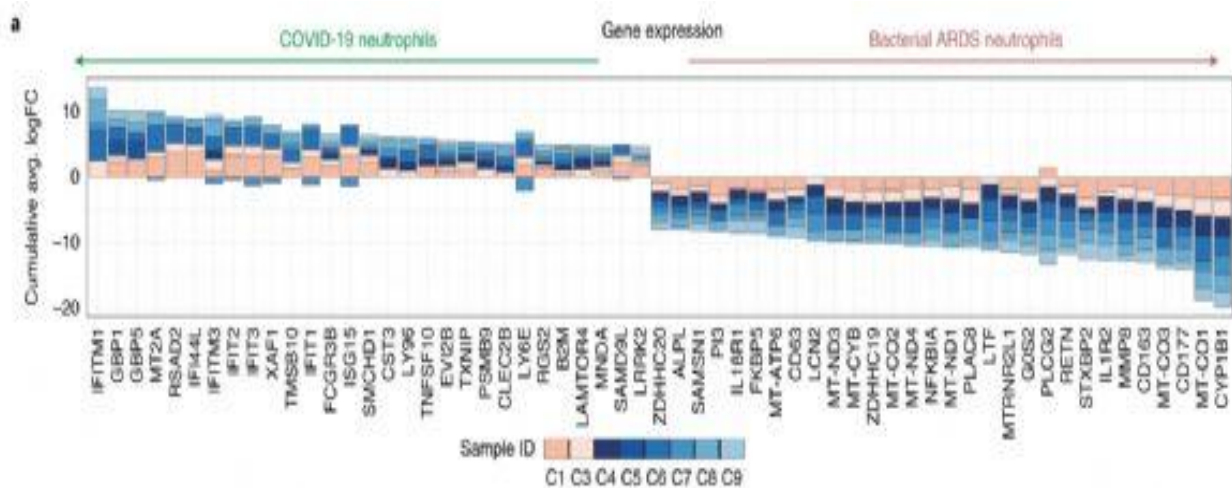
Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19

Sarthak Sinha¹, Nicole L Rosin², Rohit Arora¹, Elodie Labit¹, Arzina Jaffer¹, Leslie Cao¹, Raquel Farias^{3,4}, Angela P Nguyen^{3,4}, Luiz G N de Almeida^{5,6}, Antoine Dufour^{5,6}, Amy Bromley⁷, Braedon McDonald^{3,4}, Mark R Gillrie^{3,8,9}, Marvin J Fritzier^{3,9}, Bryan G Yipp^{10,11}, Jeff Biernaskie^{12,13,14,15}

Affiliations + expand

PMID: 34782790 DOI: 10.1038/s41591-021-01576-3

本研究总共招募了 6 例细菌性 ARDS，8 个未应用地塞米松治疗的新冠肺炎患者和 6 个应用地塞米松的新冠肺炎患者在样本采集时，所有纳入的 COVID-19 阳性患者的血液、尿液和痰中并发细菌感染培养均为阴性。虽然细菌性 ARDS 患者接受了适当的抗生素治疗，但没有人接受免疫抑制或类固醇治疗。所有细菌性 ARDS 患者均有革兰氏阳性球菌引起的肺部感染(4 株金黄色葡萄球菌和 2 株肺炎球菌)。



COVID-19 患者中性粒细胞 DEGs 上调

该研究发现，与细菌性 ARDS 相比，COVID-19 与以干扰素(IFN)和前列腺素信号转导为特征的中性粒细胞相关。重症 COVID-19 期间地塞米松可以影响循环中性粒细胞，改变中性粒细胞干扰素状态，下调干扰素刺激基因并激活 IL-1R2+中性粒细胞。地塞米松还使免疫抑制的未成熟中性粒细胞增多了，并通过将中性粒细胞从信息接收器转变为信息提供者，重塑了细胞间的相互作用。SARS-CoV-2 特异性病毒蛋白的血浆蛋白质组学在所有 COVID-19 患者血清中检测到一种或多种病毒蛋白。男性患者有较高比例的 IFN 活跃中性粒细胞和优先类固醇诱导的未成熟中性粒细胞扩增，可能会影响预后。单细胞图谱定义了

COVID-19 丰富的中性粒细胞状态和地塞米松作用的分子机制，以开发针对严重 COVID-19 的靶向免疫疗法。

原文出处：Sinha S, Rosin NL, et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. *Nat Med.* 2021 Nov 15. doi: 10.1038/s41591-021-01576-3. Epub ahead of print. PMID: 34782790.

3、造血干细胞最新研究进展

造血干细胞 (hemapoietic stem cell, HSC) 是存在于造血组织中的一群原始造血细胞，它不是组织固定细胞，可存在于造血组织及血液中。造血干细胞在人胚胎 2 周时可出现于卵黄囊，妊娠 5 个月后，骨髓开始造血，出生后骨髓成为干细胞的主要来源。在造血组织中，所占比例甚少。现代医学中，造血干细胞在骨髓移植和疾病治疗方面有重要作用。

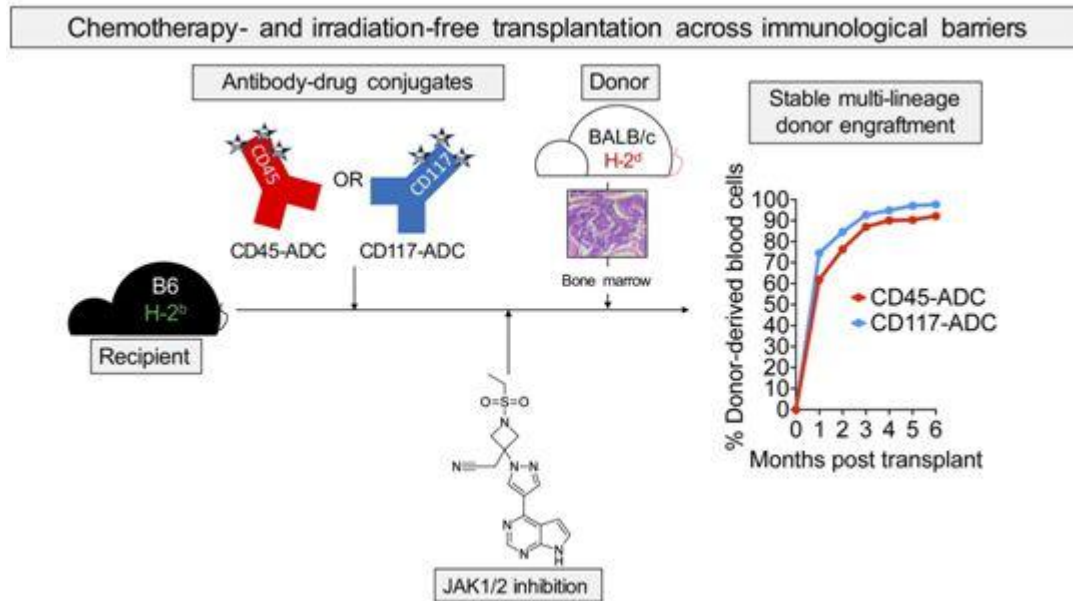
1988 年法国的 Gluckman 教授在国际上率先成功采用脐血造血干细胞移植，救治了一名贫血患儿，标志着脐带血造血干细胞移植时代的开启。全球现每年约进行 6 万例骨髓移植术，其中使用自体 and 同种异体造血干细胞完成骨髓移植术的患者人数分别为近 3.5 万和 2.5 万例。

造血干细胞的来源主要包括骨髓、外周血和脐带血。如今，“骨髓移植”已渐渐被“外周血造血干细胞移植”代替。也就是说，现在捐赠骨髓已不再抽取骨髓，而只是“献血”了。脐带血是胎儿娩出断脐后残留在脐带和胎盘中的血液，富含造血干细胞，可用于治疗急、慢性白血病和某些恶性肿瘤等多种重大疾病。

基于此，小编针对近年来造血干细胞研究取得的进展进行一番梳理，以飨读者。

1) .JCI: 新方法有望实现更安全的造血干细胞移植 doi:10.1172/JCI145501

对于难以治疗的白血病、淋巴瘤和其他血癌，造血干细胞移植是治疗的黄金标准。该方法涉及用供者的造血干细胞替换患者自身的造血干细胞，并在此过程中根除患者血液、淋巴结和骨髓中的癌细胞。但是许多患有这类致命血癌的患者太脆弱了，无法接受造血干细胞移植。这是因为患者自身的造血干细胞首先必须被高强度化疗所摧毁，有时还必须在给供者注入造血干细胞之前进行全身放疗。这种所谓的调理疗法 (conditioning regimen) 为即将注入的供者造血干细胞提供了空间，有助于清除残留在体内的癌细胞，并耗尽患者自身的免疫系统，使其无法攻击供者的造血干细胞。然而，这种调理疗法引起的毒性作用和免疫系统抑制，使患者处于感染、器官损伤和其他威胁生命的副作用的高风险中。



图片来自 Journal of Clinical Investigation, 2021, doi:10.1172/JCI145501。

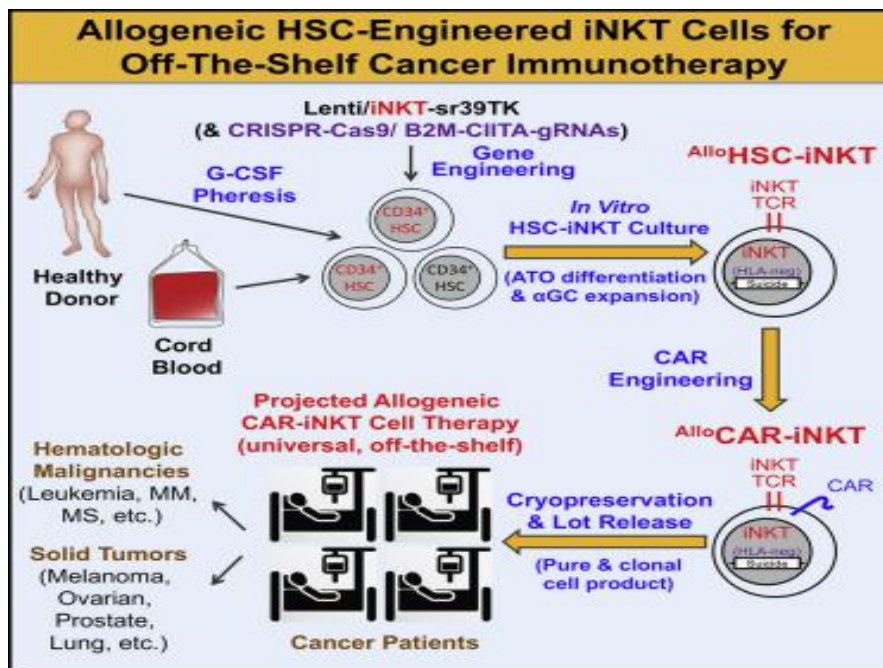
如今，在一项新的研究中，来自美国华盛顿大学圣路易斯医学院的研究人员通过研究小鼠，开发出一种不需要放疗或化疗的造血干细胞移植方法。该策略采取了免疫治疗方法，将有针对性地消除骨髓中的造血干细胞与免疫调节药物相结合，从而阻止免疫系统排斥新注入的供者造血干细胞。通过这种新技术，小鼠成功接受了来自无亲缘关系小鼠供者的造血干细胞移植，没有出现危险的低血细胞计数，而传统治疗方案经常出现这一点。这些数据还表明，这种造血干细胞移植可以有效对抗白血病。相关研究结果近期发表在 Journal of Clinical Investigation 期刊上，论文标题为“Antibody-drug conjugates plus Janus kinase inhibitors enable MHC-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation”。

为了阻止受者的免疫系统随后排斥供者的造血干细胞，这些作者使用称为 Janus 激酶（JAK）抑制剂的免疫抑制化合物治疗小鼠。在这项研究中，他们主要使用巴瑞替尼（baricitinib），它被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于治疗类风湿性关节炎。他们发现巴瑞替尼能阻止受者的免疫细胞---包括 T 细胞和自然杀伤细胞---攻击供者的造血干细胞。

2). Cell 子刊：新研究在开发利用现成的 HSC-iNKT 细胞疗法治疗癌症方面取得重大进展 doi:10.1016/j.xcrm.2021.100449

如今，在一项新的研究中，来自美国加州大学洛杉矶分校的研究人员在开发一种“现成的”癌症免疫疗法方面迈出了关键的一步，这种癌症免疫疗法使用罕见但强大的免疫细胞，有可能大量生产、长期储存并安全地用于治疗各种癌症患者。相关研究结果发表在 2021 年

11月16日的 Cell Reports Medicine 期刊上，论文标题为“Development of allogeneic HSC-engineered iNKT cells for off-the-shelf cancer immunotherapy”。



图片来自 Cell Reports Medicine, 2021, doi:10.1016/j.xcrm.2021.100449。

Yang 团队首先使用基因工程对造血干细胞进行编程，使之更有可能产生 iNKT 细胞，由此产生的 iNKT 细胞被称为 HSC-iNKT。接下来，这些经过基因改造的造血干细胞被放置在模拟胸腺环境的人工胸腺类器官中，其中胸腺是一种专门的器官，在那里 T 细胞在体内自然成熟。在这种人工胸腺类器官 8 周后，每个造血干细胞平均产生 10 万个 iNKT 细胞。

Yang 和她的合作者随后测试了所产生的 HSC-iNKT 细胞，并比较了它们的抗癌能力与那些称为自然杀伤细胞（NK 细胞）的免疫细胞的抗癌能力。他们发现，在实验室培养皿中，HSC-iNKT 细胞在杀死多种类型的人类肿瘤细胞---包括白血病、黑色素瘤、肺癌、前列腺癌和多发性骨髓瘤细胞---方面明显优于 NK 细胞。

Yang 团队接下来为 HSC-iNKT 细胞配备了一种用于一些免疫疗法中的称为嵌合抗原受体（CAR）的特定分子，从而使之能够识别和杀死特定类型的癌症。在这种情况下，他们在 HSC-iNKT 细胞中加入了靶向在多发性骨髓瘤细胞表面上发现的一种蛋白的 CAR，然后测试了这些细胞对抗移植到小鼠体内的人类多发性骨髓瘤肿瘤的能力。这些配备了 CAR 的 HSC-iNKT 细胞消除了多发性骨髓瘤，而且接受这种治疗的小鼠在一生中都没有肿瘤，也没有出现移植物抗宿主病等并发症的迹象。

3). JCO: 新研究有望扩大为血癌患者提供造血干细胞移植的供者范围

doi:10.1200/JCO.21.02286

长期以来，癌症医生对利用来自患有有一种称为克隆性造血（clonal hematopoiesis, CH）的无症状血液病的供者的造血干细胞进行移植是否让受者面临后续健康问题的风险产生分歧。这种担忧甚至促使一些移植中心排除这些人作为供者。

在一项新的研究中，来自美国丹娜-法伯癌症研究所的研究人员发现，在大多数情况下，这种移植是安全和有效的。令他们惊讶的是，他们还发现，如果移植的造血干细胞带有特定的基因突变，受者的复发风险往往比供者没有 CH 的情形时要低。这一发现可能能够扩大潜在受者的范围。相关研究结果于 2021 年 11 月 18 日在线发表在 Journal of Clinical Oncology 期刊上，论文标题为“Donor Clonal Hematopoiesis and Recipient Outcomes After Transplantation”。

论文通讯作者、丹娜-法伯癌症研究所的 R.Coleman Lindsley 博士说，“对于大多数高危血液[血液相关]恶性肿瘤患者来说，供者造血干细胞移植是唯一有可能治愈疾病的治疗方法。如果供者年龄在 45 岁以下，患者往往会表现得更好一些，但如果没有年轻的供者，最好的选择方案可能是选择存在密切亲缘关系的年老兄弟姐妹或亲属作为供者。有强有力的证据表明，CH 可以从供者传给受者，但对于这可能对受者产生的影响却知之甚少。在这项新的研究中，我们试图评估这种影响。”

这些作者从来自 1727 名 40 岁及以上的供者的造血干细胞样本开始研究。在每个样本中，他们分析了 46 个基因的突变，这些突变通常在 CH 中发现。他们发现，388 名供者---整个供者群体的 22.5%---存在 CH。最常见的突变发生于基因 DNMT3A（存在于 14.6%的供者）和 TET2（存在于 5%的供者）。

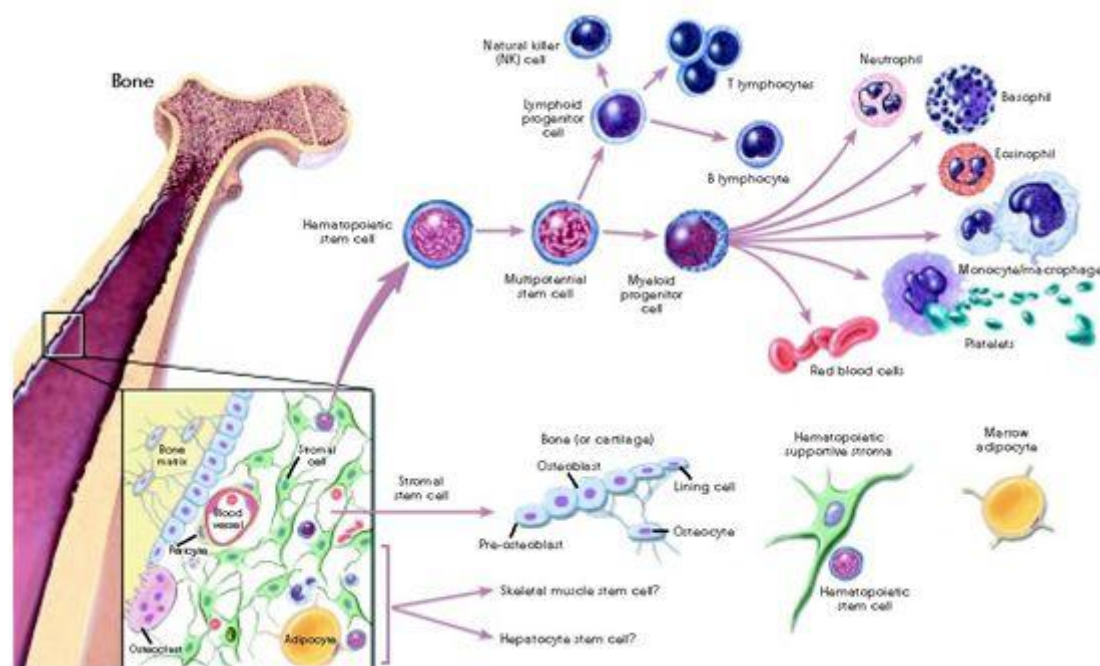
这些作者随后评估了这些供者中 102 人的基因突变是否仍能在移植三个月后和移植一年后的受者中发现。Lindsley 说，“我们发现 85%来自供者的 CH 造血干细胞克隆成功定植。出乎意料的是，我们还发现，当至少 1%的移植造血干细胞克隆有 DNMT3A 突变时，患者总体上比接受非 CH 造血干细胞移植的患者存活得更久，这种效果是由于疾病复发的几率较低。”

4). Science: 抑制捣乱的造血干细胞制造抗炎分子，有望从根源上阻止克隆性造血引发的白血病 doi:10.1126/science.aba9304

随着年龄的增长，我们中的许多人获得了突变，导致我们的一些造血干细胞比其他的造血干细胞增殖得更快，形成它们自己独特的群体或“克隆”。这被称为克隆性造血（clonal

hematopoiesis)。在某些情况下，源于单个基因改变或突变的造血干细胞的单个克隆，可以扩展到占一个人的血细胞的 30% 之多。如果这样的“捣乱 (rogue)”克隆获得了更多的突变，它可能导致骨髓增生症（一种罕见的血液疾病），并进而导致白血病。

在一项新的研究中，美国波士顿儿童医院干细胞研究项目主任 Leonard Zon 博士及其团队想知道是否可以将这些捣乱细胞群体扼杀在萌芽状态，防止潜在的致命白血病的发生。如果可以的话，这可能帮助那些随着年龄增长而发生克隆性造血的成年人，以及患有各种血液疾病的儿童，如 Shwachman-Diamond 综合征、GATA2 缺乏症或 RUNX1 家族性血小板疾病，其中克隆性造血可在儿童时期产生。相关研究结果发表在 2021 年 11 月 5 日的 Science 期刊上，论文标题为“Resistance to inflammation underlies enhanced fitness in clonal hematopoiesis”。



造血干细胞分化，图片来自 Wikipedia

在这项新的研究中，Zon 团队使用了一种名为 Zebrafish 的斑马鱼模型，在这种模型中，不同的细胞颜色充当了它们身份的“条形码”。在正常的斑马鱼中，造血干细胞有多种颜色，表明它们的多样性。利用 CRISPR，该团队将人类克隆性造血中发现的不同突变引入胚胎斑马鱼。他们随后观察一种颜色的造血干细胞是否因此而成为主导，若是如此，这表明捣乱的造血干细胞克隆已占据了主导地位。

事实上，某些突变，如基因 *asx11* 的突变，确实导致了一个造血干细胞群体---一种单一颜色的细胞---在斑马鱼中占据主导。这些作者随后进一步研究了不同种类的血细胞会因此

而开启哪些基因。携带导致克隆性造血的突变的成熟白细胞开启了一系列的炎症基因。相反，突变的造血干细胞则开启了抗炎基因，并制造抗炎分子，保护自己免受炎症影响。当他们敲除这些保护性基因之一---nr4a1---时，这种突变的造血干细胞克隆失去了适应优势，变得不那么占据主导地位。

5). Nature: 首次揭示人类胎儿骨髓中的血细胞和免疫细胞如何形成

doi:10.1038/s41586-021-03929-x

在一项新的研究中，来自英国纽卡斯尔大学、剑桥大学、牛津大学和韦尔科姆基金会桑格研究所等研究机构的研究人员对产前人类胎儿骨髓中的血液系统和免疫系统如何发育进行了首次全面分析，发现在短短几周的时间里，许多血细胞和免疫细胞类型产生于发育中的骨髓，包括阻止细菌感染的白细胞。相关研究结果于 2021 年 9 月 29 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Blood and immune development in human fetal bone marrow and Down syndrome”。

在这项新的研究中，这些作者使用单细胞 RNA 技术来分析发育中的骨髓组织样本，以便确定存在的细胞类型以及这些细胞表达的基因。他们观察到血细胞和免疫细胞迅速多样化，成为不同的特化细胞，包括称为中性粒细胞的白细胞用于防止细菌入侵。这种多样化发生在怀孕中期的前 6 到 7 周。与胎儿肝脏相比，发育中的骨髓组织存在大量的 B 细胞类型，这些 B 细胞既需要帮助对抗感染，也需要对疫苗作出有效反应。论文第一作者、纽卡斯尔大学的 Laura Jardine 博士说，“我们第一次能够确定发育中的骨髓中的所有血细胞和免疫细胞。这甚至使我们能够看到以前从未被详细地描述过的基质细胞---免疫细胞发育所处的环境。我们为发育中的骨髓构建出的这种细胞图谱将成为科学家们的一个巨大资源。”

6). Blood: IL-1 介导微生物群诱导的小鼠造血干细胞炎性老化

doi:10.1182/blood.2021011570

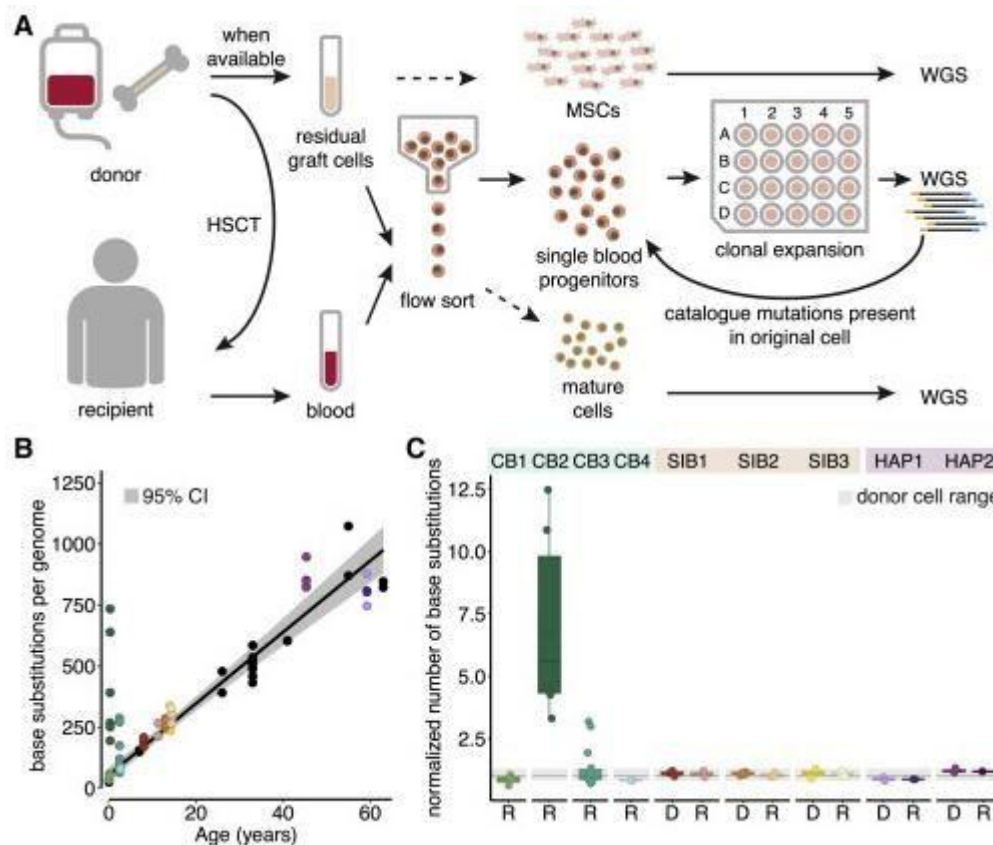
衰老与造血和免疫功能受损有关。这在一定程度上是由于造血干细胞(HSC)群体适应度下降和髓系分化偏强造成的。这种与年龄相关的 HSC 损伤的原因尚不完全清楚。在这里证明，与年轻 SPF 小鼠相比，老龄 SPF 野生型小鼠在稳态骨髓(BM)中产生更多的 IL-1a/b，其中大部分 IL-1a/b 来自髓系 BM 细胞。此外，稳态老化 SPF 野生型小鼠的血液中含有更高水平的微生物相关分子模式(MAMPs)，特别是 TLR4 和 TLR8 配体。造血系统的老化与成熟和未成熟造血细胞水平的功能损害有关。造血干细胞(HSC)老化 3-6 的特征是:自我更新能力降低;b)骨髓偏倚造血干细胞数量增加;c)累积的 DNA 损伤和增殖应激标记;D)细胞凋

亡抗性增强;E)表观遗传和转录改变;F)自噬能力的丧失;g)归巢能力降低,粘附分子表达增加。总体而言,衰老与慢性低度炎症有关,这通常被称为“炎症老化”。

7). Cell Stem Cell: 干细胞移植或并不会导致供体细胞发生 DNA 的改变

doi:10.1016/j.stem.2021.07.012

遗传不稳定性是干细胞在再生医学研究中成功应用的一个主要问题,然而,在人类中应用最多的干细胞疗法—造血干细胞移植疗法(HSCT, hematopoietic stem cell transplantation)的突变后果仍然是一个未知数。近日,一篇发表在国际杂志 Cell Stem Cell 上题为“Antiviral treatment causes a unique mutational signature in cancers of transplantation recipients”的研究报告中,来自荷兰 Princess Maxima 儿童肿瘤医院等机构的科学家们通过研究发现,干细胞移植并不会导致供体细胞中的 DNA 发生变化,本文研究提供了重要的证据来证明干细胞移植的安全性。此外,研究人员还发现,抗病毒药物或会引发 DNA 发生改变;在特殊情况下,该药物甚至能促进癌症的发展,当然这还需要后期进一步的研究来调查这一问题。



在人类机体中与造血干细胞移植相关的突变积累

图片来源: Jurrian K.de Kanter, et al. Cell Stem Cell (2021). DOI:10.1016/j.stem.2021.07.012

研究人员在少数患者机体中发现了一种特殊的突变模式或 DNA 中的“疤痕”，这是其此前并没有观察到的，为了进一步研究这个疤痕，研究人员利用人工智能软件分析了 3000 多名已经发生扩散的癌症患者或血液并患者的相关研究数据。通过这种方式，研究人员又发现了 9 名癌症组织中携带有这种 DNA 疤痕的患者，研究人员注意到，所有患者都接受了药物更昔洛（ganciclovir）的治疗，这种药物能用来治疗机体免疫系统严重衰弱的患者机体的严重病毒感染，比如进行过干细胞移植的患者；有意思的是，研究人员还在患有实体瘤的患者中发现了这种 DNA 疤痕，这些患者在早期进行了肾脏移植以及药物更昔洛韦的治疗。

为了调查药物更昔洛韦是否真的能引发 DNA 发生改变，研究人员将在实验室中培育的血液干细胞暴露于该药物中，结果他们发现了更昔洛韦引起了他们此前所发现的 DNA 疤痕，而且更昔洛韦还能导致引发癌症的基因发生变化。随后研究人员还测试了另一种名为膦甲酸（foscarnet）的抗病毒药物，该药物主要用来治疗干细胞移植后机体的病毒感染，但大多数患者因为肾脏所产生的副作用所以并不能长期耐受，在实验室对细胞的测试过程中，膦甲酸并不会引起此前他们利用更昔洛韦进行研究时所发现的额外的 DNA 改变或 DNA 疤痕的产生。

8). JCI: ADGRG1 对氧化应激下的功能性人造血干细胞有富集作用

doi:10.1172/JCI148329

人类造血干细胞(HSCs)和祖细胞(HPCs)在体外扩增等应激条件下的异质性尚不清楚。本研究发现，体外培养的脐血(CB)CD34+造血干细胞和造血干细胞中 SCID 再生细胞(src)的频率显著降低。转录组分析和代谢谱显示，人造血干细胞和 HPCs 线粒体氧化应激随着茎干性的丧失明显增加。极限稀释分析(LDA)显示，在体外培养过程中，功能性人造血干细胞在线粒体活性氧(mitoROS)水平低的细胞群中富集。

通过对 mitoROS 低细胞群的单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)分析，作者发现，在体外扩增应激下，CD34+CD133+ CB 细胞的粘附 G 蛋白偶联受体 G1 阳性(ADGRG1+)细胞中，功能性造血干细胞大量富集。GSEA 分析显示，CD34+CD133+ ADGRG1+ CB 的 HSC 中富集了 MSI2、MLLT3 等 HSC 特征基因。该研究表明，在体外培养过程中，ADGRG1 对氧化应激下的功能性人造血干细胞有丰富作用，这可以作为造血干细胞扩增激动剂药物筛选的可靠靶点。

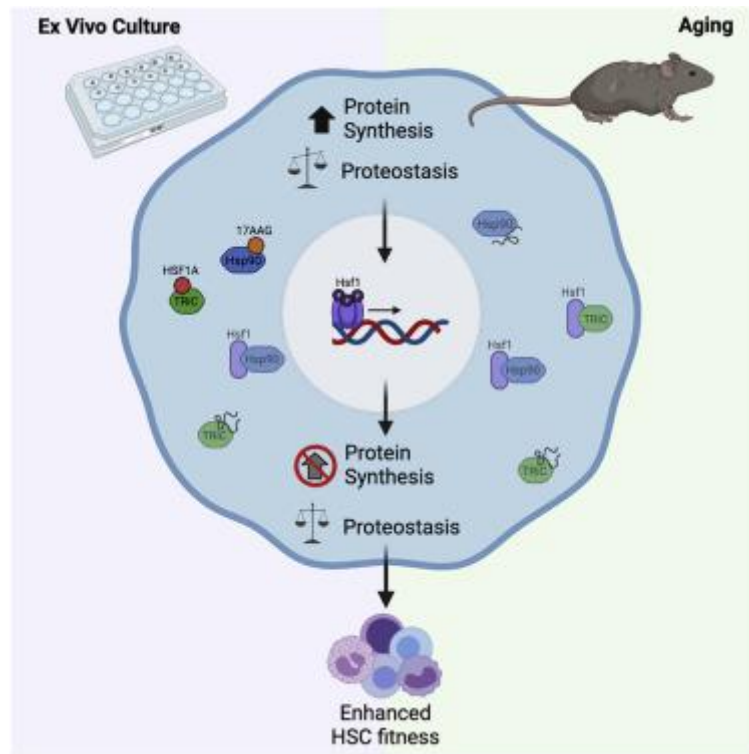
HSC 移植(HSCT)是一种成熟和有效的基于干细胞的治疗方法，用于治疗许多血液学或非血液学疾病。然而，移植时使用有限数量的造血干细胞，如 CB 或基因编辑的造血干细

胞，可能导致造血重建不完全或造血功能衰竭。体外扩增是克服造血干细胞稀缺性限制的一种潜在手段。

9). Cell Stem Cell: 蛋白 HSF1 促进造血干细胞在外培养时保持健康和对抗衰老

doi:10.1016/j.stem.2021.07.009

作为血细胞的前体细胞，造血干细胞（HSC）一直是出了名的难以在培养皿中生长。在一项新的研究中，来自美国加州大学圣地亚哥分校和拉霍亚免疫学研究所的研究人员发现了这个潜在的问题为何产生，并开发出一种方法来让体外培养的造血干细胞保持健康。这些发现对寻求造血干细胞移植的患者来说是个好消息，并可能指出了一种抵御造血干细胞衰老的新方法。相关研究结果于 2021 年 8 月 12 日在线发表在 Cell Stem Cell 期刊上，论文标题为“Hsf1 promotes hematopoietic stem cell fitness and proteostasis in response to ex vivo culture stress and aging”。



图片来自 Cell Stem Cell, 2021, doi:10.1016/j.stem.2021.07.009

在这项新的研究中，论文第一作者、Signer 实验室博士后研究员 Miriama Kruta 博士及其同事们发现在培养皿的外来环境中，造血干细胞开始产生过量的蛋白质，造成极端应激。这种应激状态激活了热休克反应，即一种是由热休克因子 1（HSF1）调节的高度保守的应激减少途径。这些作者确定了两种不同的小分子：Hsp90 抑制剂坦螺旋霉素（tanespimycin，全称 17-N-allylamino-17-demethoxygeldanamycin，缩写 17-AAG）和 HSF1 激活剂（HSF1

activator, HSF1A)，它们都能高度激活 HSF1 基因。通过向体外培养的造血干细胞中添加这两种小分子中的一种，热休克途径的活性增强有助于重新平衡造血干细胞的平衡状态或者稳态。

10). Cell Stem Cell: 揭示造血干细胞休眠新机制

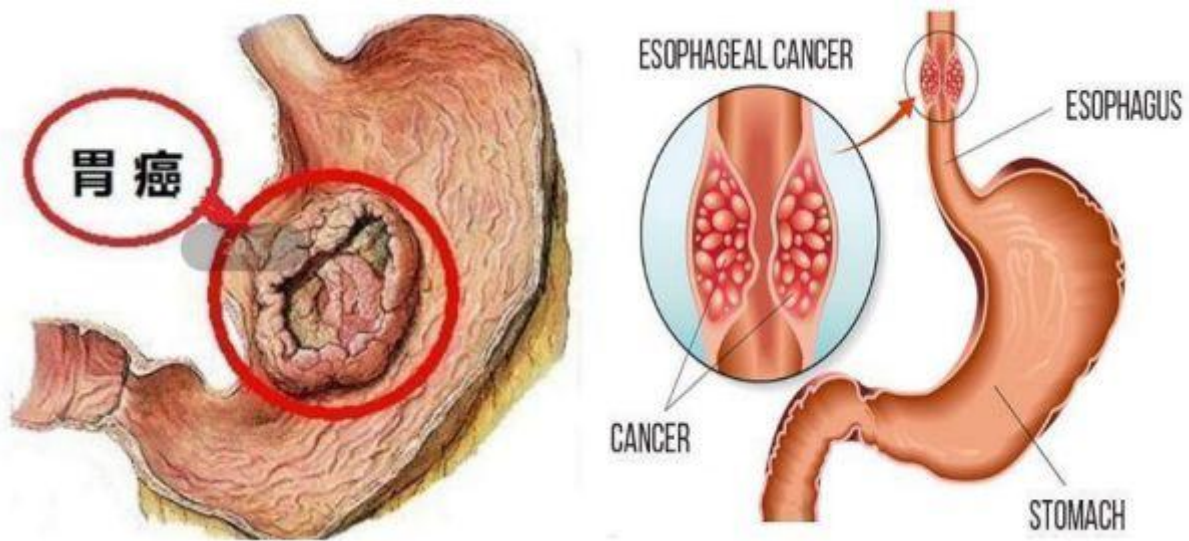
doi:10.1016/j.stem.2021.07.003

在一项新的研究中，来自加拿大玛嘉烈公主癌症中心和多伦多大学的研究人员对休眠的造血干细胞如何被激活有了更广泛的了解，这可能为开发针对一些癌症的治疗方法铺平道路。他们通过对溶酶体进行深入的机理研究取得了这一发现。这项新的研究建立在关于溶酶体的新知识上，显示它们作为关键的信号枢纽，调节长期造血干细胞（long-term hematopoietic stem cell, LT-HSC）。相关研究结果于 2021 年 8 月 2 日在线发表在 Cell Stem Cell 期刊上，论文标题为“TFEB-mediated endolysosomal activity controls human hematopoietic stem cell fate”。论文通讯作者为玛嘉烈公主癌症中心的 John Dick 博士和 Stephanie Xie 博士。论文第一作者为玛嘉烈公主癌症中心的 Laura Garcia-Prat 博士。

这些作者发现，溶酶体受到蛋白 TFEB（transcription factor EB）和 MYC 的二分调节，以平衡激活 LT-HSC 所需的分解代谢和合成代谢过程，并指导其谱系命运 TFEB 介导的内溶酶体途径诱导导致膜受体降解，限制 LT-HSC 的代谢和有丝分裂激活，促进它们的静止和自我更新，并调控它们的红系-髓系细胞定型（erythroid-myeloid commitment）。相反，MYC 参与生物合成过程，同时抑制溶酶体分解代谢，驱动 LT-HSC 激活。这项研究确定了 TFEB 介导的溶酶体活性控制是适当和协调的干细胞命运决定的中心调节中心。

这些作者探究了为什么造血干细胞可以保持多年的休眠状态，以及溶酶体如何在这种深度不活跃的状态下持续充当传感器。他们发现，尽管造血干细胞处于休眠状态，但其内部的溶酶体仍然非常活跃，“剪断和灭活”参与干细胞膜内生长信号传递和营养运输的受体，使其保持沉睡状态。

4、胃癌食管癌一线免疫治疗！BMS/小野制药 Opdivo(欧狄沃)在日本获批：联合化疗显著改善生存！



胃癌-食管癌（图片来源于：medindia.net）

小野制药（Ono Pharma）与百时美施贵宝（BMS）近日宣布，抗 PD-1 疗法 **Opdivo**（欧狄沃，通用名：nivolumab，纳武单抗）在日本获得批准：（1）联合化疗，一线治疗不可切除性晚期或复发性胃癌；（2）辅助治疗食管癌。

该批准基于 2 项临床研究的结果。CheckMate-649（ONO-4538-44）是一项全球性、多中心、随机、开放标签 3 期研究，在先前没有接受过治疗、非 HER2 阳性、不可切除性晚期或复发性胃癌（GC）、胃食管交界癌（GEJC）或食管腺癌（ESA）患者中开展，评估了 Opdivo+化疗、Opdivo+Yervoy、化疗用于一线治疗的疗效和安全性。

CheckMate-649 研究结果显示，在全部随机化患者群体、合并阳性评分（CPS） ≥ 5 分的 PD-L1 阳性患者群体中，与化疗相比，Opdivo+化疗显著延长了总生存期（OS）。此外，在 CPS ≥ 5 分的 PD-L1 阳性患者群体中，与化疗相比，Opdivo+化疗显著延长了无进展生存期（PFS）。该研究中，Opdivo+化疗的安全性与每种药物的已知安全性一致。

ATTRACTION-4（ONO-4538-37）是一项多中心、随机 2/3 期研究，在先前没有接受过治疗、HER-2 阴性、不可切除性晚期或复发性 GC 或 GEJC 患者中开展，评估了 Opdivo+化疗、化疗用于一线治疗的疗效和安全性。

ATTRACTION-4 研究结果显示：与化疗相比，Opdivo+化疗显著延长了 PFS，但在 OS 方面没有显示出统计学意义。该研究中，Opdivo+化疗的安全性与每种药物的已知安全性一致。



Opdivo 是一种程序性死亡-1 (PD-1) 免疫检查点抑制剂,旨在通过阻断 PD-1 及其配体之间的相互作用,独特地利用人体自身免疫系统帮助恢复抗肿瘤免疫应答。Opdivo 于 2014 年 7 月在日本率先获得批准,是全球获批的首款 PD-1 免疫疗法,治疗适应症为黑色素瘤。通过利用人体自身免疫系统对抗癌症,Opdivo 目前已成为多种癌症的重要治疗选择。

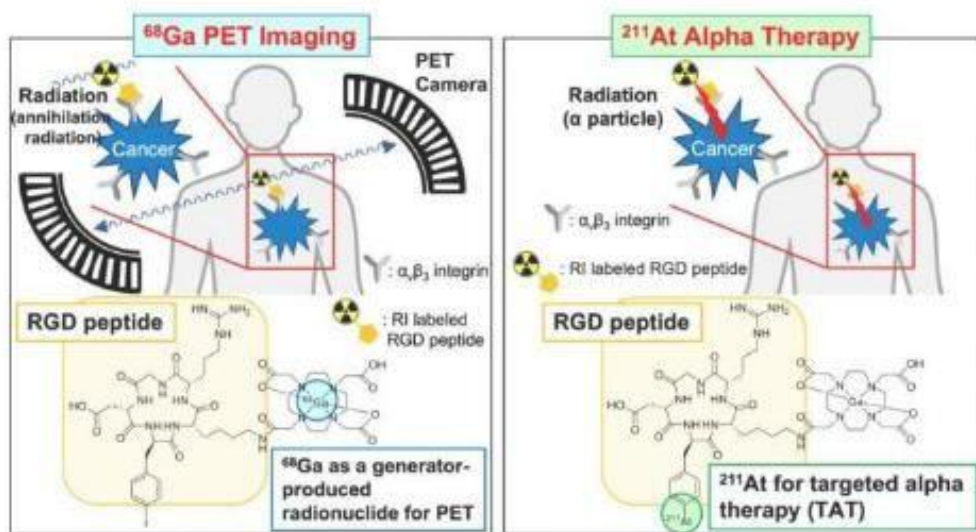
在日本,小野制药于 2014 年 9 月推出 Opdivo 治疗无法切除的黑色素瘤。此后,Opdivo 在日本陆续获批多种癌症适应症。

小野制药是 Opdivo 的最初研发者,该公司于 2011 年与百时美施贵宝达成合作,授权百时美施贵宝 Opdivo 除日本、韩国、中国台湾之外的开发和商业化权利。在 2014 年 7 月,双方进一步扩大战略合作,开发和商业化多种免疫疗法(包括单药及组合疗法)用于日本、韩国、中国台湾的癌症患者。截至目前,Opdivo 在日本、韩国、中国、美国和欧盟等 60 多个国家获得批准。

原文出处: ONO Receives Approval of Opdivo® (nivolumab) for Expanded Use for Two Indications in Japan

5、Mol Pharmaceutics: 放射性金属和放射性卤素组合或有望作为治疗癌症的新型潜在组合性疗法

一种称之为放射治疗诊断学 (radiotheranostics) 的方法涉及将不同的癌症疗法进行组合,顾名思义,即使用放射性核素(具有不稳定性原子核的化学元素,其能产生辐射)的治疗和诊断技术的组合。近日,一篇发表在国际杂志 *Molecular Pharmaceutics* 上题为“⁶⁸Ga- and ²¹¹At-Labeled RGD Peptides for Radiotheranostics with Multiradionuclides”的研究报告中,来自日本金泽大学等机构的科学家们通过研究调查了放射治疗诊断学的一种新策略,其涉及另一种组合:金属和卤素。



放射性金属和放射性卤素组合或有望作为治疗癌症的新型潜在组合性疗法。

图片来源：Kanazawa University

这篇研究报告中，研究人员证明了含有放射性金属镓-68（⁶⁸-Ga）和放射性卤素砷-211（²¹¹-At）的诊断和治疗探针双重组用于治疗癌症的潜在可能性。在放射治疗诊断学中，诸如正电子发射断层扫描（PET）的成像技术会涉及到利用放射性核素标记的探针，其能被用来定位体内的肿瘤细胞，同时放射性标记的药物也能靶向作用肿瘤细胞位点用作治疗。通常情况下，成像和治疗性放射性核素的结合仅限于使用具有类似特性的元素，比如，含有放射性卤素砷-211（²¹¹-At）的治疗性探针能与含碘的诊断性探针进行结合，因为这两种元素都是卤素。然而，将更多不同的元素结合起来进行放射治疗诊断学目的或许就能增加这种方法的通用性，并能使得癌症治疗变得更加个体化。

研究者 Kazuma Ogawa 说道，我们想通过研究来评估具有不同特征的放射治疗探针的使用情况，具体而言，我们调查了含有金属 ⁶⁸-Ga 的探针（其能被用来进行 PET 成像用于识别肿瘤）和含有卤素 ²¹¹-At 的探针（用作靶向性 α 疗法来治疗肿瘤）的使用情况。研究人员设计并合成了三种放射性核素标记的探针，每种探针都有两个放射性金属和放射性卤素的放射性标记位点；U-87 MG 胶质母细胞瘤细胞能被用来评估探针的结合特性和稳定性，而携带肿瘤的小鼠则能被用来评估生物性分布，或探针在体内的移动和积累情况。



图片来源: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00460>

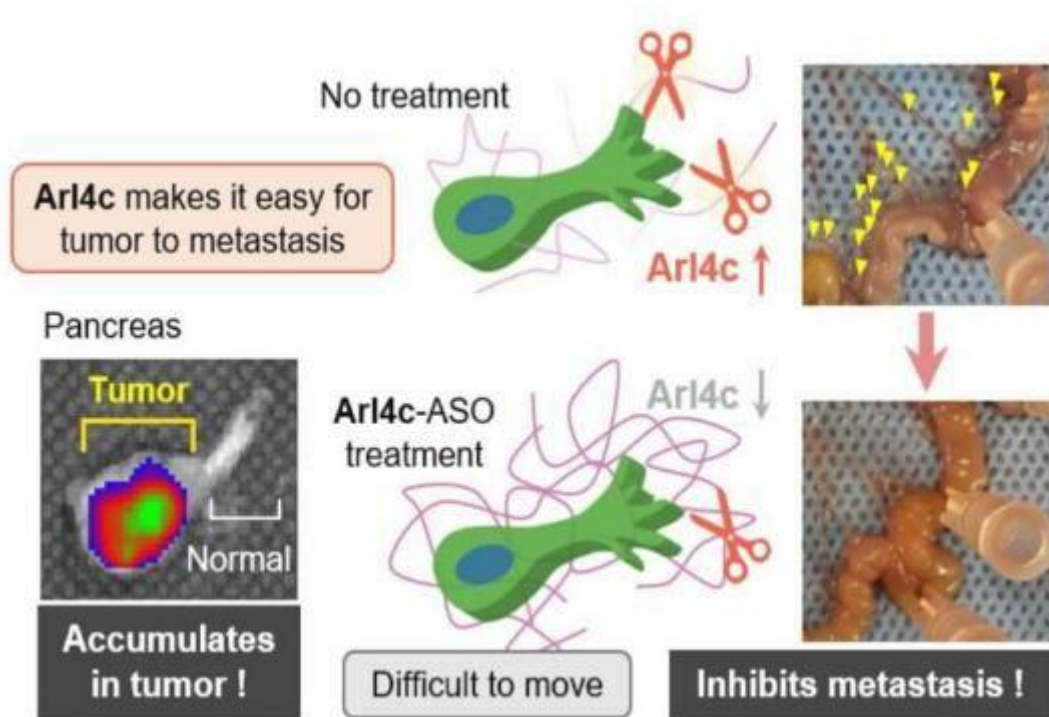
研究者 Seigo Kinuya 说道, 我们非常高兴看到, 基于 Ga 的探针和基于 At 的探针在小鼠肿瘤中能够表现出类似的生物性分布和较高的积累情况。这些研究结果表明在放射性治疗过程中使用多放射性核素探针的能力, 而且探针组合的更大多样性, 比如本文中所提及的放射性金属和放射性卤素的组合, 未来或能促进更加个体化抗癌疗法的实施。

综上, 本文研究结果表明, 这些探针或许在利用多种放射性核素的放射治疗诊断学中是非常有用的, 比如放射性金属和放射性卤素等, 其或有望促进个体化疗法体系的开发和建立。

原始出处: Kazuma Ogawa, Hiroaki Echigo, Kenji Mishiro, et al. 68Ga- and 211At-Labeled RGD Peptides for Radiotheranostics with Multiradionuclides, *Molecular Pharmaceutics* (2021). DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00460

6、eLife: 为何胰腺癌如此具有侵袭性? 科学家给出解释!

胰腺癌具有很强的侵袭性, 而且很不幸的是, 患者的预后较差, 5 年生存率仅 5%; 大多数与胰腺癌相关的死亡都是因为癌症发生了转移, 即当肿瘤入侵其它器官时就会发生转移, 能够阻断肿瘤转移的疗法或能挽救成千上万人的生命, 然而这种疗法目前非常缺乏, 在这种情况下, 理解引发胰腺癌转移的分子机制或许就是开发有效靶向性疗法的第一步。



靶向作用 Arl4c 的 ASO 或能抑制胰腺癌的转移。

图片来源：Akikazu Harada

近日，一篇发表在国际杂志 *eLife* 上题为“Localization of KRAS downstream target ARL4C to invasive pseudopods accelerates pancreatic cancer cell invasion”的研究报告中，来自日本大阪大学等机构的科学家们通过研究揭示了一种胰腺癌发生转移此前未知的机制，其或许有望作为一种治疗性靶点来帮助开发新型疗法。

文章中，研究人员首先分析了人类的胰腺癌组织，结果发现，一种名为 ARL4C 的小型信号蛋白或许在胰腺癌患者机体中会发生过表达，而有关该蛋白功能的初步研究结果表明，其或许参与了胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力的发挥，为了对此进行调查并证实 ARL4C 在侵袭性胰腺癌细胞中的位置，研究人员精心设计了一种实验来模拟人类机体中癌细胞的侵袭情况，他们开发了一种 3D 培养装置来监测癌细胞如何入侵到周围的胶原蛋白凝胶中，利用这一装置他们还能通过显微镜观察携带荧光标记的 ARL4C 的活细胞的入侵情况。

研究者 Akikazu Harada 解释道，我们发现，ARL4C 位于细胞表面所谓的侵袭性假足（pseudopods）位置，假足在功能上类似于侵袭性伪足（invadopodia），但在结构上又与其不同。侵袭性伪足是由细胞腹面所产生的特征较为明显的脚状凸起物，癌细胞能利用侵袭性伪足来入侵机体其它组织；相反，侵袭性假足要比侵袭性伪足更长且直径更大，并能从细胞的前端伸出；在这些伪足中，ARL4C 能招募另外一种名为 IQGAP1 的蛋白质（其在包括

胰腺癌在内的多种癌症中都会高度表达），从而将一种称之为 MMP14 的酶类运输到伪足中，并允许癌细胞入侵胶原蛋白凝胶或细胞外基质中。



图片来源：<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598236/>

一旦这种新机制被发现，研究人员希望能利用这些研究成果用作开发新型疗法的目的，具体而言，他们利用寡核苷酸（ASO）进行了一种寡核苷酸疗法，寡核苷酸是单链 DNA 段分子，其会在细胞内发挥作用并影响蛋白质的合成；一种抵御 ARL4C 的靶向性 ASO 或能抑制植入到免疫缺陷的小鼠机体胰腺中的胰腺癌细胞发生淋巴结的转移；如果 ARL4C 被阻断的话，癌细胞的侵袭性就会降低，而且扩散的可能性也会下降，尽管这只是初步研究结果，但这些研究发现也未开发新型疗法来治疗极度侵袭性的癌症提供了新的思路，同时也能帮助阐明胰腺癌发生转移的机制。

综上，本文研究结果表明，ARL4C-IQGAP1-MMP14 信号或许在胰腺癌的侵袭性假足中处于激活状态。

原文出处：Akikazu Harada, Shinji Matsumoto, Yoshiaki Yasumizu, et al. Localization of KRAS downstream target ARL4C to invasive pseudopods accelerates pancreatic cancer cell invasion, *eLife* (2021). DOI:10.7554/eLife.66721


7、Cancer Cell: 抗组胺药通过增强 T 细胞激活来改善免疫治疗反应

在一项新的临床前研究中，来自美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心的研究人员发现用抗组胺药治疗与免疫检查点抑制剂的反应改善有关。他们发现组胺受体 H1（HRH1）在肿瘤相关巨噬细胞（TAM）中发挥作用，抑制肿瘤微环境中的 T 细胞激活。

抗组胺药（antihistamine）经常用于治疗过敏。在一项新的临床前研究中，来自美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心的研究人员发现用抗组胺药治疗与免疫检查点抑制剂的反应

应改善有关。他们发现组胺受体 H1 (HRH1) 在肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 中发挥作用, 抑制肿瘤微环境中的 T 细胞激活。相关研究结果于 2021 年 11 月 24 日在线发表在 *Cancer Cell* 期刊上, 论文标题为“The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1”。

The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1

Hongzhong Li^{11, 13} • Yi Xiao¹³ • Qin Li¹² • Jun Yao • Xiangliang Yuan • Yuan Zhang • Xuedong Yin • Yohei Saito • Huihui Fan • Ping Li • Wen-Ling Kuo • Angela Halpin • Don L. Gibbons • Hideo Yagita • Zhongming Zhao • Da Pang • Guosheng Ren • Cassian Yee • J. Jack Lee • Dihua Yu¹⁴  • [Show less](#) • [Show footnotes](#)

Published: November 24, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.11.002>

如果这些发现在前瞻性临床试验中得到重现, 那么靶向 HRH1 可能与免疫检查点阻断相结合, 用于克服对免疫疗法的抵抗性并改善临床结果, 特别是对于那些预先存在过敏或高血浆组胺水平的患者。

论文共同第一作者、德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心分子与细胞肿瘤学讲师 Yi Xiao 博士说, “在寻找可能影响免疫疗法反应的因子时, 我们惊讶地发现, 作为一种过敏反应的介质, 抗组胺药物与患者的预后明显改善有关。通过仔细观察这种关系, 我们发现组胺通过其受体 HRH1, 可以促进癌细胞的免疫逃避和对免疫疗法的抵抗。”

抗组胺药与免疫疗法结果的改善有关

作为一种免疫疗法, 免疫检查点抑制剂通过阻断某些调节 T 细胞活性的检查点蛋白来发挥作用, 这会解除对 T 细胞的抑制, 使它们产生抗肿瘤反应并消除癌细胞。免疫检查点阻断为许多患者提供了持久的反应, 但并非所有患者都能同样受益。因此, 人们希望更好地了解导致免疫疗法敏感性或抵抗性的因素。

这项研究开始时, 这些作者调查了其他常用药物是否可能影响对免疫检查点抑制剂的反应。他们对在德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心接受免疫检查点抑制剂治疗的患者的临床数据进行了回顾性分析。

在那些患有黑色素瘤或肺癌的患者中, 同时使用靶向 HRH1 的抗组胺药与显著改善的生存结果相关。乳腺癌或结肠癌患者也显示出类似的趋势, 尽管由于样本量相对较少, 数据没有达到统计学意义。

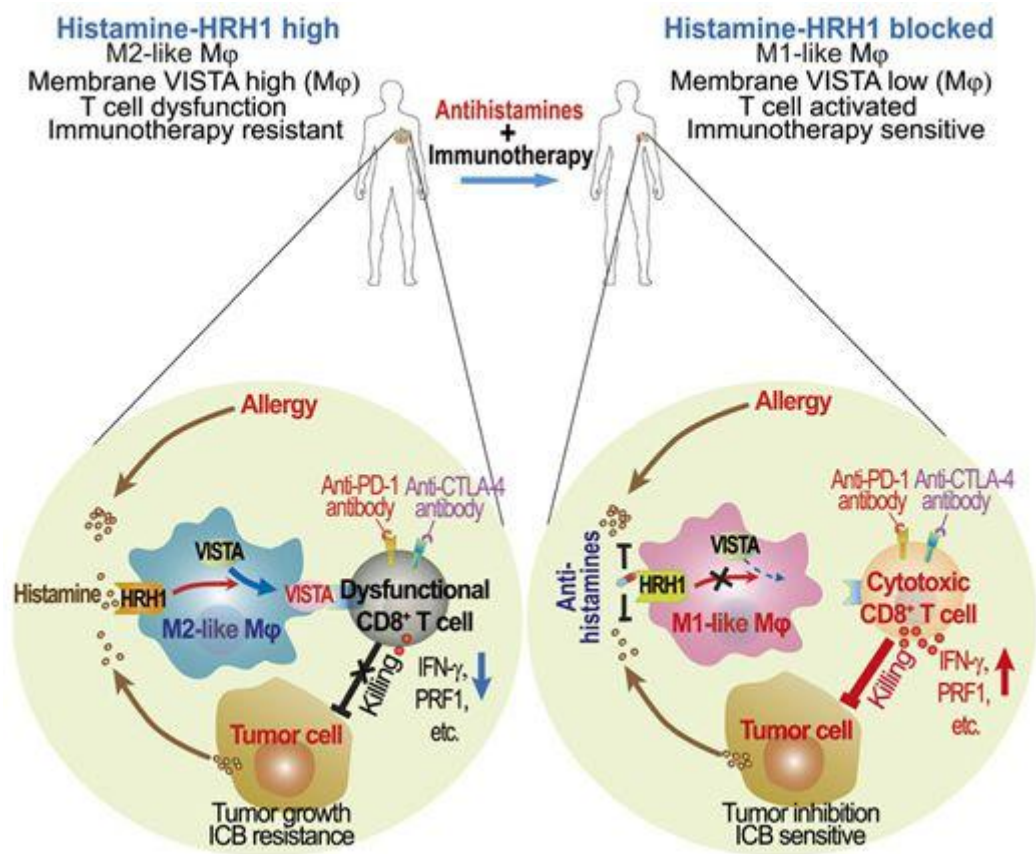
通过使用癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas）和其他公开的患者癌症数据，这些作者还发现肿瘤中 HRH1 的高表达与 T 细胞功能障碍的标志物、对免疫检查点抑制剂的不良反应和较差的生存结果有关。

组胺受体在肿瘤微环境中发挥作用，抑制 T 细胞的激活

根据观察到的这些相关性，这些作者试图阐明 HRH1 及其配体组胺对免疫反应的可能贡献。他们发现这两种蛋白在肿瘤微环境中都有升高，但它们似乎并不是来自同一来源。HRH1 不存在于癌细胞中，但在肿瘤微环境中某些类型的 TAM 中高度表达，这些 TAM 被称为 M2 样巨噬细胞（M2-like macrophage），有助于免疫抑制。相反，癌细胞似乎是患者样本和癌细胞系中组胺水平增加的一个主要来源。

在临床前模型中，阻断巨噬细胞表面上的 HRH1---通过基因敲除或抗组胺药治疗---减少了 TAM 的免疫抑制活性，导致 T 细胞激活增加，并抑制了肿瘤的生长。

为了了解 TAM 中的 HRH1 如何影响 T 细胞的活性，这些作者观察了 TAM 表面上的其他调节受体。阻断 HRH1 的活性减少了 VISTA 的膜定位，其中 VISTA 是一种抑制性受体，已知可抑制 T 细胞的激活。此外，阻断 HRH1 引起了基因表达的广泛变化，导致 TAM 从 M2 样特征转变为与 M1 样巨噬细胞相一致的更促进炎症的状态。



图片来自 Cancer Cell, 2021, doi:10.1016/j.ccell.2021.11.002。

这些机理数据表明，HRH1 在 TAM 中的作用是促使 TAM 向免疫抑制性 M2 样状态转变，并增加抑制性检查点 VISTA 的膜表达，最终导致 T 细胞功能障碍和抗肿瘤反应抑制。

靶向 HRH1 能增强临床前模型中免疫检查点阻断反应

在乳腺癌和黑色素瘤的临床前模型中，将抗组胺药与免疫检查点阻断药结合使用，比单独使用免疫检查点阻断药增强了疗效，延长了生存期。此外，抗组胺药在临床前模型中取得了与抗 VISTA 抗体治疗类似的反应，目前正在进行临床试验评估。

此外，这些作者使用了一种过敏性疾病的临床前模型来研究对肿瘤进展的影响。在诱发过敏后，组胺水平和肿瘤生长相对于对照组有所增加。然而，这些影响可以通过抗组胺药治疗得到逆转。

同样地，这些作者证实了癌症患者的血浆组胺水平与免疫检查点抑制剂反应之间的相关性。这些发现表明，过敏引起的或癌细胞产生的组胺水平升高，可能有助于抑制抗肿瘤反应。

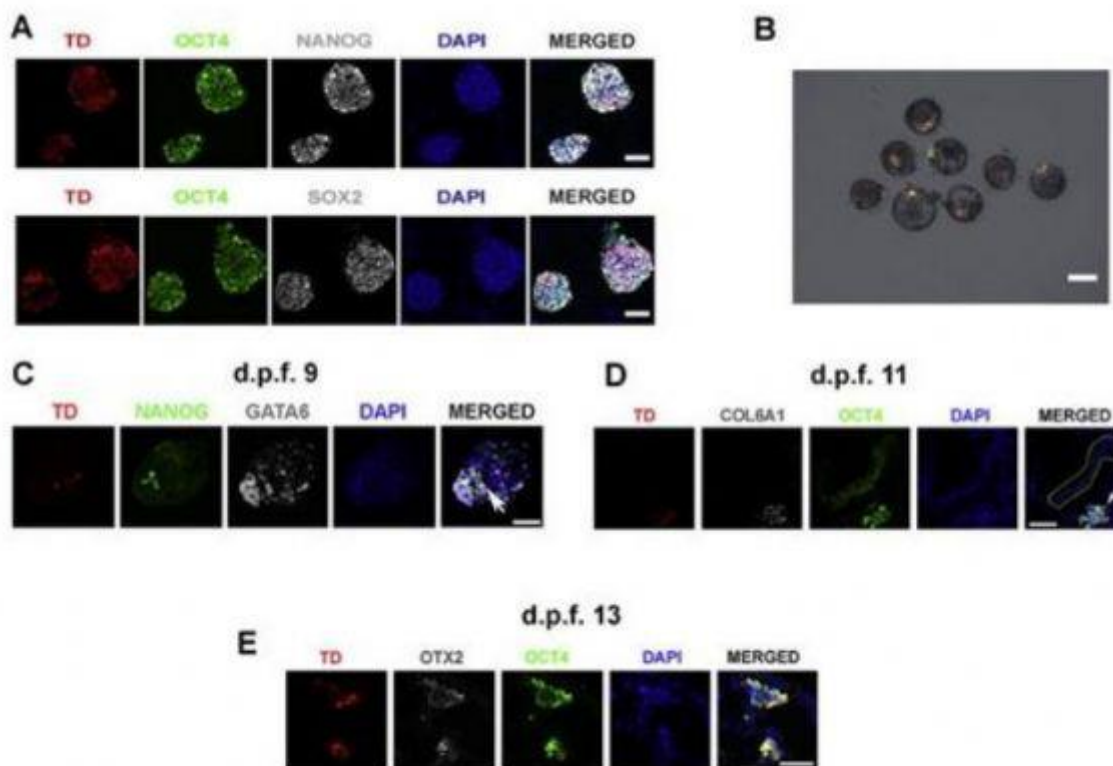
论文通讯作者、德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心的 Dihua Yu 博士说，“我们的临床前研究结果表明，抗组胺药有可能增强对免疫疗法的反应，特别是在那些血液中组胺水平高的人身上。还有更多的研究工作要做，但我们很高兴继续探索抗组胺药的潜在治疗应用，它提供了一种廉价的方法，副作用最小。”

展望未来，这些作者正在努力设计前瞻性临床试验，以评估抗组胺药和免疫检查点抑制剂在癌症患者中的组合使用。

原文出处: Hongzhong Li et al. The allergy mediator histamine confers resistance to immunotherapy in cancer patients via activation of the macrophage histamine receptor H1. *Cancer Cell*, 2021, doi:10.1016/j.ccell.2021.11.002.

8、中国科学家在 CNS 上发表的重要研究成果！【2021 年 4-11 月】

整理了 2021 年 4-11 月份中国科学家们在 *Cell*、*Nature*、*Science* 三大杂志及其子刊上发表的重要研究成果，与大家一起学习！



宿主猴胚胎中人 EPS 干细胞的谱系特化。

图片来源: *Cell*, 2021, doi:10.1016/j.cell.2021.03.020

1) .Cell: 重大进展! 中美科学家成功在体外利用构建出人-猴嵌合胚胎 doi: 10.1016/j.cell.2021.03.020

在一种物种的有机体内生长另一种物种的细胞的能力为科学家们提供了一个强大的用于研究和医学的工具。这种方法可以促进我们对人类早期发育、疾病发生和进展以及衰老的理解; 为药物评估提供创新平台; 并解决对可移植器官的关键需求。然而开发这样的工具一直是一个艰巨的挑战。

在一项新的研究中, 来自中国昆明理工大学和美国沙克生物学研究中心等研究机构的研究人员通过展示一种新的将人类细胞整合到动物组织中的方法, 向这一目标迈进了一步。这为了解一系列疾病并解决供体器官的严重短缺问题奠定基础。相关研究结果发表在 2021 年 4 月 15 日的 *Cell* 期刊上, 论文标题为“Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo”。

据世界卫生组织 (WHO) 估计, 每年进行的 13 万例器官移植手术只占需求的 10%, 而可用器官的短缺更加剧了这一需求。鉴于猪的器官大小、生理学和解剖学与人类相似, 科学家们希望在猪组织中生长人类细胞可能能够解决这一问题。此前, 在 2017 年的研究中, 沙克生物学研究中心的科学家们报告了他们的突破性研究工作: 他们将人皮肤细胞

重编程为诱导性多能干细胞（iPS），然后将 iPS 细胞暴露于某种分子混合物中，从而将它们转化为潜能扩展的人多能性干细胞（extended pluripotent stem cell, EPS），而所产生的 EPS 细胞可产生更多类型的组织；他们将 EPS 细胞整入早期阶段的猪组织中，标志着利用大型动物生产可移植人类器官的第一步（Cell, 2017, doi: 10.1016/j.cell.2016.12.036; Cell, 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.02.005）。但人体细胞的贡献相当低，这可能是由于两个物种之间的进化距离很大（9000 万年）。于是，在这项新的研究中，这些作者开始在一个关系更密切的物种---食蟹猴---中研究嵌合体形成。

2).Cell Rep: 重磅！中国科学家揭示调节人类皮肤毛发再生的新机制 有望帮助开发治疗脱发等疾病的新疗法！ doi: 10.1016/j.celrep.2021.109225

对环境信号保持适当的敏感性水平对于成体干细胞功能的正常发挥至关重要，近日，一篇刊登在国际杂志 Cell Reports 上题为“miR-24 controls the regenerative competence of hair follicle progenitors by targeting Plk3”的研究报告中，来自中国科学院大学等机构的科学家们通过研究揭开了人类机体皮肤毛发再生能力背后的新型调节机制。

据中国国家卫健委数据显示，近年来中国人群的脱发症或脱发人数一直在急剧上升，目前已经超过了 2.5 亿人，然而目前仍然缺乏治疗这种疾病的有效疗法。在皮肤中，通过生长因子刺激来实现毛囊干细胞（HFSCs, hair follicle stem cells）和祖细胞的激活是毛囊和毛发再生的基础；从另一方面来讲，毛发的再生缺陷往往可以归因于毛囊对生长刺激的反应迟钝，然而，科学家们并不清楚毛囊干细胞或祖细胞对生长刺激的敏感性是受什么所调节的，阐明这一问题背后的原因或有望提供新的重要的线索来帮助开发治疗诸如脱发症（alopecia）等毛发有关的人类疾病。

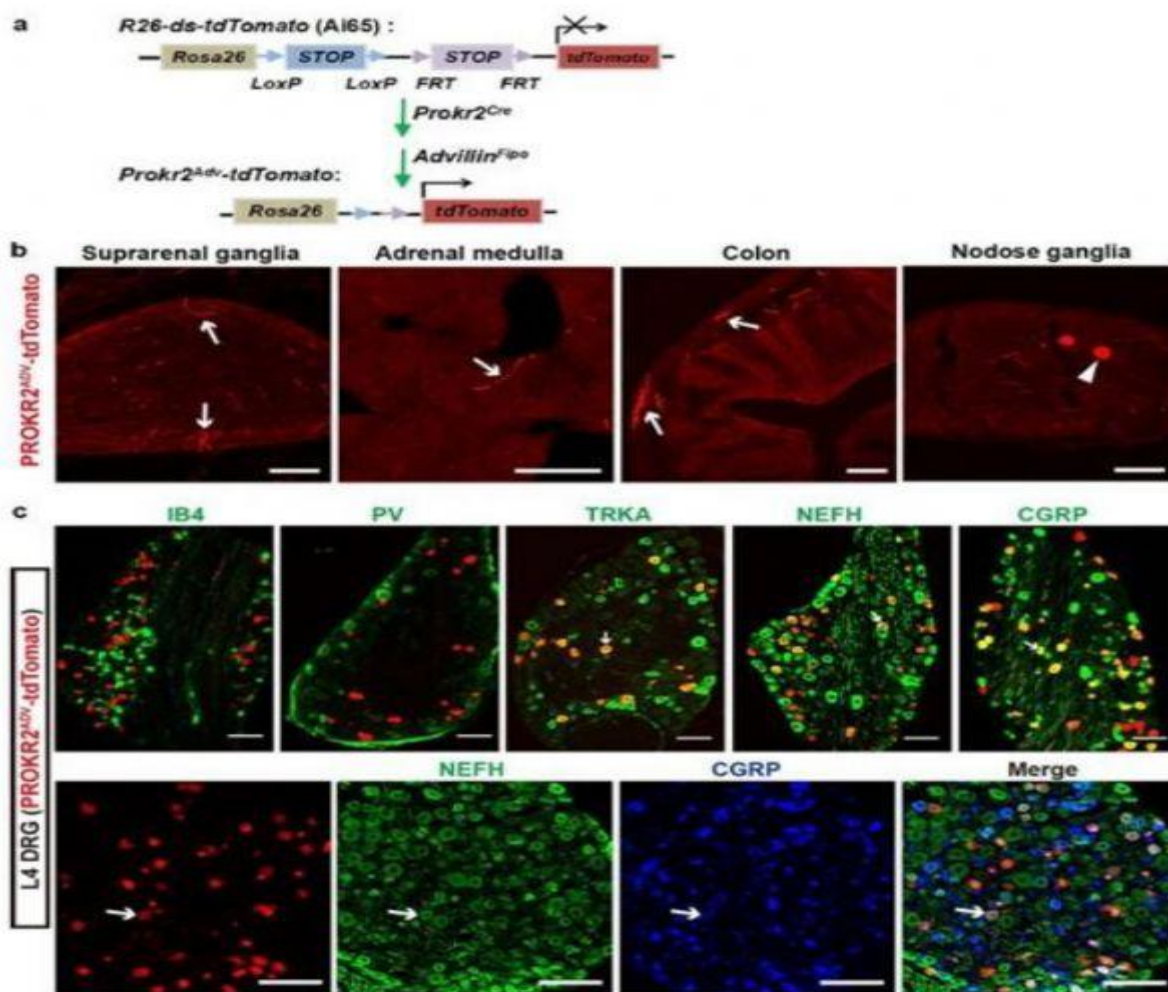
这篇研究报告中，研究人员通过联合研究揭示了 miR-24 在限制毛囊祖细胞再生能力方面所扮演的关键角色和机制，或为治疗脱发提供了新的治疗途径。他们发现，在毛囊祖细胞被激活前，毛囊从休眠到激活的转变与名为 miR-24 的 microRNA 分子的明显下调直接相关；通过构建并分析小鼠模型，研究人员发现，miR-24 能发挥作用来限制毛囊祖细胞对生长刺激的敏感性。在皮肤上皮细胞中，miR-24 的过量表达会明显减缓毛囊祖细胞的激活和毛发的循环周期进展，同时这种条件性的消融或会明显加速毛发的循环周期，并使得毛囊对生长刺激的敏感性增强。

3).Mol Cell: 我国科学家揭示 PRMT7 的精氨酸单甲基化控制 MAVS 介导的抗病毒先天免疫机制 doi: 10.1016/j.molcel.2021.06.004

先天免疫是抵抗微生物感染的第一道防线。在应对 RNA 病毒感染时，线粒体抗病毒信号蛋白（mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS）在先天性抗病毒免疫反应中发挥了重要作用。精氨酸甲基化是组蛋白和非组蛋白的翻译后修饰（PTM），可以影响许多细胞活动。以前的研究已发现，斑马鱼中一种称为 PRMT7（arginine methyltransferase 7, 精氨酸甲基转移酶 7）的蛋白负向调节抗病毒先天免疫，从而将精氨酸甲基化与对先天免疫的调节联系起来。然而，它的内在机制在很大程度上仍然是未知的。

在一项新的研究中，中国科学院水生生物研究所研究员肖武汉（XIAO Wuhan）博士及其团队证实 PRMT7 在体外和体内都负向调节 MAVS 介导的抗病毒先天免疫反应，这显示了 PRMT7 和 PRMT7 介导的精氨酸单甲基化在先天免疫中的功能。相关研究结果近期发表在 Molecular Cell 期刊上，论文标题为“Arginine monomethylation by PRMT7 controls MAVS-mediated antiviral innate immunity”。

这些作者首先发现，使用一种针对单甲基精氨酸（monomethyl arginine, MMA）蛋白的抗体，很容易在骨髓衍生性树突细胞（BMDC）和小鼠肺部成纤维细胞（mouse lung fibroblast, MLF）中检测到 MMA 蛋白的动态变化。这表明，MMA 蛋白可能参与了 RIG-I 样受体（RLR）的信号传递。通过筛选和质谱分析，这些作者发现 MAVS 在精氨酸 52（R52）处发生单甲基化，减少了它与 RNA 传感蛋白 RIG-I（retinoic acid inducible gene I, 视黄酸诱导基因 I）的相互作用和聚集物的形成。免疫共沉淀和体外甲基化试验显示，PRMT7 催化 MAVS 在 R52 处的单甲基化，并阻止 MAVS/MAVS 和 MAVS/RIG-I 之间的结合，从而导致 MAVS 聚集的抑制和随后的激活。



PROKR2ADV 神经元的交叉标记和表征。

图片来源: *Nature*, 2021, doi:10.1038/s41586-021-04001-4

4). Nature: 重大进展! 中美科学家揭示针灸的神经解剖学机制

doi: 10.1038/s41586-021-04001-4

针灸是一种传统的中国技术, 千百年来一直被用来治疗慢性疼痛和其他与炎症有关的健康问题, 然而对这种技术的科学基础仍然知之甚少。如今, 在一项新的研究中, 来自美国哈佛医学院、中国中医科学院和复旦大学的研究人员阐明了针灸激活一种特定信号通路的神经解剖学原理。他们确定了针灸通过这种信号通路引发抗炎反应必须存在的神经元亚群。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 28 日的 *Nature* 期刊上, 论文标题为“A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis”。

这些作者确定, 这些神经元只出现在后肢区域的一个特定区域, 从而解释了为什么针灸在后肢起作用, 而针灸在腹部不起作用。论文通讯作者、哈佛医学院的 Qifu Ma 教授说,

“这项研究触及了针灸领域最基本的问题之一：身体区域或者说穴位（acupoint）选择性的神经解剖学基础是什么？”

这些作者特别感兴趣的一个领域是所谓的细胞因子风暴---大量细胞因子的快速释放，经常驱动严重的全身性炎症，并且可以由包括 COVID-19、癌症治疗或败血症在内的许多事件触发。Ma 说，“这种旺盛的免疫反应是一个重大的医学问题，死亡率非常高，达到 15% 至 30%。即便如此，治疗细胞因子风暴的药物仍然缺乏。”近几十年来，针灸作为一种潜在的炎症治疗方法越来越受到西方医学的欢迎。在这种技术中，身体表面的穴位受到机械刺激，触发神经信号，影响身体其他部位的功能。

5).Nature: 中荷科学家联手揭示乐伐替尼和吉非替尼组合治疗可克服肝癌对乐伐替尼的耐药性 doi: 10.1038/s41586-021-03741-7

肝癌是全世界最常见的癌症类型之一，在中国尤其常见。肝癌在西方相对罕见，尽管某些生活方式因素导致其发生率增加。然而，在非洲和亚洲，主要由乙型肝炎和丙型肝炎导致的肝癌是一个主要问题，世界上与肝癌有关的死亡有一半发生在中国。

在一项新的研究中，来自中国上海交通大学医学院、上海东方肝胆外科医院和荷兰癌症研究所的研究人员通过进行针对激酶组（kinome）的 CRISPR/Cas9 基因筛选，发现如果将一种肝癌药物乐伐替尼（lenvatinib）与第二种药物联合使用，可以阻止肝癌对这种肝癌药物不敏感。相关研究结果于 2021 年 7 月 21 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“EGFR activation limits the response of liver cancer to lenvatinib”。论文通讯作者为上海交通大学医学院的 Bo Zhai、Wenxin Qin；上海东方肝胆外科医院的 Weiping Zhou；荷兰癌症研究所的 René Bernards。

越来越多的癌症药物---所谓的靶向药物---抑制了癌细胞中 DNA 错误的影响。不幸的是，癌细胞往往对这些药物产生抵抗力（即耐药性）。然后它们继续通过细胞内的另一种信号途径进行分裂。这些作者通过使用 CRISPR/Cas9 等遗传技术逐一阻断所有途径，暴露了癌细胞中的这些途径。

Bernards 在 2021 年首次发现了其中的一条途径。他想知道为什么一种特定的药物对特定类型的难治性结肠癌毫无作用，而对携带完全相同的 DNA 突变的黑色素瘤却效果良好。他随后发现，将第一种药物与第二种药物结合起来可以阻断这一途径，这是一个革命性的发现，它导致了一种延长生命的组合疗法，现在已在全球范围内使用。它还导致人们寻找其他替代信号途径以及针对其他类型癌症的新组合疗法。

6).Science 子刊: 我国科学家揭示骨钙素介导中枢神经系统中的少突胶质细胞髓鞘形成的分子机制 doi: 10.1126/sciadv.abi5811

骨钙素 (osteocalcin, OCN) 是一种多功能的骨源性激素, 可以调节许多生理活动。OCN 可以穿过血脑屏障 (BBB), 从而在神经元和大脑发育中发挥关键作用。充分阐明 OCN 在中枢神经系统 (CNS) 中的确切功能, 对于发现治疗中枢神经系统疾病的治疗靶点具有重要意义。在一项新的研究中, 由中国科学院深圳先进技术研究院的 Li Xiang 领导的一个研究团队揭示了 OCN 介导中枢神经系统中的少突胶质细胞髓鞘形成的分子机制。相关研究结果发表在 2021 年 10 月 22 日的 Science Advances 期刊上, 论文标题为“Osteocalcin attenuates oligodendrocyte differentiation and myelination via GPR37 signaling in the mouse brain”。

这些作者首先使用一种 OCN 缺陷的小鼠模型研究了 OCN 对中枢神经系统髓鞘形成的影响。通过结合免疫染色、Western 印迹和电子显微镜分析, 他们发现 OCN 的缺失导致了中枢神经系统的高度髓鞘形成。

少突胶质细胞是在中枢神经系统中形成髓鞘的神经胶质细胞。为了澄清 OCN 在中枢神经系统髓鞘形成中的机制, 这些作者进一步调查了 OCN 是否在调节少突胶质细胞的分化和髓鞘形成中起作用。

通过使用缺乏 OCN 的小鼠模型、原代少突胶质细胞培养物和外源 OCN 处理, 他们发现 OCN 基因缺失通过转录因子 Myrf 在中枢神经系统中促进少突胶质细胞分化和高度髓鞘形成。尽管 OCN 对少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte precursor cell, OPC) 的增殖是可有可无的, 但 OCN 对少突胶质细胞的髓鞘形成至关重要, 这影响了脱髓鞘损伤后的髓鞘产生和再髓鞘化。

7).Science: 中瑞科学家联手揭示血清素抑制可卡因成瘾机制

doi: 10.1126/science.abi9086

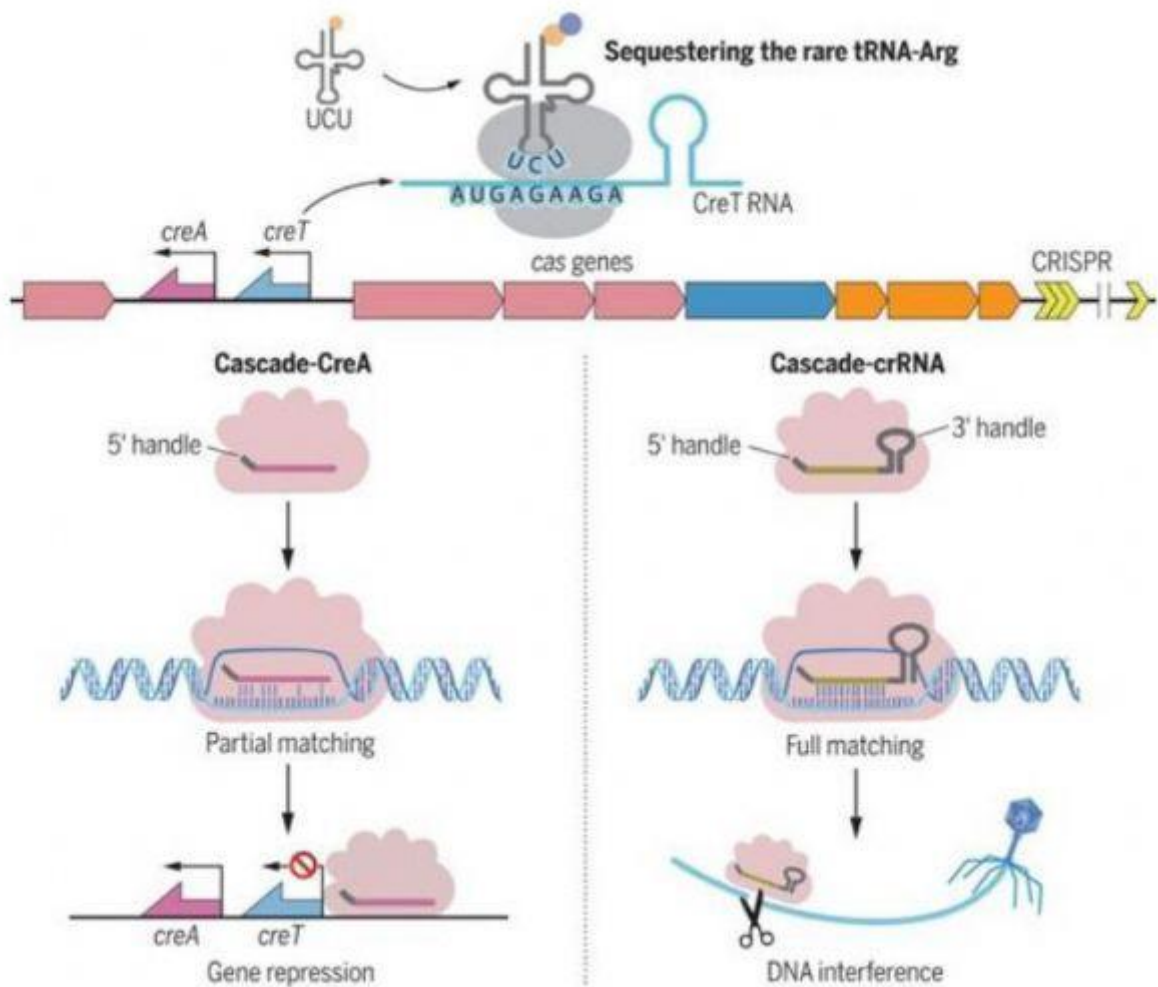
与人们普遍认为的相反, 可卡因只在 20% 的消费者中引发成瘾。但是, 当他们失去对可卡因摄入的控制时, 他们的大脑中会发生什么? 在一项新的研究中, 得益于一种新的实验方法, 来自瑞士日内瓦大学和中国北京大学的研究人员揭示了一种可卡因在大脑中特有的作用机制, 这种机制的特殊性在于, 除了引发所有毒品摄入都会增加的多巴胺外, 还会引发血清素 (serotonin, 也称为 5-羟色胺) 的大量增加。事实上, 血清素对多巴胺引起的奖励系统的过度兴奋起着内在的制动作用, 其中多巴胺是一种导致成瘾的神经递质。相关

研究结果发表在 2021 年 9 月 10 日的 Science 期刊上，论文标题为“Synaptic mechanism underlying serotonin modulation of transition to cocaine addiction”。

成瘾（addiction）的定义是不顾负面后果强迫性地寻找一种物质，而依赖（dependence）的特点是当突然停止摄入时出现戒断症状---对身体的影响因物质的不同而大不相同。因此，它影响到每个人，而成瘾只影响到少数使用者，即使是在长期接触之后。例如，据估计，20%的可卡因使用者和 30%的鸦片制剂使用者会成瘾。论文通讯作者、日内瓦大学医学院基础神经科学系教授 Christian Lüscher 说，“同样的原则适用于所有潜在的成瘾性产品。例如，在瑞士，几乎所有的成年人都会不时地饮酒，这是一种对奖励系统的强烈刺激。然而，我们中只有一小部分人会成为酗酒者。”

为了评估可卡因成瘾是如何在大脑中产生的，这些作者进行了一系列的实验。论文第一作者、Lüscher 实验室研究员 Yue Li 解释道，“大多数时候，科学实验的目的是重现一种系统性的机制。在这项研究中，困难在于观察一种随机现象，这种现象每五次才触发一次。”

这些作者首先教会了一大群小鼠自愿地自我服用可卡因，然后增加了一个限制条件：每次它们自我服用可卡因时，它们都会收到一个稍微不愉快的刺激（电击或空气喷射）。然后这些小鼠分成了两组：80%的小鼠停止了可卡因摄入，而 20%的小鼠尽管会经历不愉快，仍然继续这种摄入。论文共同作者、日内瓦大学的科学合作者 Vincent Pascoli 强调说，“这种强迫性行为正是对成瘾的定义，它影响了 20%的人，在小鼠和人类中都是如此。”



毒素-抗毒素 RNA 对 CreTA 保护 CRISPR-Cas。

图片来源: *Science*, 2021, doi:10.1126/science.abe5601

8).Science: 重大突破! 千万不要单个拆散, 不然我就投毒! 我国科学家揭示 CRISPR-Cas 系统对宿主细胞成瘾机制 doi: 10.1126/science.abe5601

CRISPR-Cas 系统有效地保护细菌和古细菌免受病毒和其他类型的外来 DNA 的侵害, 但是, 作为防御系统的特征, 它们也给宿主带来不可忽视的适应成本, 例如, 自身免疫的风险和对外源有益基因的排斥。据推测, 这些代价导致 CRISPR-Cas 在细菌中的频繁丢失, 这反映在这种系统的斑片状分布上, 甚至在亲缘关系较近的细菌菌株之间。然而, 在目前的基因组序列数据库中, 约 40% 的细菌和约 90% 的古细菌基因组携带 CRISPR-Cas 位点, 这表明除了适应性免疫的直接益处外, 可能还存在减轻 CRISPR 系统的成本并防止其损失的机制。

在一项新的研究中, 来自中国科学院、中国科学院大学和四川师范大学等研究机构的研究人员特别研究了一种古细菌 I-B 型 CRISPR-Cas 系统, 它包括一个长 311 个碱基对 (b

p) 的基因间区域, 在这种系统中, 编码 CRISPR 效应物 Cascade 亚基的基因不能单独剔除, 但可以很容易地作为一个整体剔除。这些观察结果表明, Cascade 基因盒 (cas6-cas8-cas7-cas5) 包括一个有毒成分, 使其对宿主成瘾 (一旦任何一个 cascade 基因被剔除就会引起细胞毒性)。相关研究结果发表在 2021 年 4 月 30 日的 Science 期刊上, 论文标题为“*Toxin-antitoxin RNA pairs safeguard CRISPR-Cas systems*”。

这些作者克隆并广泛分析了 cas6 和 cas8 之间的这个长 311bp 的基因间区域, 这使得他们能够确定被 Cascade 抑制的毒素基因 creT, 以及一个相关的 CRISPR 重复序列样序列 (CRISPR repeat-like sequence), 该序列似乎是抑制 creT 转录所需的。他们猜测该 CRISPR 重复序列样序列是 CRISPR RNA 类似抗毒素 (CRISPR RNA-resembling antitoxin, CreA) RNA 的一部分, 它与 Cascade 一起共同抑制毒素基因 creT。他们推断, CreTA (即 creT 和 CreA) 将使 cascade 基因对宿主成瘾, 即让这些 cascade 基因不会离开宿主。

9).Science: 我国科学家从结构上揭示预起始复合物在核心启动子上的组装机制 doi: 10.1126/science.aba8490

RNA 聚合酶 II (Pol II) 介导的转录起始需要组装一种预起始复合物 (preinitiation complex, PIC), 在此期间, 14 个亚基的转录因子 IID (TFIID) 识别核心启动子并招募 TFIIA、TFIIB、TFIIE、TFIIF、TFIIH 和 Pol II, 依次组装核心 PIC (core PIC, cPIC)、中间 PIC (intermediate PIC, mPIC) 和全 PIC (holo PIC, hPIC)。教科书上的转录起始模型是从 TBP (TATA 框结合蛋白, TFIID 的一个亚基) 与 TATA 框的结合开始的。然而, 多达 85% 的编码基因缺乏共有的 TATA 框, 而且几乎所有 Pol II 介导的基因转录都需要 TFIID 复合物。尽管对基于 TBP 的 PIC 在 TATA 框启动子上进行了广泛的结构研究, 但 TFIID 如何支持 PIC 在不同启动子上的组装仍然是不清楚的。

在一项新的研究中, 来自中国复旦大学的研究人员重建了基于 TFIID 的人 PIC, 并解析出它的低温电镜结构。在 13 个不同的 (天然的、复合的和突变的) 启动子上, 通过 25 种处于不同组成和构象状态的复合物结构来描述 PIC 的逐步组装。Pol II、TFIID 模块和 TBP-启动子在近原子分辨率下的结构允许进行详细的结构分析。相关研究结果发表在 2021 年 4 月 30 日的 Science 期刊上, 论文标题为“*Structural insights into preinitiation complex assembly on core promoters*”。

不同构象下的结构显示了一种共同的 TFIID 结合模式, 以及 TBP 加载在 TATA 框启动子 (TATA promoter) 和无 TATA 框的启动子 (TATA-less promoter) 上。出乎意料的是, TBP 在 PIC 中类似地让 TATA 框和无 TATA 框的启动子弯曲。不同启动子上的 PIC 组装在

cPIC 处分化为两条轨道，在 hPIC 处汇合。在第一轨道上，TATA-DBE 启动子上的 cPIC、mPIC 和 hPIC 分别采用 Park、Neutral 和 Drive 构象，表明启动子逐步沉积到 Pol II，并伴随着广泛的模块重组。在第二轨道上，纯 TATA 框启动子（TATA-only promoter）和无 TATA 框启动子上的 cPIC、mPIC 和 hPIC 采用 Drive 构象，表明发生直接启动子沉积。

10).Science 子刊：我国科学家开发出个性化的混合膜纳米疫苗，有望治疗一系列实体瘤 doi: 10.1126/scitranslmed.abc2816

得益于纳米技术的快速发展，来自中国科学院国家纳米科学中心、中国科学院大学、广东粤港澳大湾区国家纳米科技创新研究院、吉林大学、厦门大学和华南理工大学的研究人员在一项新的研究中，设计出基于细菌细胞质膜和切除的肿瘤组织的细胞膜的个性化肿瘤疫苗。相关研究结果发表在 2021 年 7 月 7 日的 Science Translational Medicine 期刊上，论文标题为“Bacterial cytoplasmic membranes synergistically enhance the antitumor activity of autologous cancer vaccines”。

癌症疫苗是一种有效的抗肿瘤治疗方案，它利用肿瘤抗原来刺激患者的免疫反应并特异性地杀死肿瘤细胞。因此，手术后的癌症复发和转移可以被激活的免疫系统有效抑制。因此，对于科学家和临床医生来说，开发训练患者自身免疫系统找到这些肿瘤细胞的最佳方法非常重要。

使用手术切除的肿瘤组织是制作患者自己的抗癌疫苗的一个非常有吸引力的方法，因为这种疫苗将包含肿瘤细胞的个性化抗原谱。然而，由于肿瘤抗原和人体自身的蛋白质之间只有很小的差别，肿瘤抗原可能会被患者自身的免疫系统识别为“自我（self）”。因此，肿瘤抗原更有可能诱发抗原特异性耐受，而不是抗肿瘤免疫力。

癌症免疫疗法面临的挑战是如何训练免疫系统将肿瘤成分区分为“非自我（non-self）”。大多数时候，细菌很容易被识别为入侵者并被免疫系统清除掉。一些科学家试图使用细菌或其成分作为佐剂来提高免疫原性。然而，细菌或其成分对免疫系统的非特异性刺激可能引起严重的副作用。

例如，脂多糖（LPS）---在革兰氏阴性细菌的细胞壁中发现的大分子---可能会引起致命性的细胞因子风暴。因此，开发可以训练患者自身的免疫系统找到癌细胞但不会诱发副作用的强大抗癌疫苗至关重要

科研动态

图文摘要与信息图设计之异同

写在前面：目前存在非常多种用于学术交流的视觉表现形式，而且都具有实用性，其中就包括图文摘要与信息图。本文的重点不在于讨论这两种形式哪个更好，而是它们各自的用途，以及因用途不同而在设计上存在的差异。

什么是信息图？信息图是信息、数据和/或方案的图形可视化表示，旨在比文本资料更清晰、简单和扼要地传达所含的信息。如需更完整的解释，请在此处查看我们一篇专门介绍信息图的文章。

什么是图文摘要？图文摘要是单个概括性的图片或图像，提供对科研论文的总体概览，不含或只包含很少的文字。

信息图和图文摘要有什么区别？它们之间的差异其实很微妙，因此在一定程度上它们的用途是有所重叠的，但是它们又各自存在一些小小的优势。其实许多期刊都会接受信息图类型的图文摘要。

通常来说，**关键的区别在于图文摘要几乎不包含文字内容**。因此，图文摘要往往能更好地表达结果或研究的主要发现。相反，信息图会包含更多文本内容，因而能提供更好的叙述结构。

信息图的设计信息图可以用来展示一篇完整的研究。这样的信息图有点像会议海报的衍生物，但是信息图更加注重文字的简洁和视觉效果。有这么几个要点：

- 信息图可以是纵向的，也可以是横向的；

如果没有特殊要求，就选择最适合已有图片的方向。数值密集的视觉元素可能横向排列时效果更好。

- 与图文摘要相比，信息图更需要以版块的形式传达信息；

使用垂直和水平的线条、边框等来分隔不同的部分，尤其是将图像与文本元素分开。

- 每处文本尽量不超过两个连续的句子。

虽然某些情况下需要使用较多文字，但一般来说，尽量将文字作为标签或图像之间的连接元素。

图文摘要的设计图文摘要设计的关键步骤，是确定哪个图像、图表或图形最能概括文章的内容。无论是将文中现有的图片进行扩展，还是重新绘制一个示意图，都需要能传达研究的结果，并表明主要结论。理想的情况下，根据结果、图中的少量文字或添加的视觉元素，读者也能对研究方法有基本的了解，知道文中的数据是如何获得的。图文摘要的设计也有几个要点：

- 仅选择与研究结论直接相关的变量来显示结果；

可能需要将多张小图组合成大图，并且如果必要，应重新加工图形，使它们视觉效果更佳。

- 然后考虑可以在此主要图形上添加什么样的视觉元素，来表明实验方法和研究设计；

代表所用技术的图像（特别是简单、易于识别的图标）可以放在坐标轴附近作为标签。

- 尽量在视觉上突出表示与结果有关的数据。

用圆圈、颜色、下划线或箭头突出显示图表中的差异部分。