

光控“细菌战士”精准治疗实体瘤

● 本报记者 胡璇子

华东师范大学生命科学学院研究员叶海峰团队及其合作者成功打造出一一种能够响应近红外光的“溶瘤细菌”,为实体瘤治疗提供了全新策略。近日,相关研究成果发表于《自然-癌症》。

“细菌特工”行动有致命弱点

实体瘤内部的低氧和免疫抑制微环境,严重阻碍了药物分子和免疫效应细胞的浸润,成为根治恶性实体瘤的关键挑战。然而,自然界中一些独特的“溶瘤细菌”,如大肠杆菌、沙门氏菌、李斯特菌等,却能精准靶向肿瘤内部的缺氧和免疫抑制区域,通过激活先天免疫系统,展现出抗肿瘤潜力。

运用合成生物学思想,科学家对细菌进行工程设计、重编程改造,将其升级为“智能活体药物工厂”。后者能够在肿瘤原位按需、可控、高效地表达输送多种抗肿瘤药物,为肿瘤治疗提供了全新视角。

然而,工程化“溶瘤细菌”在肿瘤治疗中的应用仍面临一个重要挑战,即如何在复杂生理环境下实现治疗蛋白质表达的动态平衡与精准时空控制。为此,开发一种能够远程控制细菌基因表达的精

准调控系统,成为当前的迫切需求,也是实现安全高效治疗的关键突破点。

“如果把实体肿瘤比作一座‘缺氧且布满防御工事的堡垒’,那么它的核心区域就像被层层保护的密室——这里不仅氧气稀薄,还充斥着大量‘麻痹’免疫细胞的抑制信号,让传统药物和免疫细胞难以攻入。”叶海峰告诉记者。

有趣的是,自然界中有一群“厌氧特工”,如某些兼性厌氧菌,它们天生自带“肿瘤导航系统”,能穿越复杂“地形”,精准潜入肿瘤核心的“缺氧密室”安营扎寨,甚至就地繁殖。“这就像在敌人心脏地带安插了微型机器人,给抗癌治疗带来了全新可能。”叶海峰说。

但这场“细菌特工”行动仍有致命弱点。这些微型机器人自身战斗力不足,像一群没有指挥官的散兵,谁也无法给它们下达统一作战指令,缺乏“远程遥控开关”进行发号施令。

光控“细菌战士”

为解决这一问题,科研人员给这些“细菌特工”装上了近红外光控操作系统(NETMAP 系统)。



肿瘤如同一座坚不可摧的“堡垒”,“溶瘤细菌”则如同攻城“战士”。
受访者供图

近红外光能穿透皮肤“隔空发令”,指挥细菌同步生产“抗癌导弹”等多种武器,如各种抗体药物、细胞因子、肿瘤杀伤蛋白,甚至能在治疗一键启动“自毁程序”。这套“光控制药流水线”既保证了精准打击,又避免了误伤友军,让细菌疗法真正成为对抗实体瘤的智能生物武器。

科研人员给这些“细菌特工”做了一次高科技升级——在它们体内安装了

“光控生物开关”。他们巧妙地将能感应近红外光的光敏蛋白嵌入细菌基因组。当特定波长的近红外光穿透皮肤照射肿瘤,这个开关会立即启动细菌的“制药流水线”,让它们化身微型细胞药物工厂,按需生产“抗癌导弹”免疫激活剂、“破墙炸药”基质降解酶等不同武器。

NETMAP 系统还能通过调节光照强度和时间,精准控制药物产量,真正实现“指哪儿打哪儿,要多少造多少”的智能抗癌作战。

在此基础上,研究团队进一步开发出新型减毒沙门氏菌株,通过精准敲除相关基因簇,显著降低了毒副作用,展现出优异的生物安全性,同时保持了强大的肿瘤靶向能力和瘤内增殖活性。

基于肿瘤免疫原性的差异,研究人员制定了智能化的精准治疗策略:针对高免疫原性肿瘤,系统可精准释放免疫检查点抑制剂,激活机体免疫应答;对于低免疫原性肿瘤,选择性输出细胞毒性蛋白,直接杀伤肿瘤细胞。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s43018-025-00932-3>

弱视患者视觉皮层微环路异常机制获揭示

本报讯 近日,中国科学院生物物理研究所研究员张朋团队与复旦大学附属眼耳鼻喉科医院副主任医师文雯团队合作,利用超高分辨率 7 特斯拉功能磁共振成像和频率标记脑电图技术,揭示了人类弱视患者视觉皮层微环路层级上的神经活动异常。相关论文发表于《影像神经科学》。

弱视是一种常见的视觉发育障碍,通常表现为单眼视力下降,即便矫正了屈光不正,视力仍无法达到正常水平。以往研究普遍认为弱视眼的视觉信号在传递过程中发生了衰减,但在介观尺度上参与前馈、侧向连接与反馈处理的皮层微环路的具体变化,以及双眼相互作用机制

仍不明确。

该研究发现,在弱视患者的大脑视觉皮层初级区域,来自弱视眼的视觉信号在输入层已显著减弱,并前馈传递至下游视觉区,提示弱视的异常源于更早阶段的视觉信息输入缺陷。这也印证了团队此前关于弱视患者皮层下视觉核团功能改变的研究成果——双眼侧向抑制机制失衡进一步导致 V1 区表层信号丢失,强势眼,即好眼,强烈抑制了弱视眼的信号传递,而弱视眼对好眼的抑制则显著下降。脑电频率标记数据进一步表明,眼间抑制的失衡伴随双眼视觉信息整合能力显著下降。此外,弱视眼视觉信号不仅幅度下降,而且传递速度明显变慢,整体视觉处理效率降低。

这项研究首次以亚毫米和毫秒级的精度描绘了弱视患者视觉皮层微环路的异常变化,并为弱视治疗奠定了新的理论基础。

(孟凌霄)

相关论文信息: https://doi.org/10.1162/imag_a_00561

中国位居全球高质量癌症研究产出首位

本报讯 随着癌症成为全球主要致死病因,癌症研究也成为生物科学发展最快的领域之一。近日发布的《自然》增刊“2025 自然指数-癌症”显示,2024 年,中国首次超过美国,成为位居第一的高质量癌症研究产出国家。

增刊显示,2023 年至 2024 年,中国癌症研究产出增加了 19%,份额为 2614.52,远高于美国。美国癌症研究产出增加了 5%,份额为 2481.71。不过,美国 2019 年至 2024 年的癌症研究产出仍保持首位,份额为 13431.14,中国的份额为 10121.98。美国和中国远高于其他排名前 10 的国家,如英国(第 3)、德国(第 4)和日本(第 5)。而美国癌症研究在

自然指数中的占比超过其他任何排名前 50 的国家,2019 年至 2024 年占其自然指数总份额的 11%;中国占比为 9%。

与此同时,2019 年至 2024 年癌症研究产出百强机构榜单中,中国有 35 家机构上榜,美国有 40 家机构上榜。在其中的机构 10 强中,美国哈佛大学居于首位,份额为 1169;第二位为中国科学院,份额为 768。中山大学、上海交通大学、复旦大学进入机构 10 强。

“中国已成为癌症研究产出方面增长最快的国家。与其他国家的坚实合作、开展临床试验能力的快速增加,这两个因素使中国在该领域具有很强实力。”自然指数高级编辑 Bec Crew 说。

(冯丽妃)