

## 新研究揭示肿瘤中性粒细胞重编程路径

**本报讯** 上海交通大学医学院附属仁济医院-上海市免疫治疗创新研究院研究员黄来源团队解析了肿瘤中性粒细胞的特定分化途径,同时鉴定出可区分不同分化途径肿瘤中性粒细胞的表面标志物。近日,相关研究在线发表于《科学》。

利用单细胞转录组测序技术,研究团队发现原位胰腺癌小鼠模型肿瘤微环境中的中性粒细胞存在 T1、T2 和 T3 三个亚群,其转录组水平有别于骨髓、脾脏和外周血中性粒细胞。其中,

T1 和 T2 分别来自未成熟和成熟中性粒细胞的过渡性群体,经过进一步重编程可融合为终末分化的 T3 中性粒细胞状态。肿瘤内未成熟和成熟的中性粒细胞均带有 T3 细胞群的特异性染色质可及性特征和转录因子活性,表明不论成熟与否,进入肿瘤组织的中性粒细胞均具有启动重编程的能力。

研究团队进一步鉴定出可用于区分肿瘤重编程的 T3 中性粒细胞的表面标志物 dcTRAIL-R1。中性粒细胞进入肿瘤微环境或用肿瘤培养上清处理后,均可

上调其 dcTRAIL-R1 表达,并伴有 T3 特异性基因特征表达升高。此外,肿瘤内中性粒细胞的半衰期较外周血中性粒细胞显著增加,而当中性粒细胞进入肿瘤后,其 dcTRAIL-R1 水平逐渐升高并可维持至少 5 天,表明 T3 表型与肿瘤内中性粒细胞寿命延长密切相关。

研究还发现,T3 中性粒细胞主要定位于肿瘤内一个独特的具有乏氧、高糖酵解特征的生态位,表达高水平的血管内皮生长因子  $\alpha$  (VEGF $\alpha$ ),并能诱导肿瘤核心区域的血管重塑。

将 T3 中性粒细胞与肿瘤细胞共注射可显著加速肿瘤生长,反之,使用抗 dcTRAIL-R1 抗体去除 T3 中性粒细胞或使用抗 VEGF $\alpha$  抗体抑制其功能,即可消除 T3 中性粒细胞群对肿瘤生长的促进作用。此外,T3 中性粒细胞基因表达特征与癌症患者的不良预后之间存在显著关联,进一步说明了 T3 中性粒细胞群在促肿瘤生长中的作用。

(江庆龄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1126/science.adf6493>

## 纳米水凝胶滴眼液高效治疗眼部炎症

**本报讯** 复旦大学附属耳鼻喉科医院黄锦海、周行涛团队针对炎症性眼病的治疗难题,研发出一种掺杂铈基有机金属框架(Ce-MOFs)的多功能水凝胶滴眼液,提出了一种联合抗炎、抗氧化应激的无创治疗新策略。近日,相关成果发表于《美国化学会-纳米》,并入选为封面论文。

炎症性眼病的类型与病因十分复杂,常见症状为红肿热痛、功能障碍等,严重者会出现视力下降甚至失明。皮质类固醇药物是炎症性眼病干

预的常见处方,但其疗效不稳定,长期使用会引发眼压升高等副作用,因此迫切需要一种安全且广泛有效的治疗新策略。

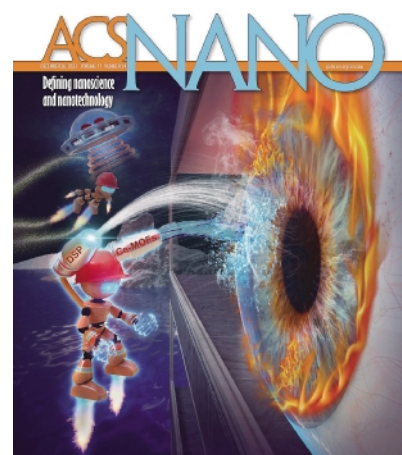
结合前沿纳米生物材料技术,研究团队开发出一种多功能水凝胶滴眼液,利用水凝胶的热敏性、可触变性和控释性能,突破了眼部药物递送屏障,显著提高了眼部的生物利用度。Ce-MOFs 是一种新兴的功能性纳米酶载体,高比表面积赋予其良好的载药能力,纳米酶催化活性使之在眼部炎症疾病中具

有多重应用潜力与优势。Ce-MOFs 通过负载的地塞米松,可实现对炎症微环境的联合调控,增强抗炎效果,减轻炎症导致的组织或细胞损伤,这种协同治疗策略实现了对炎症性眼病无创且高效的干预。

该多功能水凝胶滴眼液不仅为炎症性眼病治疗提供了一种有效手段,也为未来眼科药物研发和攻克复杂眼病难题带来了创新思路。

(江庆龄)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1021/acsnano.3c08869>



ACS Publications

图片来源:《美国化学会-纳米》

(上接第 2 版)

## 董晨:基础免疫学与临床免疫学需“双向奔赴”

当然,我们仍需正视一些短板。比如,我国临床免疫学研究未能充分利用免疫学的研究成果发现、解释临床的问题并提出新的药物研发靶点,从而对临床疾病的诊治起到推动作用。

不过,最近也有一些让我们感到兴奋的地方。一方面,越来越多的年轻医生开始投入到免疫性疾病研究;另一方面,现代免疫学的一些先进技术手段使我们可以通过单细胞测序、高维度流式分析等先进的研究方法分析免疫系统疾病。这也为临床免疫学带来了新的发展机遇。

因此,我比较乐观地认为,未来 10 年我国基础免疫学能够进一步提

高水平,实现大幅度的跨越。再过 10 年,从基础到临床再到药物研发,我们整个免疫学领域可能进入国际第一梯队。当然,这需要大家的共同努力和支持。

### 基础与临床需要“双向奔赴”

**记者:**那么,未来临床免疫学的热点在哪里?

**董晨:**我认为,过去 5 到 10 年,最大的热点是肿瘤免疫学。由于肿瘤免疫治疗手段的迅猛发展和它在治疗中的广泛应用,越来越多的人愿意投身这个领域。而最近 5 年,新冠免疫学也得到了广泛关注。

与此同时,有关自身免疫疾病、过

敏性疾病的研究得到很多临床医生的关注。但是过敏性疾病在我国的研究相对较少,需要进一步加强相关研究团队的建设。

**记者:**在您的团队中,基础免疫学与临床免疫学人才是如何培养与贯通的?

**董晨:**这是两个方面的问题,我们称之为“双向奔赴”,也是一个比较时髦的说法。

一方面,随着科学的发展以及人们对健康问题的关注不断提升,越来越多做基础研究的学生将从事转化医学研究,进行基于临床样本的研究;另一方面,我们也需要越来越多的医生投入到医学相关研究中,这就是我们常说的医师科学家。

然而,国内在这方面的培养机制相对落后。

过去,我在清华大学担任医学院院长期间,一直在与其他医学院的同事重点推进这个项目。现在,我在西湖大学会继续推进这个培养医师科学家的项目。

因为学习生命科学的学生在临床知识方面相对较弱,他们更多地研究一些共性问题;而医生通过临床训练,接触的都是个案,能够从中获得不同的视角和思路,而我們也需要这部分人投入到医学研究中。

总而言之,这两个方面的人才都需要。我觉得他们的结合将成为未来医学发展和创新的一个关键点。