



主管单位:中国科学院

主办单位:中国科学报社

学术顾问单位:

中国人体健康科技促进会

国内统一刊号:CN11-0289

学术顾问委员会:(按姓氏笔画排序)

中国科学院院士 卞修武

中国工程院院士 丛斌

中国科学院院士 陆林

中国工程院院士 张志愿

中国科学院院士 陈凯先

中国工程院院士 林东昕

中国科学院院士 饶子和

中国工程院院士 钟南山

中国科学院院士 赵继宗

中国工程院院士 徐兵河

中国科学院院士 葛均波

中国工程院院士 廖万清

中国科学院院士 滕皋军

编辑指导委员会:

主任:

张明伟

夏岑灿

委员:(按姓氏笔画排序)

丁佳 王岳 王大宁 计红梅

王康友 朱兰 朱军 孙宇

闫洁 刘鹏 祁小龙 安友仲

吉训明 邢念增 肖洁 谷庆隆

李建兴 张思玮 张海澄 金昌晓

贺涛 赵越 赵端 胡学庆

胡珉琦 栾杰 钟时音 薛武军

魏刚

编辑部:

主编:魏刚

执行主编:张思玮

排版:郭刚、蒋志海

校对:何工芳

印务:谷双双

发行:谷双双

地址:

北京市海淀区中关村南一条乙3号

邮编:100190

编辑部电话:010-62580821

发行电话:010-62580707

邮箱:ykb@stimes.cn

广告经营许可证:

京海工商广登字 20170236 号

印刷:廊坊市佳艺印务有限公司

定价:2.50 元

本报法律顾问:

郝建平 北京灏礼默律师事务所

曹雪涛院士团队:

发现肿瘤转移和化疗抵抗新机制

●本报记者 张思玮

近日,中国医学科学院基础医学研究所暨中国医学科学院免疫治疗研究中心曹雪涛院士团队在 *Cancer Cell* 在线发表了题为“TAMs中葡萄糖代谢的增加,促进了溶酶体组织蛋白酶B的O-葡萄糖苷化,从而促进癌症转移和化疗耐药性”的研究论文。该研究报道了肿瘤相关巨噬细胞(TAM)中葡萄糖代谢通过增强溶酶体组织蛋白酶——Cathepsin B的O连接的N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰(O-GlcNAcylation)促进了肿瘤转移和化疗抵抗,首次揭示了M2样TAM是肿瘤微环境中葡萄糖摄取能力最强的免疫细胞亚群,首次发现了定位于溶酶体的O-连接的N-乙酰葡萄糖胺转移酶(OGT)的新功能。

在肿瘤微环境中存在的多种免疫细胞受到肿瘤细胞及其微环境中信号、营养物质介导的驯化并参与肿瘤的免疫逃逸和助力肿瘤细胞的生长与转移。TAM作为一种主要的肿瘤浸润免疫细胞,M1样TAM可能参与抑制肿瘤进

展,而M2样TAM能够促进肿瘤的生长、侵袭、血管生成以及化疗抵抗。对于TAM及其亚型的葡萄糖吸收及其胞内代谢如何塑造M2样TAM特异性功能,以促进肿瘤的转移和化疗抵抗是肿瘤免疫学领域亟待探究的一个重要科学问题。

该研究的主要发现及创新点包括:一是在TME中,与M1样TAM及其他免疫细胞相比,M2样TAM具有更强的单细胞葡萄糖吸收能力;二是TAM吸收的葡萄糖通过氨基己糖生物合成途径(HBP)促进溶酶体OGT对Cathepsin B Ser210进行O-GlcNAcylation修饰;三是OGT介导Cathepsin B的O-GlcNAcylation修饰可以维持高水平的成熟体Cathepsin B;四是TAM分泌的Cathepsin B促进肿瘤细胞的侵袭转移和化疗抵抗。

该研究的创新性及生物学意义主要包括:第一,首次揭示了TAM竞争性摄取葡萄糖的病理意义,即TAM竞争

性摄取葡萄糖促进HBP和OGT介导的Cathepsin B的O-GlcNAcylation修饰及后续的成熟和分泌,进而促进肿瘤的转移和化疗抵抗;这一发现进一步揭示肿瘤免疫代谢和肿瘤免疫逃逸的新机制,有助于设计针对TAM葡萄糖吸收、O-GlcNAcylation修饰的肿瘤治疗方法。第二,发现溶酶体定位的OGT可以修饰包括半胱氨酸蛋白酶之类的靶蛋白,进而调控了溶酶体在肿瘤转移与化疗抵抗中的作用,该发现拓展了我们对OGT、溶酶体生物学功能的认识。第三,首次揭示了翻译后修饰对溶酶体半胱氨酸蛋白酶蛋白水平的调控,有助于进一步探索特殊蛋白在溶酶体中稳定存在的分子机理。总之,在该研究中,研究团队首次阐明了TAM,尤其是M2样TAM竞争性摄取和利用葡萄糖对于塑造细胞特异性促肿瘤功能的重要意义,为肿瘤治疗提供了潜在靶点。

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.012>

院士之声

詹启敏:

大数据和人工智能为医学模式带来革命性改变

●丁思月

中国工程院院士、北京大学国际癌症研究院院长詹启敏在近日举行的2022年服贸会卫生健康与工业科技创新服务大会上表示,医学的需求是创新的动力,大数据和人工智能为医学模式带来了革命性的改变。

詹启敏强调,一定要提倡学科交叉,世界医药学发展史上里程碑式的重大突破没有一个是医学人单独做出来的,所以医学发展的基本要素是推动医工结合、医理结合等,医学和光学、电子、纳米技术、材料、大数据、人工智能等结合,才可能真正成为现代医学。

此外,詹启敏认为,医学有三方面的作用。第一,医学是原动力。医学的

需求是创新的动力,健康经济也将成为主导经济。第二,医学是一个大平台,很多的学科在医学这个平台上可以交叉融合,医学可以带动很多学科的交叉。第三,医学是一个很好的载体,也是一个很好的出口,人工智能做得好,出口在医学。大数据做得好,出口在医学。材料做得好,出口在医学。很多场景和应用都在医学,医学的作用非常大。

“健康是我们的最高需求,老百姓的需求是社会发展的动力,也是科技创新的原动力。医学本身也可以作为平台,作为一个应用的场景,作为一个出口。”

詹启敏介绍,大数据和人工智能为医学模式带来了革命性的改变。比如,在慢病和心脏病的管理方面,可能

导致心脏骤停的严重房颤其实在几天前就出现了一些生理的变化,这都可以通过人工智能、大数据、穿戴式设备解决。

再比如,在医学影像方面,肺部的结节如果是良性的,把所有良性的都切掉是过度医疗,但如果漏掉一个恶性的就会危害生命。临床上能够判断良性和恶性结节的大夫不是很多,特别是在基层单位,而人工智能在这方面可以帮很多忙。

詹启敏指出,人工智能未来可以帮助我们做很多事情,但也面临很多的挑战,比如数据的分享、数据的质量、数据的标准和数据的安全,还包括伦理和法律法规。