

可预测药物疗效,准确率达89%

微肿瘤模型:让癌症治疗不再“开盲盒”

◎本报记者 张佳星

目前,公认有效的肿瘤疗法综合有效率往往在30%左右,少有超过40%。确诊为癌症后,应该如何对患者进行治疗?对于医生而言,虽然有各种临床实践指南指导治疗方案的选择,但通常来讲并没有统一的标准答案。特别是针对癌症晚期患者,治疗方案经常要靠不断试错。

4月8日,国际期刊《细胞·干细胞》发表的一项临床研究结果表明,一种肿瘤样细胞簇(PTCs,简称微肿瘤)模型能够精准预测肿瘤药物疗效,准确率达89%。这项研究由北京大学未来技术学院副院长、教授席建忠团队,与上海市胸科医院姜丽岩团队、北京大学肿瘤医院吴楠团队、北京协和医院刘洪生团队、河北省肿瘤医院丁翠敏团队、北京基石生命等相关团队联合开展。

如何通过提前试药让肿瘤治疗有效率大幅提高?微肿瘤模型能够真正做到指导临床用药的原理又是什么?科技日报记者专访了相关专家。

寻找提前模拟诊疗效果的患者“替身”

过去由于治疗手段有限,放疗、化疗和手术治疗曾被称为肿瘤治疗的“三板斧”,施展之后就没了“后招”。随着生物技术的发展,如今不断有新的诊疗方法诞生,让“不治之症”有了治愈希望。目前,临床上已有免疫细胞治疗、抗体偶联药物治疗、抑制剂小分子靶向药物治疗等新疗法,以及这些疗法的联合治疗手段。

但新的问题也随之而来。新疗法的治疗效果往往因人而异,例如治疗黑色素瘤的CAR-T疗法,在临床试验中也会给一些患者带来细胞因子风暴,继而危及生命。由于肿瘤细胞千变万化,人们发现,不会存在一种疗法对所有肿瘤细胞都有效。但哪些疗法能抑制肿瘤,哪些又会导致糟糕的超期进展?在患者试药前,疗效往往难以准确预估。

如何不让患者在开展肿瘤治疗时像“开盲盒”?“我们必须在患者试药前打开‘盲盒’。”席建忠说,临床急需一种能够模拟诊疗效果,帮患者试药的“替身”。

一直以来,寻找患者“替身”的研究一直在开展,从分子层面到细胞层面再到试验动物。例如DNA测序技术,能通过测序对肿瘤患者开展针对错误基因的靶向治疗。但由于一些肿瘤的发生并非由单个基因引起,因此这种方法适用范围受限。

“在体外构建肿瘤类器官的方式也被认为可以预测癌症的治疗效果。但由于肿瘤类器官的培养过程需要一种重要成分,即基质胶或其他细胞外基质替代品,因此含有可能会影响实验重现性的不确定因素,目前距离临床应用还有一定距离。”席建忠说,团队此前也平行开展和尝试过相关技术路线,但由于效果不理想未能推进。

维持各类细胞的生命分子“联络线”

为了让体外模拟肿瘤细胞准确“复盘”药物的作用,席建忠认为,一切要向临床看齐,肿瘤细胞的模型越接近临床实际,试药就越准确。但是,离开患者身体的肿瘤细胞能存活下去已属不易,让细胞不发生变化则更加困难。



图为科研人员进行癌细胞的“活体”生物样本医学研究。

韩苏原/中新社/视觉中国

“如果将肿瘤细胞从体内取出,脱离了生长环境的肿瘤细胞内部的信号通路、关键因子都会发生变化,很难进行干预。”席建忠介绍,在重新梳理分子生物学、免疫生物学等基础理论后,他意识到,免疫与肿瘤的发生互为依托,这也是为什么近年来肿瘤微环境越来越受到学术界重视。

和肿瘤类器官、肿瘤细胞系、3D打印肿瘤细胞等其他模拟肿瘤细胞的技术体系不同,席建忠团队构建的微肿瘤模型中不仅含有肿瘤细胞,还包括内源性基质细胞、免疫细胞等多种细胞。“不同类别细胞在体内形成生命分子‘联络线’,在我们的微肿瘤模型中依旧是活跃的。”席建忠说,为了保持这种活跃度,团队进行了大量探索和实践。

最初,团队研究使用的是患者进行检测后,医院用不上的胸腹水、病理检测的剩余样本等。在对这些样本进行了一般流程的质检后,团队开始寻找让肿瘤细胞尽可能维持原状的培养条件。“我们通过分析培养细胞与体内肿瘤组织间的信号通路差异,筛选出各种信号通路调控因子以及小分子抑制剂。”论文第一作者、北京大学未来技术学院博士后尹申意介绍,“配方”的摸索耗费了团队大量时间。细胞表面的膜蛋白约有4000—6000个,细胞与细胞之间的“联络”通道不计其数,包括生长因子在内的内小分子物质调配,对于肿瘤微环境会产生多样的影响。

在海量的试验中,与临床效果相近、让肿瘤离体培养后不失真是研究团队锚定的目标。为此,团队一改在成果转化时才与临床医生合作的既定模式,在开展研究早期就与临床医生开展紧密合作。“我们从患者治疗早期就开展伴随研究,跟踪我们的分析效果与临床治疗效果是否贴合。”席建忠说,构建微肿瘤模型很像训练人工智能大模型,必须要经过临床实践学习和比较才能做到与真实情况贴近。

当摸索的“配方”开始与临床诊疗结果越来越一致时,团队开始对微肿瘤模型开展分析。“我们发现,经过培养后打散的操作,肿瘤细胞会自发凝集成球形,免疫细胞和肿瘤细胞混合的部分则自发凝集成葡萄状、棉花状等各种形态。”尹申意说,“显微镜下能清晰地看到肿瘤与免疫的‘较量’在继续,这表明我们的培养成功做到离体仿真。”

在多个癌种中验证应用可行性

此前,研究团队曾与国内10多家医院开启临床研究,为包括肺癌、乳腺癌、胃癌、结直肠癌、食管癌等在内的十几个癌种的诊疗提供精准用药指导服务。“这次研究是我们非小细胞肺癌患者中开展的一次系统性研究。”席建忠介绍,临床验证的结果进一步证明了团队创新策略的有效性。微肿瘤模型体系抛弃了基质胶在肿瘤细胞培养中的作用,选用其他方式做替代,进一步保留了肿瘤微环境,让预测结果更准确。

为了满足临床需求,团队测试了一系列培养器件基底亲水性等性质对培养的影响,发展出微型高通量培养和筛选芯片。在此基础上,团队能够在10天内为患者开展100—5000次药物测试。此次研究共为283名患者建立了非小细胞肺癌微肿瘤模型,并以模型为基础开展化疗药物及免疫药物敏感性检测。经临床双盲实验验证,预测药物疗效准确率为89%,充分展现了微肿瘤模型用于个性化精准治疗的可行性。

“当前通过体外模型进行精准治疗指导的技术较多,然而大多未得到临床实践的验证和证明。”席建忠坦言,实验室的研究成果要开展临床转化需要满足3个条件:首先是准确性;其次是效率,如果模型构建和筛选需要数月时间,肿瘤患者等不起;最后是技术要能够进行标准化,便于临床推广。

为了加速这一技术的临床应用,去年,来自国内医院多个癌种领域的37位专家共同形成了《微肿瘤模型构建及其药敏检测技术中国专家共识(2023年版)》,为该模型在基础科研、医药研发以及肿瘤精准医疗领域中的应用与发展奠定基础。

“再过一段时间,我们参与的17个临床研究都会陆续发回研究成果。”席建忠说,相关研究大多已开展数年,对几百个病例进行跟踪研究,涵盖多数实体肿瘤类型,同时涉及肿瘤进展不同时期患者和临床治疗进程的不同阶段。届时,结果将进一步验证该模型对于精准用药指导的准确性和有效性。

医线传真

鱼油不饱和脂肪酸新活性揭示

科技日报(记者吴长锋)记者4月9日从安徽大学获悉,该校张忠平、张瑞龙团队以荧光寿命成像方法,揭示了不饱和脂肪酸Omega-3在细胞脂肪代谢和巨噬细胞泡沫化过程中的新活性。相关研究成果近日发表于国际期刊《美国科学院院刊》。

脂肪代谢异常是肥胖、动脉粥样硬化、心血管疾病和高血脂等的诱因。鱼油是目前被广泛使用的保健品,其富含的两种Omega-3多不饱和脂肪酸DHA和EPA,被认为是预防动脉粥样硬化和心血管疾病的关键有效成分。

动物实验已经证实,Omega-3能有效降低血液中甘油三酯水平,但DHA和EPA调节细胞内脂解的分子机制,及其缓解动脉粥样硬化的细胞生物学过程尚不清楚。这一认知缺失,使得人们对鱼油配方改进一直缺乏有力的分子细胞生物学依据。其中,关键难题是缺乏实时测量细胞内脂肪代谢及其相关细胞器动力学手段。

针对脂肪代谢及其相关动脉粥样硬化过程,研究团队开发了一种激发态质子转移(ESPT)型荧光寿命探针以及影像测量方法。在正常生理状态下,ESPT探针与脂肪酸分子无明显相互作用;在激发态下,ESPT探针才可夺取脂肪酸质子产生寿命变化。这样不仅实现快速可逆响应,而且不影响脂肪酸代谢和转运等生理过程,为研究活细胞脂肪代谢提供了新手段。

通过上述细胞脂肪代谢定量测量方法,研究人员对吞噬低密度脂蛋白的巨噬细胞进行了研究。结果发现,DHA可以降低约50%细胞内脂肪,可明显抑制巨噬细胞分化为泡沫细胞,进而起到预防血管斑块形成的作用。而鱼油中另外一种重要成分EPA充当了脂质代谢“缓冲剂”,抵消了DHA的降脂作用,维持脂肪水平相对稳定。研究人员认为,这些发现为未来优化鱼油配方、提升预防动脉粥样硬化效果提供了前瞻性指引。

植入式电子医疗器件材料或可生物降解

科技日报(记者魏依晨)4月9日记者获悉,南昌大学国际有序物质科学研究院教授汤渊源与东南大学等机构科研人员合作,制备了具有大电响应的可生物降解铁电分子晶体。这一成果不仅为瞬态植入式电子医疗器件提供了有潜力的候选材料,也为分子压电材料在人体健康领域应用开辟了新的出口。相关研究成果日前在《科学》上发表。

当前,人们对医疗健康的需求日益旺盛。植入式压电生物医学器件的研究蓬勃发展,有望帮助人们提升生活质量。目前,压电应用主流材料主要包括无机铁电陶瓷和铁电聚合物。然而,这些传统材料存在的一个显著问题就是它们不可生物降解。这意味着,当这些材料制成的植入式电子器件应用于人体时,需要进行二次手术来移除。这无疑增加了患者的风险与不便。

相比之下,铁电分子晶体合成简便、易于加工,同时具备轻量、良好生物相容性和可调控的物理性能。因此,铁电分子晶体被视为植入式瞬态压电器件的理想候选材料。然而,目前市场上可生物降解的铁电分子晶体数量稀少,且压电性能不尽如人意。

研究团队开发了一种铁电分子晶体(HFPD),将小分子压电性能提升了4倍,起到了“四两拨千斤”的作用。HFPD能够轻松溶解于多种溶剂,特别是体液,这对于其在生物体内的降解过程极为有利。此外,HFPD还展现出良好的生物安全性、生物相容性和生物降解性,这为在生物医疗领域应用提供了广阔前景。

考虑到晶体的脆性和刚性,团队通过溶液蒸发法制备了HFPD-聚乙烯醇柔性压电复合薄膜。基于这一压电复合薄膜,团队又成功组装了一个可控的瞬态机电器件,并证实其具有良好的生物传感性能。

我学者发现

果糖促进肿瘤进展机制

科技日报(记者陈曦)果糖是一种化学式与葡萄糖相同的单糖,广泛存在于天然食物中。4月9日记者获悉,天津医科大学肿瘤医院/天津市肿瘤研究所教授牛瑞芳、张飞团队,成功揭示了果糖调控代谢重编程促进恶性肿瘤进展的机制。相关成果近期发表在国际期刊《癌症研究》上。

代谢重编程是恶性肿瘤的重要特征之一,从癌前病变、肿瘤生长、局部浸润到远处转移等各个阶段,都伴随着肿瘤细胞代谢型的改变。果糖作为天然糖中较甜的一种,被广泛用作加工食品的甜味剂,特别是近几十年来,其消费量急剧增加。然而,果糖摄入过多会促进多种肿瘤发生和进展,并导致患者预后不良。

从生理上讲,果糖通过葡萄糖转运蛋白5(GLUT5)被人体吸收到肠腔,主要在肝脏、肾脏和脂肪细胞中代谢。牛瑞芳介绍,事实上,大多数正常组织很少表达GLUT5,因此不能直接利用和代谢果糖。而一些研究表明,肿瘤细胞表达GLUT5并能够代谢果糖,且肿瘤组织中GLUT5的表达和果糖利用,与肿瘤进展和患者预后相关。但果糖促进肿瘤进展的详细机制仍有待阐明。

此次团队研究发现了果糖利用与胰腺导管癌(PDAC)进展之间的功能关联,证明GLUT5在体内和体外介导的果糖代谢维持了PDAC细胞的存活、增殖和迁移能力。在葡萄糖不足时,GLUT5介导的果糖摄取和利用促进了PDAC的进展。果糖不仅替代葡萄糖为PDAC细胞提供三磷酸腺苷和碳源,还赋予细胞代谢可塑性,使其更能适应肿瘤微环境。

在此前的一项研究中,团队确定了果糖通过增加血管生成促进肿瘤进展的直接作用和机制,为更好地了解肿瘤代谢重编程提供了可靠证据。两项研究结果显示,一方面,果糖能够被肿瘤细胞摄取并代谢,抑制肿瘤微环境中营养缺乏导致的自噬性死亡,从而维持肿瘤细胞的存活和增殖,赋予肿瘤细胞代谢可塑性。另一方面,果糖能够促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成,从而促进肿瘤生长和转移。

张飞说,与葡萄糖不同,果糖对正常细胞的存活和生长而言并不是必需的,人体内仅有肝脏和脂肪等少数组织表达果糖代谢相关蛋白。因此,靶向果糖代谢特异治疗肿瘤或将成为一种潜在治疗策略。

新型组织工程支架助软硬组织界面一体化再生

◎本报记者 王春

近日,中国科学院上海硅酸盐研究所研究员吴成铁团队在免疫多细胞支架用于肌腱-骨修复领域取得重要进展。相关研究成果近日发表于期刊《科学进展》,团队已将成果申请发明专利。

肌腱-骨界面连接着肌腱和骨骼,由肌腱、骨和纤维软骨组成,具有复杂的分层结构,包括梯度物质成分、细胞外基质和细胞表型,相邻组织之间存在逐渐和连

续过渡。这种具有独特结构的界面连接了软组织和硬组织,能够进行有效的机械应力传递,缓解软-硬组织界面处的应力集中,充分发挥骨骼肌功能,在人体运动功能中起着重要作用。然而,由于界面处多组织再生能力差,生理环境复杂,一旦损伤,临床上采取保守治疗或手术修复,易形成杂乱无章的纤维血管瘢痕组织,引起界面结构不良和机械强度减弱,导致患者愈合后组织活动受限。

开发出兼具多组织再生活性和免疫调节功能的组织工程支架,对于肌腱-骨

天然结构恢复至关重要。吴成铁介绍,组织工程支架是一种能够有效促进损伤组织修复的治疗方法,在肌腱-骨损伤领域引起相关研究人员的广泛关注。然而,传统生物材料倾向于增强与肌腱-骨界面直接相关的生物学功能,例如成骨分化或成肌腱分化,却忽略了损伤部位周围三维微环境的影响,特别是体内免疫细胞引发的炎症反应。在各种免疫细胞中,由于与肌腱纤维化密切相关,巨噬细胞在肌腱-骨界面损伤中越来越受到关注。

以往研究表明,通过减少肌腱-骨界面处的M1巨噬细胞积累,诱导M2巨噬细胞极化,可使肌腱-骨界面获得更好的组织学结构和生物学特性。但由于组织老化、高肌肉负荷和压力等原因,巨噬细胞中M1和M2的转化往往在肌腱-骨界面处出现延迟,这会导致慢性炎症。众所周知,免疫环境通常决定了组织损伤修复的结果。适当的炎症反应有助于组织修复启动,而过度炎症反过来会阻碍组织修复进展,导致损伤部位病理性纤维化或疤痕结构的发展,从而降低生物材料的预期功能。

研究团队通过多细胞3D打印技术,将硅酸锰纳米颗粒与肌腱-骨相关细胞相结合,设计并构建了具有免疫调控功能的多细胞支架,用于肌腱-骨界面一体化再生。免疫调节支架不仅能很好地模拟天然

界面细胞表型组成和梯度结构,同时在体外展现出多样化的生物活性。在多种肩袖损伤动物模型中,该支架实现了免疫调节、多组织一体化再生和运动功能恢复。

吴成铁说,研究团队构建了免疫多细胞支架,其中肌腱干/祖细胞和骨髓间充质干细胞以分层方式分布在支架中,实现了肌腱-骨界面的模拟。得益于多细胞分布和硅酸锰纳米颗粒,支架在体外展现了出色的成骨和成肌腱双向分化活性,而且能够通过诱导M2巨噬细胞极化,调控免疫微环境。

此外,多细胞支架在大鼠肩袖损伤模型中实现了有效的免疫调节,显著提高了修复后肌腱-骨界面的拉伸强度,并明显改善治疗后期肩部的运动功能。支架在兔肩袖损伤模型中也成功诱导了纤维软骨再生,优化了界面结构,增加了胶原沉积,实现了肌腱-骨损伤的一体化再生。同时,在巨噬细胞耗竭的大鼠体内,研究团队证实了支架的免疫调节功能是体内增强多组织再生的一个重要原因。

记者了解到,在体内实验的基础上,该团队通过对免疫生物学机制的探索,进一步发现免疫多细胞支架能够稳定释放锰离子,刺激巨噬细胞分泌前列腺素E2,从而增强多细胞的特异性分化。“免疫多细胞支架的构建,为临床上软硬组织界面的一体化再生提供了一种前景广阔的新策略。”吴成铁说。



肌腱-骨界面连接着肌腱和骨骼,由肌腱、骨和纤维软骨组成,具有复杂的分层结构。视觉中国供图