

诊断癌症分子分型,一张膜快速搞定

●本报记者 温才妃 通讯员 吴奕

循环肿瘤细胞是液体活检的重要临床标志物。有没有一双收放自如的灵活的手,既能牢牢抓住循环肿瘤细胞,又可以将其按需释放?

江苏大学材料科学与工程学院、新材料研究院研究员刘磊团队研制出一款多功能仿生柔性膜,可以分类捕获和选择分离循环肿瘤细胞,实现对癌症的分子分型诊断。日前,相关研究成果在线发表于《先进材料》。

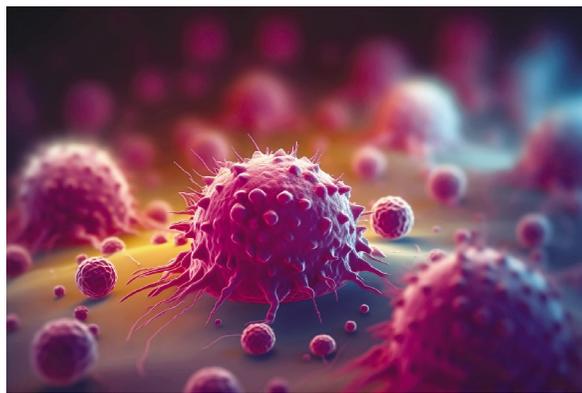
值得注意的是,在有限的病人血样中,刘磊团队的实验数据和术后免疫组织化学染色结果一致,检查准确率达到100%。

抓住它,早一步发出预警

癌细胞是一种变异细胞,有容易转移和扩散的特性,会经由体内循环系统或淋巴系统转移到身体其他部位。转移过程中,循环肿瘤细胞会从肿瘤组织上脱落并进入血液,如果能精准捕获循环肿瘤细胞,就能比体检中常规的肿瘤标志物检测更早一步发出预警信号,提醒人体组织可能有癌变的风险。

“循环肿瘤细胞非常稀少,仅占正常血细胞的十亿分之一。它非常狡猾,有着不同的表面标记物,这种表面异质性意味着它会‘变装’,一会儿穿上‘马甲’,一会儿戴上‘围巾’,很难被识别。”刘磊告诉记者,在临床检测中,由于循环肿瘤细胞具有稀有性和表面异质性特性,使得癌症精准检测面临极大挑战。

抓住狡猾的循环肿瘤细胞,是检验和鉴别肿瘤的第一步。目前,国际市场上



图片来源:摄图网

已有纳米磁珠技术,采用磁场回收的方式抓取循环肿瘤细胞。但是,这一技术有明显缺陷,循环肿瘤细胞被无数个纳米磁珠抓到后,细胞会吞噬磁珠,很难得到活的肿瘤细胞,更无法进一步分析其中携带的宝贵的生物学信息。

刘磊计划设计的智能生物界面,明显区别于磁珠。“界面就像一个灵敏的侦探,能够准确识别循环肿瘤细胞,并伸出‘大手’紧紧抓住它们,同时又能按需释放,使循环肿瘤细胞从界面上脱落下来,为下游分析奠定基础。”

结构设计,受牙釉质启发

近年来,从智能生物分子响应性体系的开发到功能性生物界面的构建,刘磊团队创建了具有动态生物活性的智能生物界面材料体系,用于循环肿瘤细胞的特异性捕获与分离。

“最开始,我们尝试的是类似于玻璃片的石英片界面,但是石英片又大又脆,无法裁剪,使用极不方便。”论文第一作者、江苏大学博士生白蒙起联想到在前

期研究中,团队曾研制过一种多功能膜,用于修复口腔中的牙釉质。受仿生牙釉质结构的启发,他们在实验室中制作界面——一层无机物、一层蚕丝蛋白,层层叠加变成一张膜。

这种柔性膜结构牢固,集化学、物理与机械作用为一体,且性能稳定、延展性好,拉伸应变接近80%,拉伸强度达到十几兆帕。

实验显示,在靶向肽和牛血清白蛋白的联合作用下,柔性膜大大增强了捕获异质循环肿瘤细胞的能力,并可通过先后添加果糖和谷胱甘肽程序化释放细胞。与硬基质材料相比,柔性膜表现出增强的细胞增殖和捕获能力,多靶点的界面与单一靶点的界面设计相比,对溶液中异质性肿瘤细胞的捕获能力提高1倍以上。

“简单地说,就是靠分子间作用力把循环肿瘤细胞牢牢抓在界面上,后期需要释放时,再通过糖、酶、多肽等刺激剪断这种联系,把循环肿瘤细胞释放出来。”白蒙起说。

临床应用,有限样本准确率为100%

人表皮生长因子受体2(HER2)是迄今为止被研究得比较透彻的乳腺癌基因之一。团队将靶向肿瘤细胞表面生物

标志物“上皮生物标志物”和“HER2”的特异性多肽固定在膜表面,以简单环保的方法制备了具有多重动态生物活性表面的TiO₂纳米管/丝素蛋白柔性膜。该柔性膜可以被任意裁剪定制成所需的片段进行应用。

在医院的临床应用中,TiO₂纳米管/丝素蛋白柔性膜可以从未经处理的乳腺癌患者血液样本中,捕获具有不同表型的循环肿瘤细胞,以区别HER2高表达或低表达,辅助诊断患者为HER2阳性或阴性,为医生提供重要的术后监测信息。

同时,在有限的病人血样中,通过双盲实验,依靠团队的实验数据作出的诊断与依靠病人组织切片的免疫组织化学染色数据作出的诊断结果一致,检测准确率为100%。江苏省人民医院教授徐建认为:“这为今后癌症患者的预后和分子分型诊断提供了依据。”

目前,在实验室中,通过TiO₂纳米管/丝素蛋白柔性膜,以一滴血的用量、用半天时间,即可得出乳腺癌患者血样的检测结果,并给出是否为HER2阳性的分子分型诊断。刘磊表示,随着实验样本的增加,团队将在同样的界面上实现对不同类型乳腺癌病理分型的全面快速检测。

刘磊期望,通过和临床的进一步结合,这种多功能仿生柔性膜可以进一步优化和拓展实用性,为患者提供无损伤、快速便捷的治疗方案。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/adma.20230>

研究阐明额颞叶痴呆主要亚型及症状的网络定位

本报讯 近日,首都医科大学宣武医院教授武力勇、卢洁团队在《脑》发表一项研究,首次确定了额颞叶痴呆(FTD)不同临床亚型相关的萎缩映射网络图,并明确了淡漠和脱抑制网络的具体定位。

淡漠和脱抑制是FTD的最主要症状,存在于FTD的所有亚型中,给家庭/社会带来沉重负担。由于个体临床和神经解剖学的变异性,传统的神经影像分析在阐明网络定位方面存

在局限性。

鉴于此,该研究共纳入来自首都医科大学宣武医院的80名FTD患者和58名健康个体进行对照,同时纳入来自额颞叶变性神经影像计划(FTLDNI)数据集的112名FTD患者及110名健康个体进行对照,最后将淡漠及脱抑制网络图与来自局灶性脑损伤患者匹配的症状网络或联合分析网络进行比较。

通过对两个数据集的分析,该研

究确定了FTD患者异质性萎缩模式及共同的映射网络。FTD中萎缩网络图包括额叶和颞叶,特别是前颞叶。bvFTD萎缩网络图分布于额叶和颞叶皮质区域,svPPA萎缩网络图分布于前颞叶区域,nfvPPA萎缩网络图主要分布于额下回和中央前皮质区域。淡漠特异萎缩网络位于眶额皮质和腹侧纹状体,而脱抑制特异萎缩网络位于双侧眶额回和右颞叶。淡漠和脱抑制

萎缩网络分别与已知的动机和犯罪病灶网络相似。

“研究定位了FTD淡漠和脱抑制症状网络,为未来FTD神经调控干预提供指导。”武力勇说。该研究不仅为FTD发病机制的阐明作出了贡献,同时为提高诊疗效果和患者生活质量打下了坚实基础。

(张思玮)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1093/brain/awae067>