

# 缺乏人群多样性不利癌症免疫治疗

**本报讯** 科学家发现，高肿瘤突变负荷（TMB，在癌细胞内发现的突变数量）可能无法在不同的癌症患者群体中作为准确的生物标志物。该研究结果可能对免疫检查点抑制剂（ICI，一种免疫疗法）治疗的临床决策具有重要意义。相关研究近日发表于《癌细胞》。

“这项研究发现了 TMB 在不同人群中作为生物标志物的潜在问题，这在以前没有得到重视。”该论文通讯作者、美国哈佛医学院丹娜-法伯癌症研究所的 Alexander Gusev 说，“面向代表性不足人群的生物标志物研究，对精准医疗中的差异最小化至关重要。”

最近，ICI 派姆单抗获得了美国食品和药物监督管理局（FDA）的批准，可作用于治疗高 TMB 的实体瘤。随着 TMB 被用于临床决策，其不同环境的通用性是其作为生物标志物的有效性和实用性的前提。除了 TMB 的准确

评估问题外，理解其作为生物标志物在不同患者中的通用性至关重要，因为 TMB 高临界值主要是在针对具有欧洲血统的白人患者研究中建立的。然而，TMB 能在多大程度上被推广成为不同患者群体的准确生物标志物依然未知。

为了解决相关问题，Gusev 和论文共同作者、斯隆-凯特琳癌症纪念中心的 Jian Carrot-Zhang 分析了 2000 多名接受过 ICI 治疗的普通实体瘤患者的基因谱系。他们评估了临床结果，如总生存率和 ICI 失效时间。Gusev 说：“据我们所知，这是最大规模的针对基因谱系、TMB 和免疫治疗结果相互作用的分析。”

在两个独立的临床队列中，常用的纯肿瘤测序面板估计的 TMB 将个体过度归类为高 TMB 组，特别是在非欧洲血统人群中。这种偏见在有亚洲或非洲血统

的患者中尤为明显。根据结果，高 TMB 的错误分类预计会影响 21% 的欧洲血统患者。相比之下，受影响的亚洲或非洲血统患者分别为 37% 和 44%。

“如果这在一般患者群体中成立，它将对许多患者的治疗选择产生重大影响。”Gusev 说，“需要注意的是，这纯粹是一种技术偏见。该研究提出了一种修正 TMB 估计的方法，以及一种广泛适用的修正计算方法。”

作为概念验证，研究人员在接受 ICI 治疗的非小细胞肺癌患者中测试了 TMB 再校准方法。

“这并不意味着 TMB 不应该被用作非欧洲血统个体的生物标志物，但确实意味着需要更多研究和数据收集，以确定用于优化治疗结果的精确阈值。”Gusev 说，“我们也希望这强调了评估生物标志物在不同人群中准确性的重要性。”

进一步分析显示，MGA 基因的突变与欧洲人更长的总生存期和 ICI 失效时间有关，与非洲人的结果无关，与亚洲人更糟糕的结果相关。Gusev 说：“我们观察到一些个体驱动基因的祖先特异性效应，表明这种现象可能不是 TMB 独有的，但也适用于个体突变，并对其他靶向治疗有影响。”

但该研究的一个重要局限性在于，两组研究者中非欧洲人的样本量都很小。“加速从这些人群中收集数据和结果是至关重要的，这样我们才能更好地了解 TMB 和其他生物标志物如何有效推广到所有患者。”Gusev 说，“样本量限制了我们研究更多癌症类型、个体基因组改变和更多人群特异性颗粒效应的能力——所有这些都可能产生重要的额外见解。”（冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.08.022>

## 玩音乐增强记忆

**本报讯** 一项近日发表于美国《国家科学院院刊》的研究指出，用 8 周时间玩一款基于音乐节奏的游戏，可以帮助非音乐专业人士更好记住最近看到的面孔。这表明学习演奏乐器可以提高短期记忆。

几项研究发现，当涉及与音乐相关的任务，如记忆音乐序列时，音乐家往往比非音乐专业人士有更好的短期记忆。目前尚不清楚的是，这些益处是否会延续到非音乐性任务或正在学习乐器的非音乐专业人士，以及这些变化在大脑中的实际表现。

美国加利福尼亚大学旧金山分校的 Theodore Zanto 和同事随机选择了 47 名年龄在 60 至 79 岁之间的非音乐专业人士。在 8 周内，一部分参与者玩一款基于平板电脑的音乐节奏训练游戏（模拟与老师一起击鼓），另一部分参与者则玩一款文字搜索游戏。

在实验前后，参与者都进行

图片来源：DragonImages/Getty Images  
与音乐相关的游戏可以增强短期记忆。



了短期记忆测试，以衡量他们对几秒前出现的面孔的记忆力。研究发现，参加节奏训练游戏玩家的分数有了约 4% 的提高。实验前后的脑波数据也显示，音乐游戏玩家大脑右侧上顶叶活动增强了，这是一个与编码视觉信息和注意力相关的区域。

Zanto 说，这表明节奏训练提高了大脑的专注力，以便把正在做的事情转化为记忆。

“这属于记忆中注意力控制的一个方面。它以这样一种方式引导你的注意力，使你能够将其编码到记忆中，之后再从记忆中提

取出来。”他解释。

英国格林威治大学的 Josh Davis 表示，随着年龄的增长，人们记忆和识别面孔的能力往往会下降，因此任何扭转这一变化的机制都很重要。

然而 Davis 指出，这项研究显示出的效果需要在真实的面部识别场景以及实验室测试中展示出来，才能完全令人信服。

下一步，Zanto 希望将训练时间延长到 8 周以上，这可能会对记忆和回忆产生更大影响。（王方）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2201655119>

**本报讯** 美国斯坦福大学、加州大学圣地亚哥分校和中国中山大学研究人员合作研究发现了人类癌症中染色体外 DNA（ecDNA）的进化动力学。相关论文近日在线发表于《自然-遗传学》。

研究人员整合了随机分离、无偏差图像分析、基于 CRISPR 的 ecDNA 标记、活细胞成像和 CRISPR-C 的理论模型，证明随机 ecDNA 遗传导致广泛的肿瘤内 ecDNA 拷贝数异质性和快速适应代谢应激和靶向治疗。观察到的 ecDNA 有益于宿主细胞的存活或生长，并且可以在单个细胞周期内发生变化。ecDNA 遗传可以先验地预测含有 ecDNA 的癌症的一些侵袭性特征。ecDNA 以一种通过染色体癌基因扩增无法实现的方式快速适应基因组的能力促进了这些特性。这些结果表明 ecDNA 的非染色体随机遗传模式导致癌症患者的不良预后的机理。

据了解，ecDNA 上的癌基因扩增是一种常见事件，驱动肿瘤的侵袭性生长、产生耐药性和缩短生存期。目前，人们对非染色体癌基因遗传的影响（随机的血统身份特征）及 ecDNA 对体细胞变异和选择的影响了解较少。

相关论文信息：<https://www.nature.com/articles/s41588-022-01177-x>

人类癌症中染色体外 DNA 的进化动力学

（柯讯）