

## 超精确癌细胞 3D 图谱问世 揭开肿瘤生长秘密,为早期诊疗开辟道路

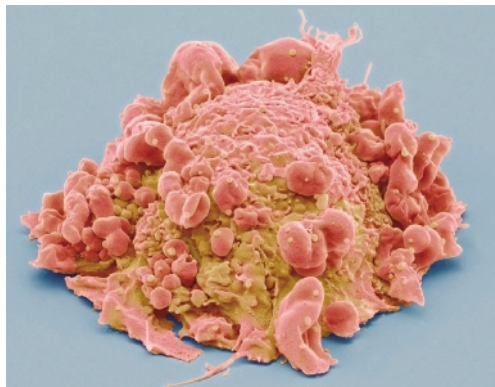
**本报讯** 精确定位肿瘤细胞并以此探究肿瘤生物学的详细地图,可以让研究人员更好地了解癌症的发展,并为潜在的治疗方式提供线索。

在10月30日发表于《自然》的12篇论文中,人类肿瘤图谱网络(HTAN)的研究人员分析了人类和动物组织的数十万个细胞,并绘制了肿瘤细胞3D图谱,同时创建了能够追踪导致癌症的细胞变化的“分子钟”。

“这些新工具使我们能够从不同视角看待癌症,并看到以前看不到的东西。”美国范德比尔特大学医学中心的计算细胞生物学家 Ken Lau 说。

在一些研究中,科学家创建了能够以单细胞分辨率研究肿瘤的图谱。他们分析了6种癌症的131个样本中的细胞组织,包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌和肾癌。研究发现,同一肿瘤的不同区域对药物的反应可能不同。而了解各种癌细胞对治疗的反应,可以帮助科学家设计更有效的治疗方法。

其他研究则使用3D图谱研究结肠



大量论文描绘了一系列癌细胞的生物学特征和位置。图片来源:Steve Gschmeissner

息肉样本。研究人员发现,息肉细胞中的分子变化,包括DNA连接的丢失和基因活性的改变,以及早期发生的免疫反应、细胞生长和激素代谢的变化,可能导致息肉细胞发生癌变。

美国麻省理工学院的干细胞生物学家 Ömer Yilmaz 表示,针对这些变化的治疗方法可以使癌症治疗和早期健康干预变得更加有效。“癌症的最佳治疗方法是预防。如果我们能够了解不同细胞群对环境 and 饮食的反应,可能就会找到更好的预防或检测方法。”

其他图谱则提供了一些线索,说明为什么某些类型的癌症比其他癌症更难治疗。“例如,免疫疗法不直接靶向癌细胞,而是帮助免疫系统消灭它们,因而对癌症的治疗效果较差。”美国丹娜-法伯癌症研究所的内科学家 Daniel Abbravanel 说。

为了查明其中的原因,Abbravanel 和同事利用60名侵袭性乳腺癌患者的数十份样本,创建了一个3D肿瘤图谱。他们研究了免疫细胞的分布,发现某些类型的免疫细胞在一些肿瘤中比其他类型更常见,特别是在接受免疫治疗的人群中。

研究发现,相隔70至220天后,肿瘤活检显示,免疫细胞,如T细胞和巨噬细胞的水平存在差异。美国范德比尔特-英格拉姆癌症中心的基因组学乳腺癌研究人员 Brian Lehmann 说:“这显示了免疫微环境的动态性,解释了为什么试图在单一时间点通过一次活检描述肿瘤特征并预测免疫疗法的结果存在不一致性。”

其他实验则揭示了细胞最初是如何癌变的。在结肠癌的研究中,Lau 和同事设计了一个“分子钟”,用来追踪正常细胞如何在肠道中失控并增殖。他们使用单细胞分析和基因编辑工具 CRISPR 在每个细胞的DNA中生成突变。这些突变就像时间戳一样,记录了每个细胞变化和分裂的时间轴。

Lau 团队将这种方法应用于418个人类结肠息肉,发现高达30%的息肉起源于几种细胞类型,而不是单一细胞。在60%的息肉中,随着生长,一组细胞开始“超越”其他细胞发展成肿瘤。他们在小鼠身上进行了两项类似研究,包括对来自112个肠道组织样本的260922个单细胞的分析,也发现混合细胞共同引发了结肠肿瘤。

这些发现推翻了之前认为结肠癌起源于肠道内壁单个流氓细胞的观点,并可能为早期诊断和干预提供更多机会。

(李木子)

相关论文信息:<https://doi.org/10.1038/d41586-024-03498-9>

## 低出生体重 为何会影响后代健康?

**据新华社电** 低出生体重儿(出生体重不足2500克)不仅本人成年后患高血压、慢性肾脏疾病的风险增加,而且这些健康风险还会波及后代。日本研究团队借助实验鼠发现影响后代健康的机制,并证明一种酶抑制剂对减轻低出生体重带给本人未来及后代健康的负面影响有效。

日本东北大学近日发表新闻公报说,该校和三重大学、帝京大学等高校的研究团队首先培育出低出生体重模型实验鼠,这些实验鼠出生时体重轻、肾脏发育迟缓。他们观察到低出生体重的雌性小鼠长大后妊娠时,母体的肝脏和胎盘重量明显较轻,而它们产下的幼鼠出生时体重也较轻。

妊娠期间,为支持胎儿生长需要,母体的代谢需求增大,因此肝脏会肥大。而研究人员发现低出生体重的雌

性小鼠妊娠时肝脏不够肥大。对它们肝脏分析显示,与肝脏肥大相关的基因表达减少。研究人员认为,低出生体重实验鼠妊娠后肝脏不够肥大,胎盘血管生成不够,其结果是肝脏陷入低氧状态,代谢途径转为优先分解糖类,使核酸代谢途径停滞,导致后代胎儿生长受限,出生时体重也较轻。

研究团队还评估了磷酸二酯酶5抑制剂治疗低出生体重引发的健康风险的可能性。他们给妊娠中的实验鼠使用该抑制剂后的结果显示,实验鼠孕育的子鼠在胎儿时期及出生时的体重都增加了。到了成年期,这些子鼠患高血压的风险也降低了。该成果有望被应用于与低出生体重相关健康问题的预防和相关药物研发。

相关论文已发表在国际学术期刊《交叉科学》上。(钱铮)

**本报讯** 提供外泌体疗法的诊所声称,它们能够以非侵入的方式修复和再生组织,治疗炎症和其他免疫相关疾病。现在,日本生物伦理学家和法律学者警告称,迫切需要对这些未经证实的干预措施进行更强有力的监管。相关研究近日发表于《干细胞报告》。

“在没有科学证据或明确监管框架的情况下,对患者进行这些治疗将面临重大风险。我们的文章强调了缺乏监管是如何导致不安全的医疗实践的,并明确了监管的重要性,这既是为了保护患者,同时也是为了促进相关研究发展。”日本京都大学教授、文章第一作者 Misao Fujita 说。

外泌体是一种负责细胞间通信的细胞外囊泡。与未经证实的基于干细胞的干预措施类似,外泌体疗法被宣传为可治疗一系列疾病——从脱发到退行性疾病,

再到与心血管疾病和其他严重疾病相关的炎症。

一些诊所可同时提供干细胞治疗和外泌体治疗,但通常价格高昂。在美国和欧盟,外泌体治疗作为生物制品受到监管,在使用前需要进行安全审查。然而,迄今为止,还没有基于临床疗效批准使用的外泌体疗法,而且这些治疗措施可能对人体造成严重伤害。

Fujita 说,在日本,对这些产品没有明确监管,甚至很难追踪和报告不良事件,这进一步增加了患者面临的风险。她补充说:“有媒体报道曾发生患者死亡和严重并发症事件,但没有一个国家层面的系统来准确跟踪或评估这些事件。我们相信,揭露这一问题并在全球范围内进行合作,是确保患者安全的重要途径。”

(冯维维)

相关论文信息:<http://doi.org/10.1016/j.stemcr.2024.09.008>

日本科学家呼吁加强监管外泌体疗法