

国内首次基因编辑猪肾移植在猕猴体内存活超半年

本报讯 近日,记者从华中科技大学同济医学院附属同济医院获悉,该院器官移植研究所教授陈刚团队在异种移植研究方面取得突破——基因编辑猪肾移植在猕猴体内存活超过半年。这在国内尚属首次。

为解决移植器官来源不足问题,医学界一直在探索将动物器官用作移植来源,但异种器官移植常出现难以完全避免免疫排斥反应及微血栓的形成。由基因编辑猪提供器官给人实施异种移植,是前沿生物技术的重要研究方向。我国同种器官移植临床应用技术已达国际先进水平,基因编

辑猪的研发能力也接近国际先进水平,但在基因编辑猪到非人灵长类动物实验中,猪肾移植给猴子迟迟未能实现长期存活。这成为制约我国异种肾移植进入临床研究的一大瓶颈。

陈刚团队于今年5月10日,在经过动物实验伦理批准后,采用pCMV阴性的4基因编辑猪作为供体,将单个猪肾移植给猕猴,同时切除猕猴的自体双肾,通过改进免疫抑制方案,最终移植肾存活184天。在移植后5个月内,猕猴的移植猪肾功能完全正常,各项生理指标也基本正常,之后出现蛋白尿并逐渐加重,病

理证实发生了新生异种抗体介导的慢性排斥反应。

陈刚介绍,对于异种移植动物实验而言,存活180天即表明实现长期存活。在国际报道中,猴子被移植基因编辑猪肾后长期存活已接近20例。美国已率先开展将猪肾移植给尿毒症病人的临床尝试,而我国若要开展类似临床病例研究,仍需先在动物实验中解决器官长期存活的问题。此次基因编辑的移植肾存活184天,标志着国内异种移植成功迈出第一步,为后续向临床研究推进奠定了实验基础。

(李思辉 常宇)



专家团队做手术。

受访者供图

急性心梗患者诊治有了新标志物

本报讯 目前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是防治心脏缺血损伤的重要手段,但面对PCI后五年内30%~40%的急性心梗患者发生主要不良心血管事件(MACEs)的严峻挑战,提前对患者进行风险分层从而有效精准干预,具有重要意义。

但遗憾的是,临床上尚无用于高风险患者的有效临床生物标志物。

为此,北京协和医院院长张抒扬教授、胡晓敏研究员团队联合北京大学基础医学院心血管研究所/北京大学第三医院张岩研究员团队和董尔丹院士团队,以及西安交通大学第一附属医院李钰研究员团队合作开展系列研究,研究成果为心肌缺血/再灌(I/R)损伤的发病机制、预后预测与防治策略提供重要依据。上述研究成果近日发表于《循环》。

心肌缺血是冠状动脉血流受阻的病理生理过程,是引起心肌损伤主要原因之一。治疗心肌缺血的有效方法包括PCI、冠状动脉旁路移植术(CABG)或溶栓治疗等,这些治疗措施可以帮助患者及时、充分地恢复冠状动脉血供(即再灌)。但这一过程本身也会引起不可逆的心脏损伤和心肌细胞死亡,称为I/R损伤。因缺乏有效的干预手段,减少再灌注损伤成为当前缺血性心脏病防治的重点。

研究显示,受体相互作用蛋白激酶3(RIPK3)在调节炎症信号和细胞死亡途径中发挥了重要作用。张抒扬、胡晓敏团队前期研究发现,RIPK3可在外周血中被检

测到,可作为多种心血管疾病的生物标志物,但其在细胞外是否具有生物学功能尚不清楚。

鉴于此,研究招募了437例接受PCI的急性心肌梗死(AMI)患者,研究发现MACEs组患者PCI手术后6小时的血浆RIPK3水平明显高于无MACEs组。通过动物实验,团队发现细胞外RIPK3作用于心肌细胞、炎症细胞和内皮细胞,引起上述细胞损伤、炎症和功能紊乱,从而加重心脏I/R诱导的炎症和心血管损伤;利用中和抗体阻断细胞外RIPK3的作用,可改善小鼠心脏I/R损伤。在机制研究方面,团队发现细胞外RIPK3作为新型损伤相关分子模式,与其受体晚期糖基化终末产物受体结合,进一步激活钙/钙调蛋白激酶II,在心肌细胞、巨噬细胞和内皮细胞中引起损伤效应。

上述研究结果表明,接受PCI手术的AMI患者的血浆RIPK3浓度与MACEs的发生呈正相关,RIPK3是PCI术后MACEs风险分层的重要生物标志物。细胞外RIPK3参与介导心肌I/R损伤,具有为心肌I/R损伤及其相关并发症的防治提供新策略的潜能。

研究人员表示,这一发现对于AMI患者的风险分层及临床治疗具有重要的指导意义,将有助于改善AMI患者预后,减少与心脏I/R损伤相关的心血管事件。(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.068595>

本报讯 近日,中山大学肿瘤防治中心主任医师牟永告/陈丽昆团队与合作者,通过全球最大规模的肺癌原发灶和脑转移配对临床肿瘤组织样本多组学分析,系统揭示了肺癌脑转移独特的分子机制与微环境特征,为精准治疗带来新思路。相关成果发表于《基因组医学》。

论文第一作者、中山大学肿瘤防治中心神经外科副主任医师段昊表示,作为肺癌患者中常见的高致死性并发症,肺癌脑转移的现有治疗手段效果有限,亟须创新疗法。

据介绍,牟永告/陈丽昆团队联合香港大学教授张高团队、四川大学华西医院教授刘伦旭团队等多家医疗科研机构,通过对154名患者的肺癌原发灶和脑转移的基因组、转录组、蛋白质组和代谢组数据进行整合分析,全面揭示了这些病灶的突变特征及分子机制。分析显示,部分基因突变(如TP53和EGFR)在原发性肺癌和脑转移病灶中高度一致,但脑转移病灶表现出更高的肿瘤内异质性,这种特征可能有助于癌细胞在脑中的适应性生存和耐药性。

研究进一步揭示了肺癌脑转移的代谢与免疫微环境特征,发现脑转移病灶的线粒体代谢尤其是氧化磷酸化通路显著活跃,而肿瘤免疫微环境则显示出明显的抑制

特性。这种独特的“代谢脆弱性”让研究团队找到了潜在的治疗突破口。实验验证表明,使用靶向氧化磷酸化的药物能够有效诱导脑转移病灶中的肿瘤细胞凋亡并显著抑制其增殖,展示了对这一特殊代谢途径进行治疗干预的潜力。

基于上述发现,研究团队进一步探索了氧化磷酸化抑制剂与抗PD-1免疫疗法联合治疗的效果。结果表明,这一创新的组合疗法显著延长了肺癌脑转移小鼠模型的生存期,展现了靶向代谢与免疫微环境双管齐下的疗效优势。这种个体化的联合治疗策略不仅改善了治疗效果,更为临床试验开辟了新思路。

“希望针对氧化磷酸化的治疗策略能在临床上得到进一步验证,造福更多患者。”论文共同通讯作者牟永告表示,该研究让他们更深入地了解了肺癌脑转移的代谢与免疫微环境特征,并为未来的精准治疗提供了参考。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1186/s13073-024-01410-8>

研究揭示肺癌脑转移潜在治疗靶点