

溶瘤病毒能对肿瘤细胞进行定向“溶解”，已成为肿瘤免疫疗法中重要的一员。近日，我科学家成功构建加强版溶瘤病毒，相关疗法已获批进入临床试验。



加强版溶瘤病毒面世 定向“溶解”癌细胞是它的绝招

本报记者 谢开飞
通讯员 欧阳桂莲

癌症是严重影响人类健康、威胁人类生命的主要疾病之一。传统癌症治疗采用的化疗、放疗存在“杀敌一百，自损三千”的痛点，给癌症患者带来明显的毒副作用。时下，靶向治疗和以PD-1/PD-L1抗体为代表的免疫疗法等，具有一定疗效，但远未能满足临床需求。

溶瘤病毒能对肿瘤细胞进行定向“溶解”，已成为肿瘤免疫疗法中重要的一员，但其

其疗效易受肿瘤免疫抑制性微环境的限制。为此，我国科学家研制出新一代肿瘤免疫治疗药物——注射用重组人PD-1抗体单克隆疫苗。

该抗肿瘤新药目前已通过国家药监局的临床试验审批，正在开展I期临床试验。

领导该项目研究的厦门大学夏宁邵课题组近日在国际期刊《癌症免疫学研究》上发表论文称，他们构建了加强版溶瘤病毒，可通过直接“溶解”肿瘤细胞，并激活机体免疫系统来“追杀”肿瘤细胞，从而提高癌症治疗效果。

溶瘤病毒肿瘤免疫疗法研究，并积极探索溶瘤病毒肿瘤免疫组合疗法的应用潜能。

“尽管溶瘤病毒疗法在临床治疗和实验研究中展现出一定的肿瘤治疗效果，但其疗效很大程度上受到肿瘤免疫抑制性微环境的限制。”研究人员说。原来，溶瘤病毒在感染肿瘤细胞和杀伤肿瘤细胞的过程中，会触发免疫系统的抗病毒反应，导致肿瘤微环境里的干扰素水平升高。而这种变化会导致癌细胞变得“警觉”起来，在其表面产生更多的PD-L1蛋白——能够与T细胞表面的PD-1蛋白特异性结合，从而抑制T细胞的活化和增殖。进入“待机”状态的T细胞，无法发挥识别并清除癌细胞的正常功能，溶瘤病毒疗效自然大打折扣。

“如果不拆散PD-1和PD-L1，T细胞便很难完全‘剿灭’癌细胞。”研究人员告诉记者。

找到了问题的关键，他们创造性地改造了溶瘤病毒——让溶瘤病毒整合PD-1抗体基因。这样，当加强版溶瘤病毒在癌细胞内复制时，PD-1抗体也会同时产生。

所谓PD-1抗体，就是一种能够和PD-1蛋白特异性结合的蛋白质。研究人员表示，PD-1抗体与T细胞上的PD-1结合，让癌细胞PD-L1不能与T细胞上的PD-1结合，从而揭开了癌细胞伪装的“面具”，T细胞也就不会“待机”，能够和加强版溶瘤病毒并肩开展对癌细胞的识别与清除。

而“看似聪明”的癌细胞可能到死也不会明白：是自己提供场所复制溶瘤病毒，以攻击更多的癌细胞；也是自己产生了PD-1抗体，让伪装的“好人卡”失效。最终，作茧自缚，自己“杀”死了自己！

被“迷惑”的免疫系统不再起作用

当前，癌症是全球致死率较高的主要疾病之一，并且发病率和死亡率仍不断增高，呈现上升态势。据统计，2018年全球恶性肿瘤新发病例约1808万例，死亡病例约956万例，中国分别约占23.7%和30%。

癌细胞由“黑化”的正常细胞衍生而来，它能无限增殖并破坏正常的组织。而人体免疫系统就像一支精密的“警察部队”，24小时昼夜不停地保护着人体的健康，并像雷达一样时刻监视着是否有癌细胞出现。因此，利用身体的免疫系统来对抗癌症，成为目前最有潜力的治疗方式之一。

然而，这支“警察部队”目前还不能完全自主地将癌细胞“斩草除根”：当免疫系统监测到癌细胞出现时，会提取“犯罪嫌疑人”癌细胞的

特征，也就是肿瘤相关抗原，并派出“王牌军”T细胞进行围剿。一旦T细胞动手，癌细胞便会亮出“伪装的好人卡”——PD-L1蛋白，通过“迷惑大法”，成功逃脱。

原来，狡猾的癌细胞早就发现了T细胞的“软肋”。T细胞表面有个蛋白叫做PD-1，当它遇上癌细胞表面的PD-L1蛋白后，T细胞不但不会认为癌细胞是“好人”，还会进入“待机”状态，不能正常地开展对癌细胞的识别与清除。

既然免疫系统“自带的杀毒软件”起不了作用，科学家们便把目光投向了“外援”。在此背景下，具有广谱、高效和副作用小等优点的溶瘤病毒疗法，逐渐进入人们的视野，并成为肿瘤治疗研究领域的新热点。

揭开癌细胞自我伪装的“面具”

溶瘤病毒是一类通过天然的或经过基因工程技术改造的，具有溶瘤活性的病毒；而溶瘤病毒疗法是一种利用溶瘤病毒对肿瘤细胞进行特异性杀伤，释放肿瘤相关抗原激活机体产生抗肿瘤免疫应答的免疫治疗方法。

一个“好”的溶瘤病毒，能够高效“溶解”癌细胞，而几乎不伤害正常细胞。不但如此，溶瘤病毒还会诱导肿瘤细胞释放更多的细胞因

子，“号召”更多的T细胞参与到抗肿瘤的战斗中，提高肿瘤治疗功效。

上世纪90年代，分子病毒学和基因工程技术的快速发展使得病毒基因的改造成为可能。目前为止，全球共有3款溶瘤病毒产品获批上市用于肿瘤治疗，包括疱疹病毒、肠道病毒、牛痘病毒在内的十多种病毒被开发成溶瘤病毒药物并进入临床试验。众多国内外药企都竞相开展

携手免疫系统“围剿”癌细胞

加强版溶瘤病毒，是否真的如理论预计的那么安全有效呢？对此，研究团队基于细胞模型和动物模型，开展了大量的研究实验，并取得了更为全面的认识。

研究团队在小鼠实验中发现，加强版溶瘤病毒比普通版溶瘤病毒，有更好的肿瘤治疗效果，它既有PD-1抗体治疗的优势，又有溶瘤病毒疗法的长处，还能弥补这两种疗法单用时的不足。真正做到“1+1>2”，双管齐下，相辅相成。

原来，加强版溶瘤病毒在“杀”死癌细胞的过程中，还会导致“报警因子”DAMPs的释放，从而吸引更多的T细胞参与战斗。而PD-1抗体能源源不断地产生，聚集在癌细胞周围，让T细胞不被迷惑，从而维持T细胞的“战斗力”。

不仅如此，加强版溶瘤病毒还具有“牵一发而动全身”“避免复发”的优点。原因在于一旦激活了免疫系统，不仅T细胞“奔赴战场”，免疫系统中的B细胞产生的抗肿瘤抗体，也能参与到战斗中，使得未给药区域的肿瘤，一起被免疫系统清除。而且围剿行动结束后，免疫

细胞并未功成身退。研究团队在模拟晚期肝癌的双侧荷瘤小鼠模型中发现，治愈后的小鼠具有长效的抗肿瘤免疫记忆，能抵抗相同癌细胞的再次攻击。

“这是由于一部分的T细胞和B细胞会演变成‘记忆很好’的记忆细胞，会记住癌细胞的特征并列入‘黑名单’。当相同的癌细胞再次出现时，它们能第一时间识别，并直接围剿，从而避免复发。”研究人员解释说。

研究人员告诉记者，该药物针对多种恶性肿瘤，如头颈部癌症、肺癌、结直肠癌、黑色素瘤、宫颈癌、膀胱癌、胰腺癌、肝癌等，可进行瘤内注射、静脉滴注或胸/腹腔局部给药。目前，该药物尚处于临床试验阶段，有待更多的临床验证。

当前，国内市场上的创新抗肿瘤药物中，进口药物占据主导地位，对我国的肿瘤用药安全形成了巨大的潜在威胁。此次，我国自主研发的抗癌新药“注射用重组人PD-1抗体单克隆疫苗”顺利进入临床，无疑为我国创新抗肿瘤药物研发注入了新的力量，也给更多癌症患者带来了更多希望。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

一种非细胞补片 可修复心肌梗死后心脏



《科学·转化医学》
2020.4.8

心肌梗死后用于心脏重构的细胞疗法具有治疗性，部分原因是旁分泌作用。基于此，美国北卡罗来纳州立大学的黄柯(音译)等研究人员利用脱细胞心肌和人心肌基质细胞分泌的包膜因子，制备了非细胞心肌补片。低温保存后，补片能保持效力，改善心肌梗死后大鼠和猪的心脏功能，缩小梗死面积，增加血管生成，可以帮助增强心脏重塑。

迁徙行为转变 或促进物种多样化



《当代生物学》
2020.4.6

迁徙动物每年迁徙数千公里。当一个迁徙物种的个体停止迁徙并建立定居种群时，就会发生迁徙损失(即迁徙下降)，这种现象在鸟类和蝴蝶中有记录。从理论上讲，如果定居和迁徙的种群在繁殖上相互隔离，迁徙的损失和收益可能会促进物种形成。美国伊利诺斯州大学芝加哥分校生物系学系的戈麦斯-巴哈蒙等研究人员提出的证据表明，尾尾霸王鹞(Tyrannus savana)的迁徙下降导致了物种形成，从而导致繁殖隔离。迁徙下降的频率明显高于其增加的频率，迁徙和部分迁徙的物种形成率超过定居的物种。性状进化模型表明，部分迁徙是该物种在迁徙和定居状态之间的中间步骤。考虑到部分迁徙在迁徙动物中广泛存在，通过迁徙行为的转换而形成物种可能是一种重要但被忽视的动物多样化机制。

无论三角形、方形、圆形，还是类似古钱币的圆形方孔

你要的人工组织结构，未来可以按需定制

本报记者 李丽云 通讯员 衣晓峰

在地球生物进化过程中，最原始的单细胞生物如何进化成多细胞生物，并演化成具有组织和器官的高等生物，科学家们一直在通过各种方法试图揭晓答案，借助人工组织是其中的一种研究途径。

近日，哈尔滨工业大学化工与化学学院韩晓军教授及团队成员李庆川、李书彬等人，在国际著名杂志《自然·通讯》上发表论文称，团队利用程序化磁控方法，构建出了形状可控的人工组织，为研究多细胞生物的进化提供了宝贵模型。这项工结合学术成果设计新颖，还将在合成生物学、组织工程学、生物医学工程等领

域，以及修复受损机体、筛选抗癌药物和深入探讨恶性肿瘤形成机理等方面，有着广阔的应用前景。

“类细胞”选材于巨型磷脂囊泡

在地球生命的进化过程中，组织或器官由特定空间排布的细胞组成，以整体行为执行比单细胞更高级的生物学功能，是生物多样性得以形成的关键因素。韩晓军介绍说，开展基于人造细胞的组织构建研究，可以为人类了解多细胞生物内部世界之迷打开“一扇窗”，并为可植入体内的人工组织的设计和构建奠定理论基础。

现阶段，在国内外的实验室里，脂质体、聚合

物和油包水液滴等“类细胞”结构已经被用来构建人工组织，但当前大多数组织样结构都是某些“类细胞”结构的无定形聚集体。研究证实，巨型磷脂囊泡是细胞的理想模型，而将大量巨型磷脂囊泡组装成空间编码的类组织结构以模仿自然组织，科学家们努力多年一直没有实现。

组装成各种形态的类组织结构

韩晓军解释说：“组织、器官、系统的形成，都是建立在细胞的分裂、分化和生长基础之上的，只有分化成专门的细胞和器官，生命活动才能更高效地进行。”不仅如此，多细胞的优越性还体现在对突发性事件的抗击能力上，这就和在原始部落中人们群居生活的情况类似，当面对野兽侵袭时，若是部落里个人落了单之后，就必然难逃被猎杀的命运。

韩晓军团队在研究中以高渗和低渗溶液模拟“野兽”的角色，分别对单细胞和多细胞构成的人工组织展开“袭击”，发现单细胞迅速破裂，遭到损害；而多细胞打造成的人工组织坚不可摧，显示出磐石般的稳定性。这一现象提示多细胞凝聚成的组织群体呈现出来的强大集体力量。

根据磁阿基米德效应，引入顺磁性介质可增强抗磁力作用，能够驱使抗磁性物质移动到局部磁场最弱区域。韩晓军团队借鉴这一原理，率先在不锈钢网内部经过调节网孔的形状、网孔的距离等，用巨型磷脂囊泡充当人造细胞，组装成拥有特定空间排布的各种组织形态，包括三角形、方形、圆形，甚至类似古钱币的圆形方孔等形态。通过控制施加磁场的空间位置、

时间顺序，以精确调控多种人造细胞的空间排列，使其呈现各种形态的类组织结构。

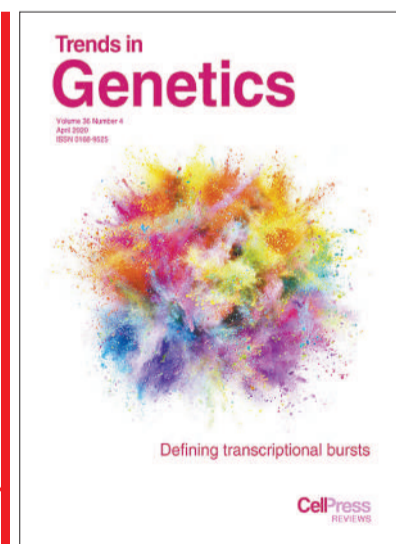
有望“定制”功能复杂的可移植器官

除了可帮助人们理解生命起源，这项多细胞人工组织的研究，还将在维护人类身体健康中发挥作用。时下，随着人们生活水平的日益提高，暴饮暴食、抽烟酗酒、工作压力陡增、日常作息规律严重扰乱等不良习惯层出不穷，对人体健康带来了极大危害。比如，在医院里，因为疾病的终末期而等待更换心、肝、肾、大小肠等器官的危重病人数量庞大，而器官移植的供体十分奇缺，手术风险巨大，预后效果难以预料。

构建体外人工组织并赋予其生命活力，有望向制备可临床移植的人造器官迈出一大步。在不远的将来，拥有复杂功能的“定制”器官或将替代真实的器官植入人体内，从根源上突破器官不足的“瓶颈”。韩晓军团队在研究中将两种人造细胞混合“搭建”成人造组织，其中一种人造细胞内部经生化反应生成的产物，可扩散到另外一个细胞内部，并引起生化“互动”，进而得到了有信号传递功能的人工组织。这使科学家制造功能更加复杂的人工组织有望“梦想成真”。

韩晓军教授指出，人工组织的制作及功能的模拟虽然取得了初步进展，但距离合成真正具备自主功能的人造器官尚有很长的一段路要走，还需要根据现有科研成果，向着更复杂、更精细、更接近生物功能的方向靠近。

基因转录不连续 可视化扩展相关认知



《遗传学趋势》
2020.4

基因活动可以是不连续的，这一观点不会让许多生物学家感到惊讶——许多基因在何时何地可以被表达是受到限制的。然而，在过去15年里，“转录爆发”这一总括性术语下的一系列观察结果引起了人们极大的兴趣。对不连续转录动力学的直接可视化扩展了我们对基本转录机制及其调控的理解，并提供了细胞生命周期中基因活动的实时读数。英国牛津大学的爱德华·图纳克里夫等研究人员试图调和“转录爆发”研究中出现的不同观点，以及这一工作是如何将不同调控输入的相对重要性与其基因活性的正常动态范围联系起来的。

