

科学家发现三阴性乳腺癌免疫治疗新靶点

● 本报记者 张双虎 ● 黄辛

作为一种肿瘤治疗新方法,免疫治疗近年来飞速发展,已应用于多种肿瘤的臨床治疗,并取得良好效果。然而,对于有“最毒乳腺癌”之称的三阴性乳腺癌,以靶向 PD-1/PD-L1 为首的免疫治疗依然存在受益人群有限、缺少疗效预测指标等局限性,这也成为全球医学界亟须破解的难题之一。

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科主任兼复旦大学肿瘤研究所所长邵志敏、精准肿瘤中心研究员胡欣、乳腺外科教授狄根红团队通过构建“免疫医生”文库并结合多组学研究,锁定基因“半乳糖结合凝集素 2”是三阴性乳腺癌介导免疫逃逸的“帮凶”,这有望成为三阴性乳腺癌免疫治疗新靶点,为三阴性乳腺癌免疫治疗提供新方向。近日,该成果在《科学—进展》在线发表。

筛选“最毒乳腺癌”免疫逃逸“帮凶”

人体内每天都有肿瘤细胞产生,但人体与生俱来的免疫系统会形成一种防御和保护机制,能识别对身体不利的细胞,随时进行摧毁和清除。如果免疫功能异常,机体就不能识别恶性细胞,则容易形成肿瘤。

能否有效筛选并甄别肿瘤免疫基因,为肿瘤精准治疗奠定基础?为此,复旦大学附属肿瘤医院研究团队以三阴性乳腺癌为切入点,对 2796 个疾病相关免疫基因进行 CRISPR/Cas9 基因编辑,构建了“Dr. Immune”(免疫医生)文库。通过将导入文库的三阴性乳腺癌细胞分别种植到免疫力完整和免疫力重度缺陷的小鼠

中,监测和分析肿瘤生长过程中富集或丢失的细胞。批量性观察在“肿瘤—免疫”的交互状态下,这些基因在小鼠体内究竟是参与免疫监视,还是免疫逃逸。

基于第一轮“免疫医生”的筛选,研究团队进一步升级,定制开发出更为精细的“mini-Dr. Immune”(迷你免疫医生),放到设计更精妙的多维免疫状态下开展二轮筛选。通过一轮

轮抽丝剥茧的筛选,发现同一基因在不同免疫状态下,对抗肿瘤的协同/拮抗作用可能是不同的,有的甚至截然相反。

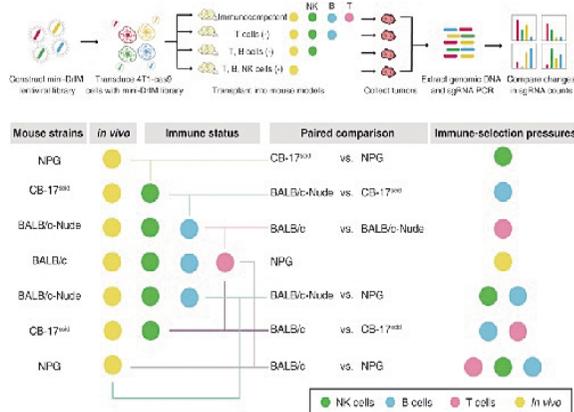
“这个发现很好演绎了同样的免疫治疗在部分患者身上有效,但在另一部分患者身上无效的情况,这一情况很可能与患者本身的免疫状态有关。”邵志敏告诉记者。

在三阴性乳腺癌中是否有关键分子,总是能“帮助”肿瘤细胞伪装,逃避免疫系统中各路免疫细胞的“追杀”呢?

根据“免疫医生”的筛选结果,并基于邵志敏、江一舟等已开展的三阴性乳腺癌多组学研究,研究团队成功锁定半乳糖结合凝集素 2(LGALS2)为三阴性乳腺癌介导免疫逃逸的关键分子。

关键分子打破三阴性乳腺癌免疫治疗“瓶颈”

通过进一步的表型研究和机制探究,研究团队借助动物模型、单细胞测序技术、RNA 测序技术、细胞共培养技术等,发现关键分子 LGALS2 主要通过调控集落



“Dr. Immune”(免疫医生)筛选模式图

受访者供图

刺激因子 1 及其受体轴(CSF1/CSF1R),招募更多的肿瘤相关巨噬细胞浸润到肿瘤微环境中,同时促进这些肿瘤相关巨噬细胞向具有抗炎及促肿瘤作用的 M2 型方向极化,从而增加了肿瘤微环境中的免疫抑制现象。因此,靶向 LGALS2 治疗有望成为三阴性乳腺癌新的免疫治疗策略。

随后,研究团队进一步开展动物体内实验,发现无论是靶向 LGALS2 所调控的 CSF1/CSF1R 轴的药物,还是直接靶向 LGALS2 的中和性抗体药,都取得了显著的疗效,肿瘤的生长受到明显抑制,三阴性乳腺癌免疫微环境中的免疫抑制现象显著逆转。

“这些结果均提示, LGALS2 作为三阴性乳腺癌潜在的免疫治疗新靶点,有望突破目前三阴性乳腺癌免疫治疗的瓶颈,打开免疫治疗的新局面,为三阴性乳腺癌患者延长生存提供新的机会和可能。”邵志敏补充说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abl8247>

空气污染是甲状腺结节发病高危因素

本报讯 近日,中南大学湘雅医院教授常实团队在《环境健康》上在线发文,首次提出长期高浓度臭氧暴露与甲状腺结节的发病密切相关,为了解甲状腺结节的发病机理提供了新思路。

该论文是首个基于真实世界大数据的湖南省甲状腺结节流行病学现状的研究,揭示了该省近 10 年甲状腺结节检出率逐年上升的发病现状。

该研究通过分析 2010 年~2019 年湖

南省 13 个地级市共 191357 名成年人的健康体检数据,发现湖南省成年人中甲状腺结节的年龄标化检出率达 42.8%,呈逐年上升趋势。尽管导致甲状腺结节发病率快速增长的原因尚不清楚,但业内普遍认为多因素综合作用的结果。

常实团队通过中国空气质量在线监测分析平台获取了湖南省 70 个空气质量监测站近 10 年的空气质量监测数据,通过等级分布图观察到湖南省甲状腺结节

检出率的分布与臭氧暴露高度一致。

研究人员进一步利用限制性立方样条函数分析,发现甲状腺结节的检出率与臭氧的暴露水平密切相关,当长期臭氧暴露浓度大于 0.036ppm 时,甲状腺结节的发病率逐渐升高。最后,研究者利用中介分析,发现长期臭氧暴露可能通过影响 TSH(促甲状腺激素)水平促进甲状腺结节的发生。(王昊昊)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1186/s12940-022-00874-8>

疲劳状态可预测

本报讯 军事科学院军事医学研究院研究员高志贤团队系统揭示了 DNA 四面体镊子的分子动力学特征,开发了基于“指数扩增反应—包覆式 DNA 四面体镊子”的生物传感法,实现了 3 种疲劳生物标志物的灵敏检测,为及时准确地诊断人体疲劳状态提供技术支持。相关研究近日发表于《化学工程杂志》。

DNA 不仅是遗传信息的载体,也是一种天然的纳米材料,被广泛应用于核酸、蛋白质和小分子生物传感器的构建。基于 DNA 镊子的生物传感法具有良好的生物相容性和高度可设计性,能够对靶物质产生特异响应,但灵敏性差、效率低等固有缺点限制了其实际应用价值。因此,设计并控制 DNA 镊子的空间结构、探究影响其生物传感性能的主要因素对开发功能化纳米生物传感平台具有重要意义。

研究人员此次发现,基于包覆式 DNA 四面体镊子的多目标物荧光传感方法具有背景低、成本小、效率高的优点,在实际应用中更具优势。

此外,该团队利用指数扩增反应的增敏效果,开发了多目标物灵敏检测的荧光传感方法,成功检测了疲劳生物标志物皮质醇、睾酮、肌酸激酶同工酶,避免了其他生理因素的干扰,提高了疲劳检测的特异性。

高志贤表示,这种基于 DNA 四面体镊子的生物传感方法能够检测多种复杂基质,不仅适用于疲劳精准诊断,还有望推动其他疾病诊断、生物安全监测和食品安全监控等多功能生物传感技术的发展。

(辛雨)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.137635>