

医学信息报



西安交通大学第一附属医院图书馆主办 第5卷 第6期 总第54期 2021年6月22日

主审：刘昌 主编：黄燕萍 副主编：李雁，刘华胜，张甦源 编辑：徐静，喻爽

本期目录

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布..... 1

临床动态

- 1、CAR-T 细胞疗法最新研究进展..... 4
- 2、 Brain: 大脑中较低的血流量或是帕金森疾病患者发病的早期迹象..... 14
- 3、 Cell: 重磅! 科学家开发出全球首个自组装的人类心脏类器官! 17
- 4、 Nature 子刊: 对人 iPS 细胞进行基因编辑, 开发出一种通用的癌症免疫疗法
---CAR iPS-T 细胞疗法..... 19
- 5、重要成果聚焦抗癌疗法研究新进展! 22
- 6、STTT | 靶向 circRNA 的策略与挑战..... 31

科研动态

研究之路: 如何修改基金申请书..... 38

临床药物

- 1、胆管癌新药! 泛 FGFR 激酶抑制剂 derazantinib 治疗肝内胆管癌(iCCA): 疾病控制
率 74.8%!..... 40
- 2、德瓦鲁单抗联合化疗显著改善 ES-SCLC 患者 OS! 或为一线治疗新标准! ...42

图书馆动态

最新国内外诊疗标准、规范、指南、共识信息发布 (2021年6月版)

尊敬的各位老师：

图书馆从最新出版的医学期刊中筛选出各学科《最新诊疗标准、规范、指南、共识》信息，供各位临床老师参考使用。

序号	篇名	杂志名称	年.卷(期):页码
1	儿童轮状病毒胃肠炎诊疗预防路径	中国实用儿科杂志	2021.36(5):321
2	双胎妊娠超声筛查与诊断技术规范（2021年更新版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(5):550
3	青少年恶性肿瘤患者异常子宫出血管理专家共识（2021年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(5):554
4	高龄妇女瘢痕子宫再妊娠管理专家共识（2021年版）	中国实用妇科与产科杂志	2021.37(5):558
5	腹腔镜肝胆外科手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):481
6	腹腔镜胰腺外科手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):489
7	腹腔镜胃外科手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):495
8	腹腔镜结直肠外科手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):504
9	腹腔镜甲状腺手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):512
10	腹腔镜疝与腹壁外科手术缝合技术与缝合材料选择中国专家共识（2021版）	中国实用外科杂志	2021.41(5):515

11	黑色素瘤病理诊断临床实践指南（2021版）	中华病理学杂志	2021.50(6):572
12	中国非小细胞肺癌 RET 基因融合临床检测专家共识	中华病理学杂志	2021.50(6):583
13	肾综合征出血热防治专家共识	中华传染病杂志	2021.50(5):437
14	盆底重建手术网片或吊带暴露并发症诊治的中国专家共识	中华妇产科杂志	2021.56(5):305
15	肾病患者静脉注射碘对比剂应用专家共识	中华放射学杂志	2021.55(6):580
16	选择性支气管封堵术治疗难治性气胸专家共识	中华结核和呼吸杂志	2021.44(5):417
17	早期结直肠癌和癌前病变实验诊断技术中国专家共识	中华检验医学杂志	2021.44(5):372
18	类风湿关节炎相关自身抗体检测的临床应用专家共识	中华内科杂志	2021.60(6):516
19	糖尿病肾脏疾病早期预测与诊断专家共识	中华内科杂志	2021.60(6):522
20	中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)	中华内分泌代谢杂志	2021.37(5):399
21	冠心病双联抗血小板治疗中国专家共识	中华心血管病杂志	2021.49(5):432
22	中国内镜超声引导下细针穿刺抽吸/活检术应用指南(2021, 上海)	中华消化内镜杂志	2021.38(5):337
23	中国胃癌保功能手术外科专家共识（2021版）	中华胃肠外科杂志	2021.24(5):377
24	胎儿染色体核型分析判读指南	中华医学遗传学	2021.38(5):409
25	急性闭合性软组织损伤诊疗与疼痛管理专家共识	中华医学杂志	2021.101(21):1553

26	中国肾性贫血诊治临床实践指南	中华医学杂志	2021.101(20):1463
27	多巴胺药物临床应用中国专家共识	中华医学杂志	2021.101(20):1503
28	急性主动脉综合征诊断与治疗规范中国专家共识(2021 版)	中华胸心血管外科杂志	2021.37(5):257
29	特应性皮炎瘙痒管理专家共识	中华皮肤科杂志	2021.54(5):391
30	中国大动脉炎相关高血压诊治多学科专家共识	中华风湿病杂志	2021.25(5):289
31	中国胰腺神经内分泌肿瘤诊疗指南（2020）	中华外科杂志	2021.59(6):401
32	急性胆道系统感染的诊断和治疗指南（2021 版）	中华外科杂志	2021.59(6):422
33	中国人工关节感染诊断与治疗指南	中华外科杂志	2021.59(6):430
34	儿童糖原累积病 II 型诊断及治疗中国专家共识	中华儿科杂志	2021.59(6):439
35	黏多糖贮积症 II 型临床诊断与治疗专家共识	中华儿科杂志	2021.59(6):446
36	慢性移植物抗宿主病（cGVHD）诊断与治疗中国专家共识（2021 年版）	中华血液学杂志	2021.42(4):265
37	造血干细胞移植后出血并发症管理中国专家共识（2021 年版）	中华血液学杂志	2021.42(4):276
38	阵发性睡眠性血红蛋白尿症流式细胞术检测中国专家共识（2021 年版）	中华血液学杂志	2021.42(4):281
39	中国围妊娠期女性癫痫患者管理指南	中华神经科杂志	2021.54(6):539
40	儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第三版)	中华实用儿科临床杂志	2021.36(10):721

临床动态

1、CAR-T 细胞疗法最新研究进展

CAR-T(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy), 即嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法。该疗法是一种出现了很多年但近几年才被改良使用到临床中的新型细胞疗法。在急性白血病和非霍奇金淋巴瘤的治疗上有着显著的疗效, 被认为是最有前景的肿瘤治疗方式之一。正如所有的技术一样, CAR-T 技术也经历一个漫长的演化过程, 正是在这一系列的演化过程中, CAR-T 技术逐渐走向成熟。

这种新的治疗策略的关键之处在于识别靶细胞的被称作嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的人工受体, 而且在经过基因修饰后, 病人 T 细胞能够表达这种 CAR。在人体临床试验中, 科学家们通过一种类似透析的过程提取出病人体内的一些 T 细胞, 然后在实验室对它们进行基因修饰, 将编码这种 CAR 的基因导入, 这样这些 T 细胞就能够表达这种新的受体。这些经过基因修饰的 T 细胞在实验室进行增殖, 随后将它们灌注回病人体内。这些 T 细胞利用它们表达的 CAR 受体结合到靶细胞表面上的分子, 而这种结合触发一种内部信号产生, 接着这种内部信号如此强效地激活这些 T 细胞以至于它们快速地摧毁靶细胞。

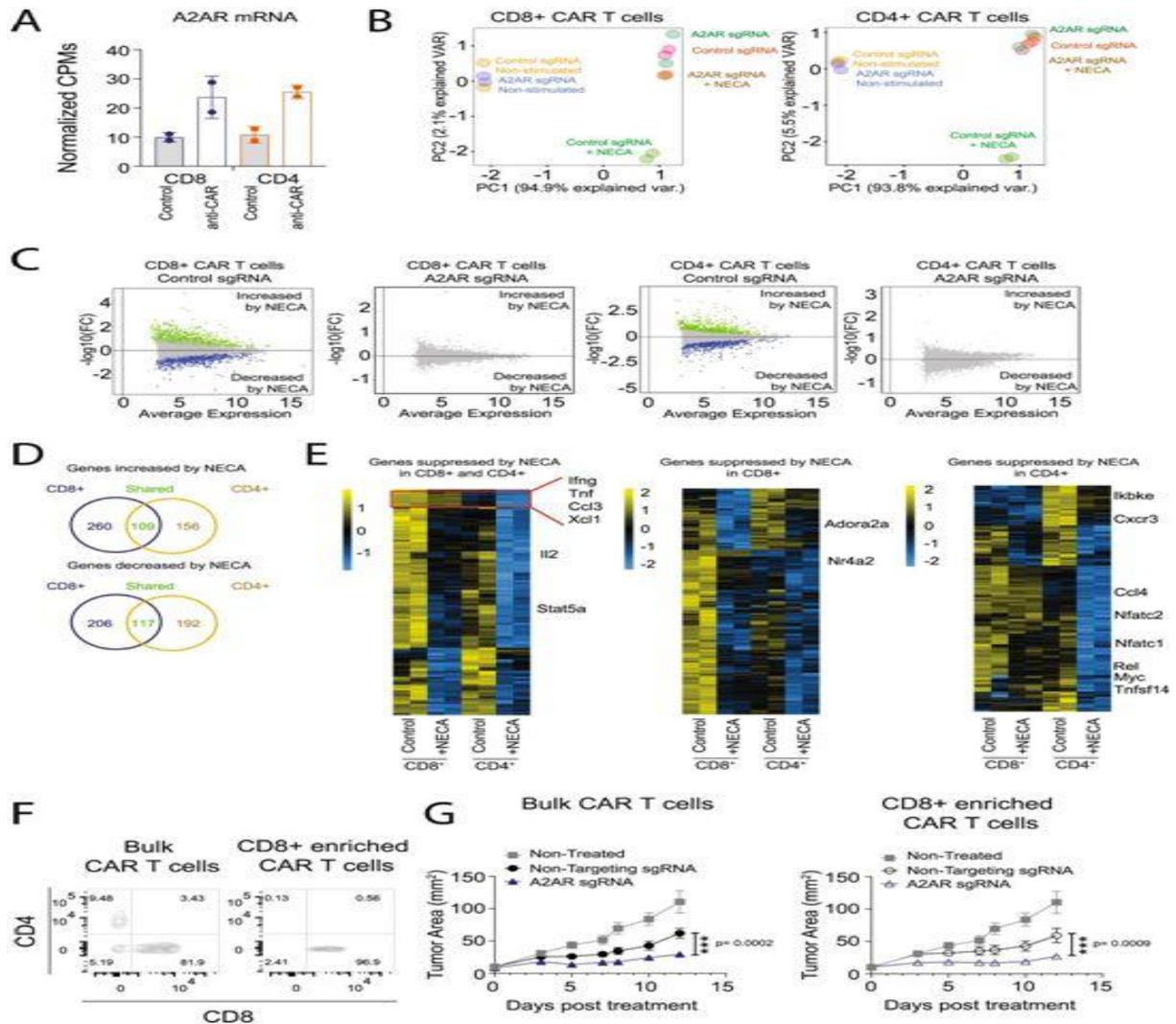
近年来, CAR-T 免疫疗法除了被用来治疗急性白血病和非霍奇金淋巴瘤之外, 经改进后, 也被用来治疗实体瘤、自身免疫疾病、HIV 感染和心脏病等疾病, 具有更广阔的应用空间。基于此, 针对 CAR-T 细胞疗法取得的最新进展, 小编进行一番盘点, 以飨读者。

1) Nat Commun: 利用 CRISPR/Cas9 介导的 A2AR 基因缺失可显著增强 CAR-T 细胞抵抗一系列癌症的疗效 doi:10.1038/s41467-021-23331-5

在 CAR-T 细胞疗法中, 先收集患者自身的免疫细胞, 并对它们进行基因改造, 然后将它们输注回患者体内以对抗他们体内的癌症。世界各地的科学家们正在开发一种潜在的新方法, 使得 CAR-T 细胞疗法对乳腺癌和其他实体癌更加有效。

腺苷(adenosine)是一种限制抗肿瘤免疫反应的免疫抑制因子, 通过激活腺苷 A2A 受体(adenosine A2A receptor, A2AR)来抑制包括 T 细胞在内的多种免疫细胞亚群。在一项新的研究中, 澳大利亚研究人员通过使用小鼠和人类 CAR-T 细胞, 发现利用临床相关的 CRISPR/Cas9 策略靶向 A2AR, 可显著提高这些细胞的体内疗效, 从而改善小鼠的生存。相关研究结果于 2021 年 5 月 28 日发表在 Nature Communications 期刊上, 论文标题为

“CRISPR/Cas9 mediated deletion of the adenosine A2A receptor enhances CAR T cell efficacy”。



CRISPR/Cas9 靶向 A2AR 可增强 CD8+和 CD4+CAR-T 细胞的作用。

图片来自 Nature Communications, 2021, doi:10.1038/s41467-021-23331-5。

这些作者发现，在 CAR 刺激后，通过 shRNA 敲降 A2AR 可以促进小鼠 CAR-T 细胞的效应功能，并增强 CAR-T 细胞在体内的效应功能，但这也与持久性降低有关。相反，在小鼠和人类衍生的 CAR-T 细胞中，CRISPR/Cas9 介导的 A2AR 缺失可以破坏腺苷的免疫抑制作用并增强效应功能，同时对 CAR-T 细胞的记忆表型或持久性没有有害影响。此外，由经过基因编辑的人类 CAR-T 细胞诱发的体内抗肿瘤功效的增强与肝脏毒性的酶学读数和组织切片分析所定义的毒性无关。

这些结果表明，与 shRNA 介导的 A2AR 敲降或与 A2AR 药物拮抗剂相结合相比，使用 CRISPR/Cas9 诱导 A2AR 的完全敲除是一种增强 CAR-T 细胞功能的卓越治疗方法。鉴

于经过 CRISPR/Cas9 基因编辑的 CAR-T 细胞正在用于临床试验，这种方法很容易转化为临床应用。此外，通过 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑靶向 A2AR 适用于 CAR-T 细胞治疗包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌、急性髓系白血病、多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤在内的多种肿瘤类型，在这些肿瘤类型中，人们已发现腺苷信号可抑制抗肿瘤免疫反应。

2) Nature 子刊: 对人 iPS 细胞进行基因编辑, 开发出一种通用的癌症免疫疗法---CAR iPS-T 细胞疗法 doi:10.1038/s41551-021-00730-z

癌症免疫疗法利用患者自身的免疫系统来抗击癌症。它们因对某些癌症的惊人效果而广为人所知。作为癌症免疫疗法中的一种类型，细胞疗法利用从患者肿瘤中获取的免疫细胞，对它们进行加工以增强它们的抗癌能力，然后将它们灌注回患者体内。然而，目前的临床疗法主要使用患者自身的细胞，从而限制了获得这类疗法的患者数量。科学家们正在开发诱导性多能干细胞（ips 细胞）技术，使所有患者都能获得癌症免疫疗法。

在一项新的研究中，来自日本京都大学的研究人员报告了对 ips 细胞进行基因编辑如何导致一种不依赖患者细胞的通用癌症免疫疗法。相关研究结果发表在 2021 年 5 月的 Nature Biomedical Engineering 期刊上，论文标题为“Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells”。

因此，这些作者探索了哪些基因可以编辑，为 CD8 T 细胞选择了 B2M 基因，为 CD4 T 细胞选择了 CITTA 基因，为 NK 细胞选择了一种特定类型的 HLA（HLA-E）。所有这些基因以前都被认为调节各自免疫细胞的激活。此外，他们敲除了 PVR 基因，这进一步降低了 NK 细胞的活性。他们随后将基因编辑过的 iPS 细胞分化为 T 细胞（iPS-T 细胞），发现 ips-T 细胞具有良好的抗癌效果，而不刺激免疫细胞。

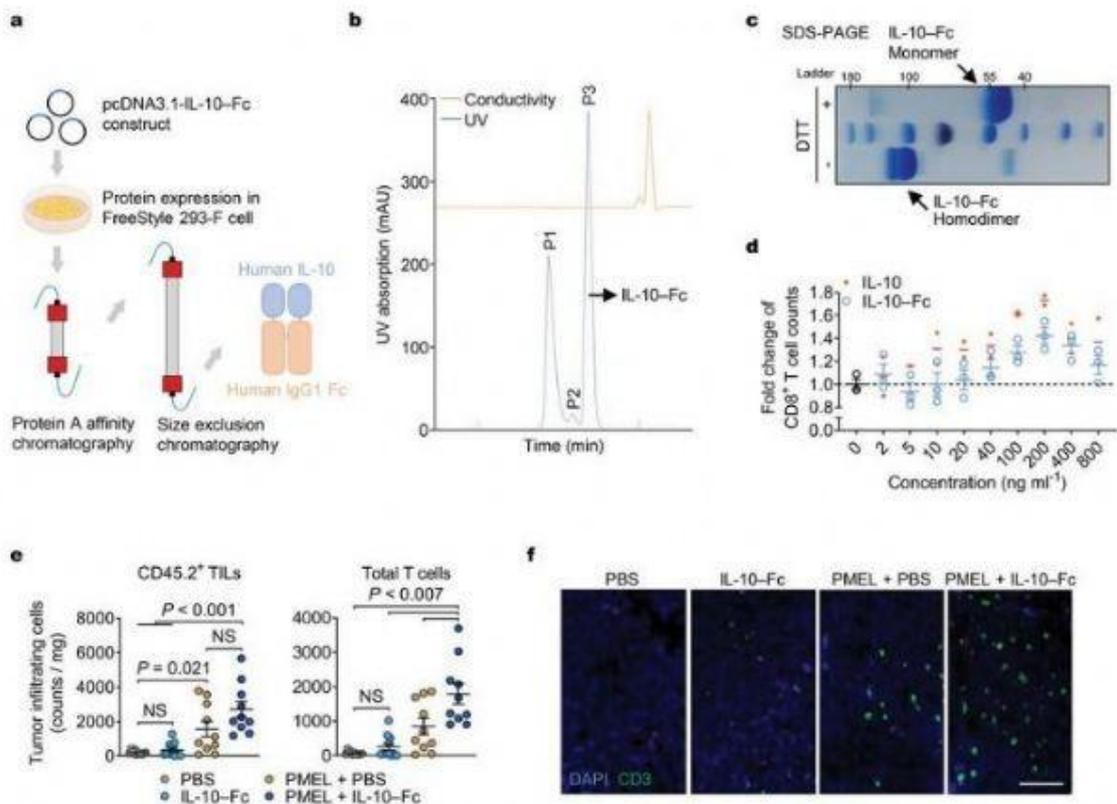
嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法是最有效的癌症免疫疗法。CAR 是一种合成受体，大大增强了 T 细胞寻找和杀死癌细胞的能力。目前临床上的 CAR-T 细胞疗法使用的是患者自己的 T 细胞，具有上述提及的缺点。这些作者在将 CAR 技术整合到他们的 ips-T 细胞中，并证实基因编辑并没有损害 CAR 的有效性。

随后，他们将 CAR 添加到 ips-T 细胞中，并将这些细胞注射到患有白血病的小鼠体内。相比于没有经过基因编辑的 CAR iPS-T 细胞，经过基因编辑后躲避免疫系统的的 CAR ips-T 细胞显示出更强的抗癌效果。他们的实验显示人源化小鼠的 CD4 和 CD8 T 细胞受到野生型 CAR iPS-T 细胞的刺激，但是如果先给野生型 CAR ips-T 细胞进行基因编辑，它们就不会刺激人源化小鼠的 CD4 和 CD8 T 细胞。

3) Nat Immunol: 白介素-10 所介导的终末耗竭 CD8⁺ T 细胞的代谢重编程或能增强机体的抗肿瘤免疫反应 doi:10.1038/s41590-021-00940-2

T 细胞耗竭是癌症免疫疗法面临的主要障碍之一，在耗竭的 CD8⁺ 肿瘤浸润淋巴细胞中，终末耗竭的细胞亚群会因自身的细胞毒性效应功能而直接有助于肿瘤细胞的杀灭作用；然而，这类细胞亚群对免疫检查点阻滞并没有反应，因此很难通过恢复增殖能力来使其重获活力。近日，一篇发表在国际杂志 Nature Immunology 上题为“Metabolic reprogramming of terminally exhausted CD8⁺ T cells by IL-10 enhances anti-tumor immunity”的研究报告中，来自瑞士洛桑联邦理工学院等机构的科学家们通过研究揭示了如何恢复一种强大但功能上具有惰性的抗癌免疫细胞亚群，这类细胞通常在肿瘤内被发现，且能用于癌症治疗。

文章中，研究人员揭示了一种名为白介素-10 的免疫因子是如何调节终末耗竭的肿瘤浸润 T 淋巴细胞 (TILs) 的功能恢复的，迄今为止这些 T 细胞细胞已经被证明无法受到免疫疗法的刺激；研究结果表明，当该因子与细胞疗法相结合后就能清除黑色素瘤和结肠癌小鼠模型机体中的肿瘤。研究者 Ho 说道，本文中我们首次发现，终末耗竭的 TILs 能被直接恢复活力以便潜在的抗癌活性能被恢复；而且这种活力的恢复是通过白介素-10 所诱导的细胞代谢重编程来实现的。



图片来源: Guo, Y., et al. Nat Immunol 22, 746 - 756 (2021). doi: 10.1038/s41590-021-00940-2.

IL-10 - Fc 能促进肿瘤浸润对 T 细胞的浸润，但对其它免疫细胞的效应较为轻微。

当从肿瘤内剥夺了氧气和重要的营养物质后，最后能力杀灭癌细胞的 TILs 通常就会被推向一种顽固的称之为耗竭的迟钝状态；而且最近有研究已经识别出了两种不同类型的耗竭 TILs，其中一种称之为“祖辈耗竭” TILs (progenitor exhausted TILs)，其能以名义上的效率识别癌细胞，并增殖来对免疫疗法 PD-1 阻滞作用产生反应；但其后代“终末耗竭” TILs ("terminally exhausted" TILs) 则能检测并破坏癌细胞，然而，其在功能上或是最残缺的，容易发生自我毁灭且并没有完全增殖的能力。即使是 PD-1 阻滞也不能恢复这些终末耗竭 TILs 的功能。实际上，很多患者并不会对 PD-1 的阻滞产生反应，因为其肿瘤中缺少“祖辈耗竭” TILs 而仅存在终末耗竭的 TILs，这就是为何研究人员正在寻找新方法恢复终末耗竭 TILs 的功能用作抗癌疗法的原因了。

为了一探究竟，研究人员在过继细胞疗法 (ACT) 中加入了一种工程化、长效版本的白介素-10 (IL-10/Fc)，即通过输注肿瘤靶向作用 T 细胞来治疗癌症；同时还检测了这种组合在治疗黑色素瘤小鼠模型中的治疗效果；结果发现，这种新型疗法能提高终末耗竭 TILs 的数量和功能，并能让接受治疗的小鼠中 90% 的小鼠机体中的肿瘤消退且治愈(仅使用 ACT 没有效果，而且仅使用 IL-10/Fc 疗法会使得肿瘤消退程度有限)。值得注意的是，80% 存活的小鼠会产生对癌症的免疫记忆，当治疗后两个月就能够自发排斥植入其机体中的相同肿瘤了。

这或许就表明，如果白介素-10 被加入到了 ACT 中，其或许就能赋予机体抵御癌症生长的长期保护力。此外研究人员还检测了 IL-10/Fc 对 CAR-T 细胞的影响，CAR-T 细胞能靶向作用携带特殊分子标志物的癌细胞，经过 IL-10/Fc 处理的 CAR-T 细胞能够诱导被植入了结肠癌肿瘤大约 90% 的小鼠实现癌症的完全治愈。研究者发现，IL-10/Fc 能特异性地对终末耗竭 TILs 发挥作用，而并非是祖辈耗竭 TILs；结果就表明，其能重编程终末耗竭 TILs 的代谢，即从其从营养物质中获取能量的过程开始。这反过来又会导致其基因表达程序发生全面改变，从而驱动其功能重新激活和增殖发生，IL-10/Fc 对人类机体的 TILs 和 CAR-T 细胞有着相同的效应。

4) Science 子刊：更高效的 CAR-T 细胞疗法有望治疗胰腺癌等实体瘤

doi:10.1126/scitranslmed.abc3196

作为一种实体瘤，胰腺导管腺癌 (PDAC) 是一种高度侵袭性肿瘤，尽管进行了积极的外科手术、放疗和高剂量化疗，但是它的 5 年生存率小于 9%。尽管 CAR-T 细胞疗法已经成为 CD19 阳性 B 细胞恶性肿瘤的一种令人兴奋的有效治疗选择，但是它在实体瘤领域的

表现尚未达到类似的疗效。嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 无法有效和持久地控制实体瘤的原因有很多, 包括实体瘤特异性细胞表面靶标的缺乏和肿瘤抗原的异质性; 实体瘤微环境对 T 细胞激活、衰竭和持久性的免疫抑制影响; 以及体外扩增的 CAR-T 细胞自然转移到肿瘤部位的低效率。为了应对这些挑战, 许多科学家们正在使用一些优雅的策略, 试图通过 CAR 介导的外源分子表达或基因组编辑方法来改变 T 细胞生物学。

在一项新的研究中, 来自美国贝勒医学院的研究人员测试了一种假设, 即作为一种在多种炎症背景下多次鉴定和表征的记忆 T 细胞亚群, TCR $\alpha\beta$ CD8+CD161+ T 细胞可能作为 CAR T 细胞疗法的一种改进平台, 这是因为科学家们认为在实体瘤环境中 CAR 成功的关键特征, 如持久性、组织外渗和连续杀伤, 似乎是这个 T 细胞亚群所固有的。相关研究结果发表在 2021 年 5 月 5 日的 *Science Translational Medicine* 期刊上, 论文标题为“*A subset of cytotoxic effector memory T cells enhances CAR T cell efficacy in a model of pancreatic ductal adenocarcinoma*”。

在这项新的研究中, 这些作者发现, 在存在 IL-7、IL-15 和 IL-21 的混合物的情形下, 大量外周血单核细胞 (PBMC) 衍生的 CAR-T 细胞、CD8+CD161- CAR-T 细胞和 CD8+CD161+ CAR-T 细胞的体外培养和扩增, 只使 CD8+CD161+ CAR-T 细胞群体受益, 而且大量 PBMC T 细胞或 CD8+CD161-T 细胞的表型不会发生在不含 IL-21 或仅含 IL-2 的培养条件下发生的改变。在这些条件下, 用 CAR 转导的 CD8+CD161+T 细胞在裂解能力和持久性方面优于大量的 PBMC T 细胞和作为对照的 CD8+CD161-T 细胞。此外, 在 PDAC 疾病原位模型和播散模型中, 与用 CAR 转导的大量 PBMC T 细胞相比, 用 CAR 转导的 CD8+CD161+T 细胞介导的体内存活率显著提高。

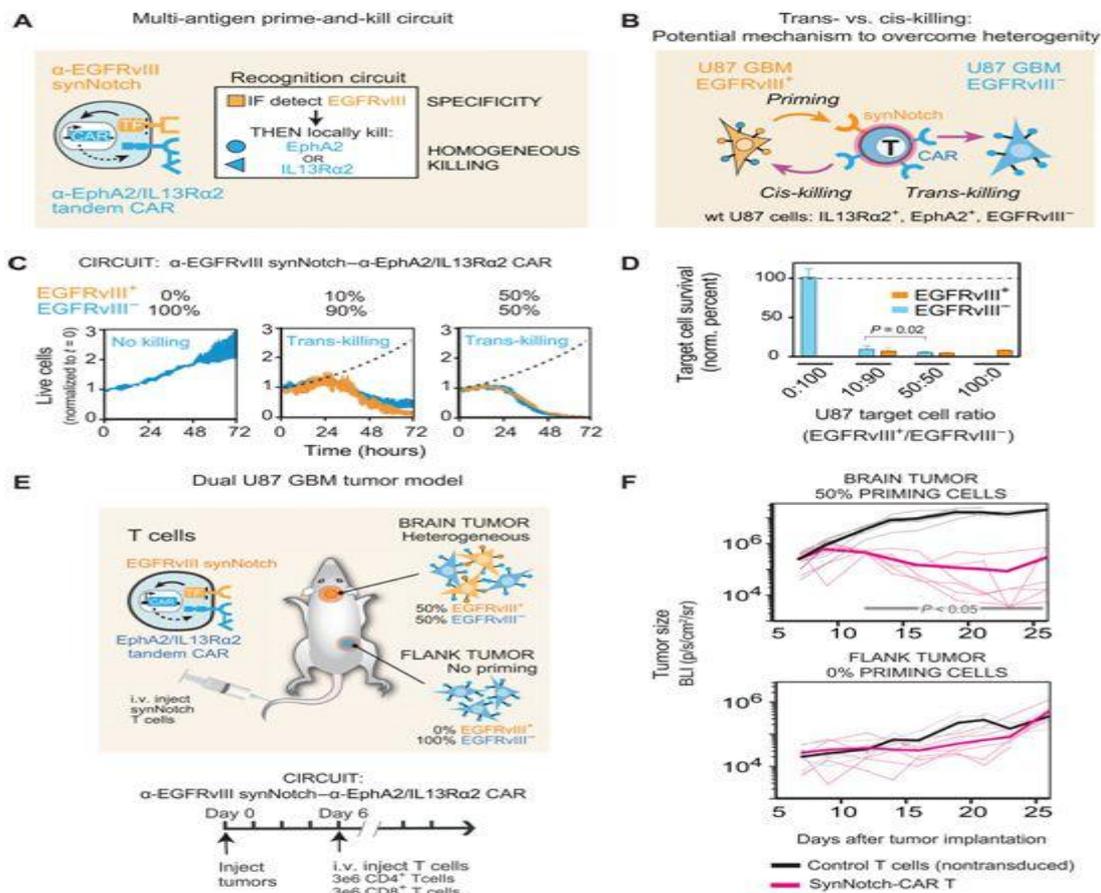
一些科学家们已报告说, 最佳的 CAR-T 细胞活性是通过平衡的用 CAR 转导的 CD4+ 和 CD8+ T 细胞群体实现的。基于此, 这些作者很想推测, 通过同时使用用 CAR 转导的 CD4+CD161+ T 细胞, 可能会进一步改善 CD8+CD161+CAR-T 细胞疗法。然而, 目前还不清楚这样的策略是否有益。他们的结果一致表明, 与由 CD4+CAR-T 细胞和 CD8+ CAR-T 细胞组成的大量 PBMC 相比, CD8+CD161+CAR-T 细胞显示出更强的细胞毒性和持久的抗肿瘤反应。此外, 由于大多数表达 CD161 的 CD4+细胞是分泌 IL-17 的称为 Th17 细胞的调节性 T 细胞, 具有较低的细胞毒性分子的表达, 目前还不清楚 CD161+CD8+CAR-T 细胞和 CD161+CD4+CAR-T 细胞的组合是否会表现出优于单独的 CD8+CD161+CAR-T 细胞的功能活性。尽管如此, 未来的实验将探索这种令人好奇的可能性。

5) 两篇 Science 子刊: 治疗实体瘤的智能细胞疗法出炉

doi:10.1126/scitranslmed.abe7378; doi:10.1126/scitranslmed.abd8836

抗击癌症的免疫疗法对许多患者来说是一种拯救生命的进步，但是这种方法只对少数类型的恶性肿瘤有效，对大多数患有实体瘤的癌症患者来说，几乎没有治疗选择。如今，在两项新的研究中，来自美国加州大学旧金山分校的研究人员展示了如何设计能够有效地对抗实体瘤的智能免疫细胞，从而为治疗长期以来无法用免疫疗法治疗的一系列癌症打开了大门。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题分别为“SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma”和“SynNotch CAR circuits enhance solid tumor recognition and promote persistent antitumor activity in mouse models”。

通过将基本的计算能力“编程”到旨在攻击癌症的免疫细胞（T细胞）中，这些作者已经克服了一些主要障碍，这些障碍至今仍使这些策略无法进入临床。这两篇新论文显示，由此产生的“智能”疗法比以前的方法更精确、更灵活、更彻底，而且这种方法可能在不久的将来就可以进行临床试验。



图片来自 *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abe7378.

T 细胞中的多抗原 **prime-and-kill** 回路提供了一种克服抗原异质性同时仍然保持较高的肿瘤特异性的总体策略。

胶质母细胞瘤是一种影响成人和儿童的最具侵略性的脑癌，由于这种肿瘤的复杂性，医生们还没有用免疫疗法成功地加以治疗。在第一篇论文中，这些作者在胶质母细胞瘤中测试了这种新的系统。他们发现，它采用两步法猎杀癌细胞，可以完全清除小鼠大脑中的人类患者来源的肿瘤，没有危险的副作用，也没有目前与实体瘤免疫治疗有关的高复发风险。

在第二篇论文中，这些作者发现这种系统的组分可以像可更换的螺丝刀的头一样被换掉，以靶向身体其他部位中难以治疗的癌症。他们还确定了一套特别重要的“螺丝刀头（**screwdriver heads**）”，它们可以成为对付卵巢癌、肺癌和其他器官癌症的有力工具。

此外，这两篇论文都解决了所谓的“T 细胞衰竭（**T-cell exhaustion**）”问题，这是一个长期存在的挑战，即传统的 CAR-T 细胞---在一些最有前途的癌症免疫疗法背后，通过重新编程来寻找入侵者的 T 细胞---在与癌症进行长期的斗争时疲惫了。由此产生的新型智能细胞在整个战斗过程中始终保持强大，在不直接与癌症打交道时，通过切换到待机模式来保存能量。这些发现解决了所有一直阻碍着为患有这些癌症的患者开发免疫疗法的关键挑战。这种新策略已经准备好向临床试验迈进。

6) Science 子刊：我国科学家开发出比 CAR-T 细胞疗法更有效摧毁实体瘤的 STAR-T 细胞疗法 doi:10.1126/scitranslmed.abb5191

在一项新的研究中，来自中国清华大学、清华大学-北京大学生命科学联合中心、首都医科大学和华夏英泰（北京）生物技术有限公司的研究人员合作开发了一种用于抗癌治疗的合成 T 细胞受体，以不同的方式增加 T 细胞的效力，有望对抗实体瘤。通过解决 CAR-T 疗法中的两个明显的弱点，该合成 T 细胞受体不仅具有寻找和摧毁实体瘤同时让健康组织不受影响的能力，而且还赋予这种抗癌武器强大的持久性来完成这项工作。相关研究结果近期发表在 *Science Translational Medicine* 期刊上，论文标题为“**Chimeric STAR receptors using TCR machinery mediate robust responses against solid tumors**”。

这项新研究尽管仅在动物模型中开展，但是它是向针对实体瘤的新型 CAR-T 细胞疗法迈出的诱人一步，而这正是近年来全球竞赛的热门课题之一。这种新方法称为 STAR-T 细胞疗法，它与 CAR-T 细胞疗法的不同之处在于它的开发方式（使用合成受体）以及它如何利用强大的细胞信号转导活性来瞄准癌抗原。与 CAR-T 细胞一样，STAR-T 细胞经激活后追捕肿瘤细胞并杀死癌症。

这些作者写道，CAR-T 细胞疗法已在治疗 B 细胞恶性肿瘤方面显示出较高的反应率和持久的疾病控制；然而，在实体瘤方面，CAR-T 细胞显示出有限的疗效，这部分上归因于 CAR 信号转导的内在缺陷。

这些作者没有修改 CAR-T 细胞疗法来产生 STAR-T 细胞疗法。相反，他们设计了一种合成 T 细胞受体（Synthetic T cell receptor）和一种抗原受体（Antigen Receptor），经过基因改造后表达这两种受体的 T 细胞（即 STAR-T 细胞）结合了 CAR-T 细胞的特征，但增加了内部的信号转导机制来模拟天然的 T 细胞。

在多种小鼠模型中，相比于 CAR-T 细胞，STAR-T 细胞能够更好地控制多种实体瘤类型。在这些实验中，STAR-T 细胞并没有像 CAR-T 细胞用于对付实体瘤时那样，变得功能衰竭。这些作者指出，CAR-T 细胞的功能衰竭和无效是由于一种称为抗原非依赖性信号转导（tonic signaling）的现象，这是一种不协调的 T 细胞信号持续激活。当 CAR-T 细胞用于治疗实体瘤时还存在其他问题：它们会被肿瘤内部和周围的分子所抑制。

在这项新的研究中，STAR-T 细胞通过迅速诱导患有胶质母细胞瘤以及肝癌和肺癌的试验小鼠体内的肿瘤消退，显示了对抗实体瘤细胞的强大活性。这些小鼠都没有显示出副作用的证据。STAR 介导强而灵敏的 T 细胞受体样信号转导，STAR-T 细胞表现出比传统 CAR-T 细胞更少的功能失调和更好的增殖。此外，STAR-T 细胞比 CAR-T 细胞显示出更高的抗原敏感性，这在临床使用中具有减少抗原丢失和诱发肿瘤复发风险的潜力。

7) Nat Med: 缩短抗原结合结构域的接头可提高 CD22 CAR-T 细胞的疗效

doi:10.1038/s41591-021-01326-5

尽管靶向 CD19 的嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）能够在 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B-ALL）患者中诱导病情缓解，但是较大的一部分患者会因 CD19 丢失发生疾病复发。与 CD19 一样，CD22 在 B 系细胞中广泛表达，因此可作为 B-ALL 免疫治疗的替代靶点。

在一项新的研究中，来自美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员发现很多 B-ALL 患者在接受靶向 CD22 的 CAR-T 细胞治疗后没有反应，于是试图探究其中的原因。他们发现，当涉及到将 CAR 的抗原结合结构域中可变重链区和可变轻链区连接在一起的接头（linker）的长度时，少即是多（less is more），其中抗原结合结构域使得 CAR-T 细胞能够结合肿瘤细胞并攻击它们。相关研究结果于 2021 年 4 月 22 日在线发表在 Nature Medicine 期刊上，论文标题为“Antigen-independent activation enhances the efficacy of 4-1BB-costimulated CD22 CAR T cells”。

这些作者指出，几个氨基酸的微小差异就能给患者带来巨大的变化；在他们从接头上移除 15 个氨基酸后，将 CAR 的抗原结合结构域中的可变重链区和可变轻链区连接在一起，并预先激活 CAR-T 细胞。

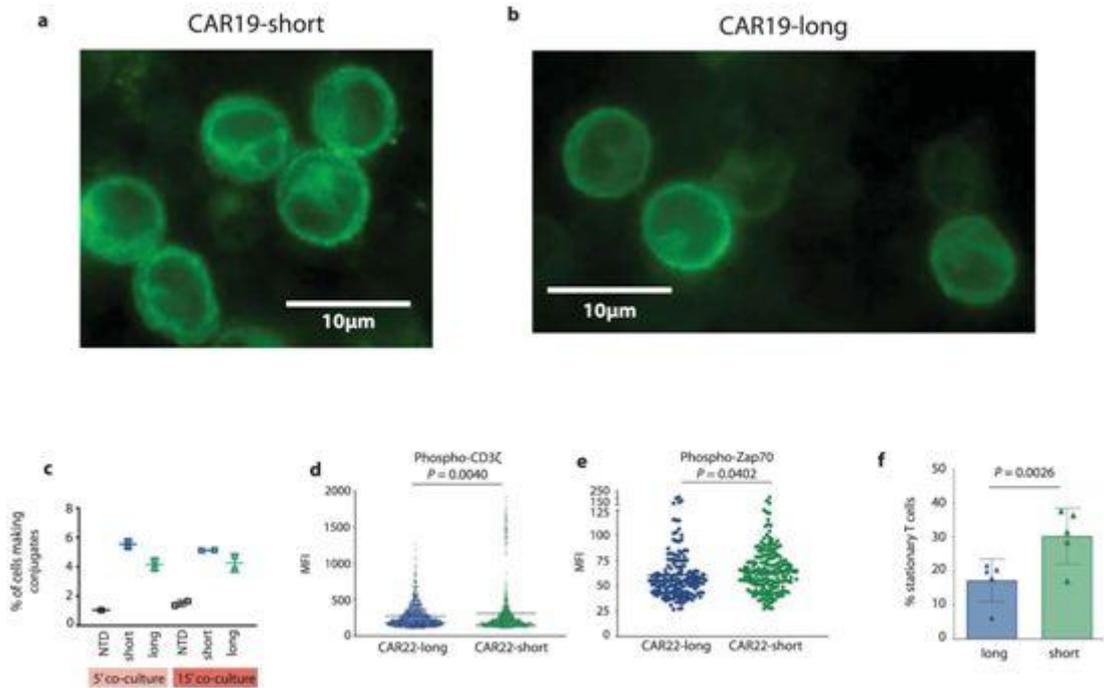
综上所述，这些作者发现，缩短连接 CAR 抗原结合结构域中可变重链和可变轻链的氨基酸接头，推动了受体同源二聚体化和抗原非依赖性信号转导。与基于 CD28 的 CAR 相比，基于 4-1BB 的自主信号转导的 CAR 表现出增强的免疫突触形成、促炎症基因激活和卓越的效应功能。他们在几种 CAR 构建体中证实了自主信号转导和增强功能之间的这种联系，并在这些观察的基础上，设计了一种新的短接头 CD22 单链可变区片段用于临床评估。他们的研究表明，基于 4-1BB 的抗原非依赖性信号转导（tonic signaling）有利于 CAR 的功能，并展示在 CAR-T 细胞疗法的设计和implement中，从病床边到实验室再到病床边的转化是有实用性的。

8) Nat Commun: 鉴定出 CAR-T 细胞治疗胰腺癌的潜在靶标

doi:10.1038/s41467-021-21774-4

胰腺癌是一种毁灭性的疾病。在过去的几十年里，这种癌症的 5 年总生存率仍然不足 5%，未发生较大变化，目前它是西方国家癌症相关死亡的第四大原因。手术仍然是唯一有可能治愈这种癌症的方法，但只有约 20% 的患者在诊断时处于手术可切除的疾病阶段。在最先进的治疗方法下，手术可切除的患者的中位总生存期为 26 个月，然而已发生转移的患者的中位总生存期为不到 6 个月。因此，对新治疗方案的需求尚未得到满足。嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）是一种新的有前途的治疗方法。对胰腺导管腺癌（PDAC）进行有效细胞免疫治疗的一个主要障碍是缺乏合适的肿瘤特异性抗原。

在一项新的研究中，德国研究人员进行了经验性筛选旨在发现治疗 PDAC 的 CAR 候选靶标，确定了四个候选靶标：CLA、TSPAN8、CD66c 和 CD318。他们发现 CLA 在上皮性肿瘤上表达。相关研究结果近期发表在 Nature Communications 期刊上，论文标题为“Identification of CD318, TSPAN8 and CD66c as target candidates for CAR T cell based immunotherapy of pancreatic adenocarcinoma”。



图片来自 Nature Medicine, 2021, doi:10.1038/s41591-021-01326-5。

该项研究将基于经验的抗体流式细胞仪筛选与循环免疫荧光成像平台相结合，并对肿瘤外表达进行了全面的生物信息学和实验评估，以确定 PDAC 特异性细胞表面标志物。这些作者确定了四个候选靶标，即 CLA、CD66c、CD318 和 TSPAN8，以便通过 CAR-T 细胞对 PDAC 进行可能的细胞免疫治疗。CD66c 特异性 CAR、CD318 特异性 CAR 和 TSPAN8 特异性 CAR 在体外和体内都显示出功能，其中 CD318 是最有利于临床转化的候选靶标。

2、 Brain: 大脑中较低的血流量或是帕金森疾病患者发病的早期迹象

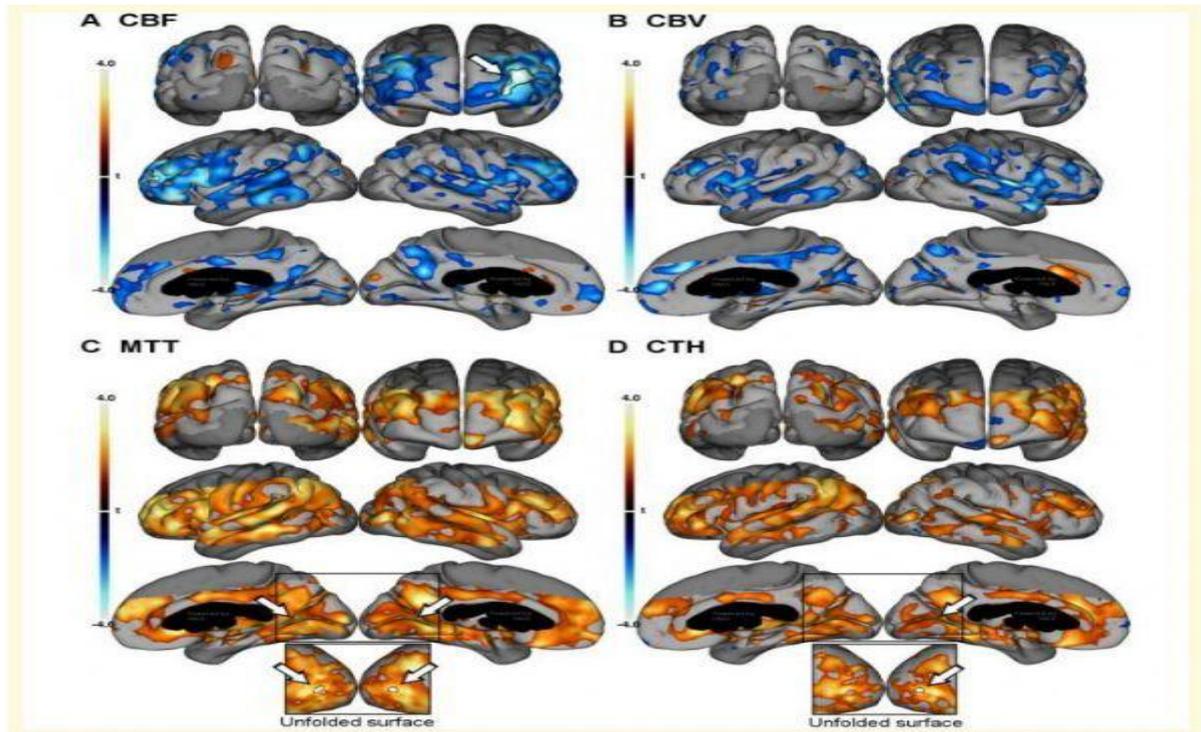
帕金森疾病是一种机体动作缓慢、经常发抖同时伴随肌肉僵硬的慢性病，患者的病情随着时间的推移会不断恶化；大约一半的帕金森疾病患者会在疾病早期出现认知能力下降的表现，该病在男性中要比女性中更为常见。帕金森疾病的发生主要是因为大脑中缺乏多巴胺，其主要会影响成年人的健康，最初的疾病迹象常出现在 50-70 岁之间。



图片来源：<https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awab054/6242260>

在帕金森疾病和其它 α -共核蛋白病(synucleinopathy)相关的帕金森病的前驱期，神经变性往往被认为会逐渐影响患者的深层脑核，比如蓝斑、尾中缝核、脑黑质和脑内基底核；除了参与调节情绪、睡眠、行为和记忆功能外，这些脑核结构还支配着整个大脑皮层的实质动脉和毛细血管区域，或许是为了确保能根据神经活动所需来调节氧气的供应。日前，一篇发表在国际杂志 *Brain* 上题为“*Impaired cerebral microcirculation in isolated REM sleep behaviour disorder*”的研究报告中，来自奥尔胡斯大学等机构的科学家们通过研究发现，患有快速眼动（REM）睡眠行为障碍的患者通常会发生大脑中的血流改变，从而导致大脑组织中的缺氧，从长远来看可能会导致帕金森疾病症状的发生。

试想一下，你是否有过睡得不安稳、在睡梦中有过甩动手臂且踢腿的表现？这可能是与大脑疾病有关的一种迹象表现；文章中，研究人员分析了是否睡眠障碍 RBD（快速眼动睡眠行为障碍，Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder）是帕金森疾病的一种早期迹象。研究者 Simon Fristed Eskildsen 说道，我们可以在 RBD 患者的大脑中的小血管中发现一些并发症，尽管这些患者并不会出现其它任何症状，大脑也并没有显示出其它疾病的迹象。但我们相信，导致睡眠中断的相同疾病过程也会影响大脑控制血流的能力，这或许会导致大脑组织中缺氧的表现；随着时间推移，这或许会逐渐分解大脑组织并诱发我们经常在帕金森疾病中观察到的疾病症状。



iRBD 患者机体中微血管流动的扰动。

图片来源：Simon F Eskildsen, et al. *Brain* (2021). DOI:10.1093/brain/awab054

大脑中的改变与神经递质水平的减少有关，这意味着大脑中的神经组织往往难以控制血管；而一种疗法在恢复大脑神经递质和对血管的控制外，其还能帮助维持表现早期帕金森疾病迹象的患者的大脑认知功能。这项研究中，研究人员招募了 20 名年龄在 54-77 岁之间的 RBD 患者以及 25 名年龄在 58-76 岁之间的健康对照个体；参与者均在睡眠实验室中进行监测，在睡眠期间研究人员测定了其脑电图、眼球运动、肌电图和心电图。

研究者 Nicola Pavese 说道，我们对患者和对照个体均进行了认知测试和磁共振扫描，结果显示，与对照组相比，患者大脑中小血管的血流量较低且血流紊乱；而且在大脑皮层中所发现的血液流动障碍与患者机体言语障碍、视觉构建和识别有关，当然这与认知功能较低也有一定关联。目前研究人员正在调查是否患者大脑中血流量的减少会随着时间推移而恶化，以及其是如何与帕金森疾病患者的症状相关联的；他们希望未来能利用这种方法预测睡眠障碍患者的疾病进展，以便能在早期阶段预防患者的疾病症状。

综上，本文研究结果表明，通过药物恢复血管周围神经递质的水平或能帮助维持帕金森疾病前驱型患者机体的认知功能。

原文出处：Simon F Eskildsen, Alex Iranzo, Morten G Stokholm, et al. Impaired cerebral microcirculation in isolated REM sleep behaviour disorder, *Brain* (2021). DOI: 10.1093/brain/awab054

3、Cell：重磅！科学家开发出全球首个自组装的人类心脏类器官！

能够形成组织样结构的器官能够改变我们模拟人类发育和疾病发生的能力，除了人类心脏的案例外，谱系特异性的自组装类器官在所有主要的器官中都被报道了。日前，一篇刊登在国际杂志 *Cell* 上题为“Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis”的研究报告中，来自维也纳生物中心等机构的科学家们通过研究成功利用人类多能干细胞培育出了芝麻大小的心脏模型，成为心脏型类器官（cardioids），其能自发地自组装并形成一个空腔，而并不需要实验支架；这一研究进展就有望帮助科学家们创建一些迄今为止最逼真的心脏器官。

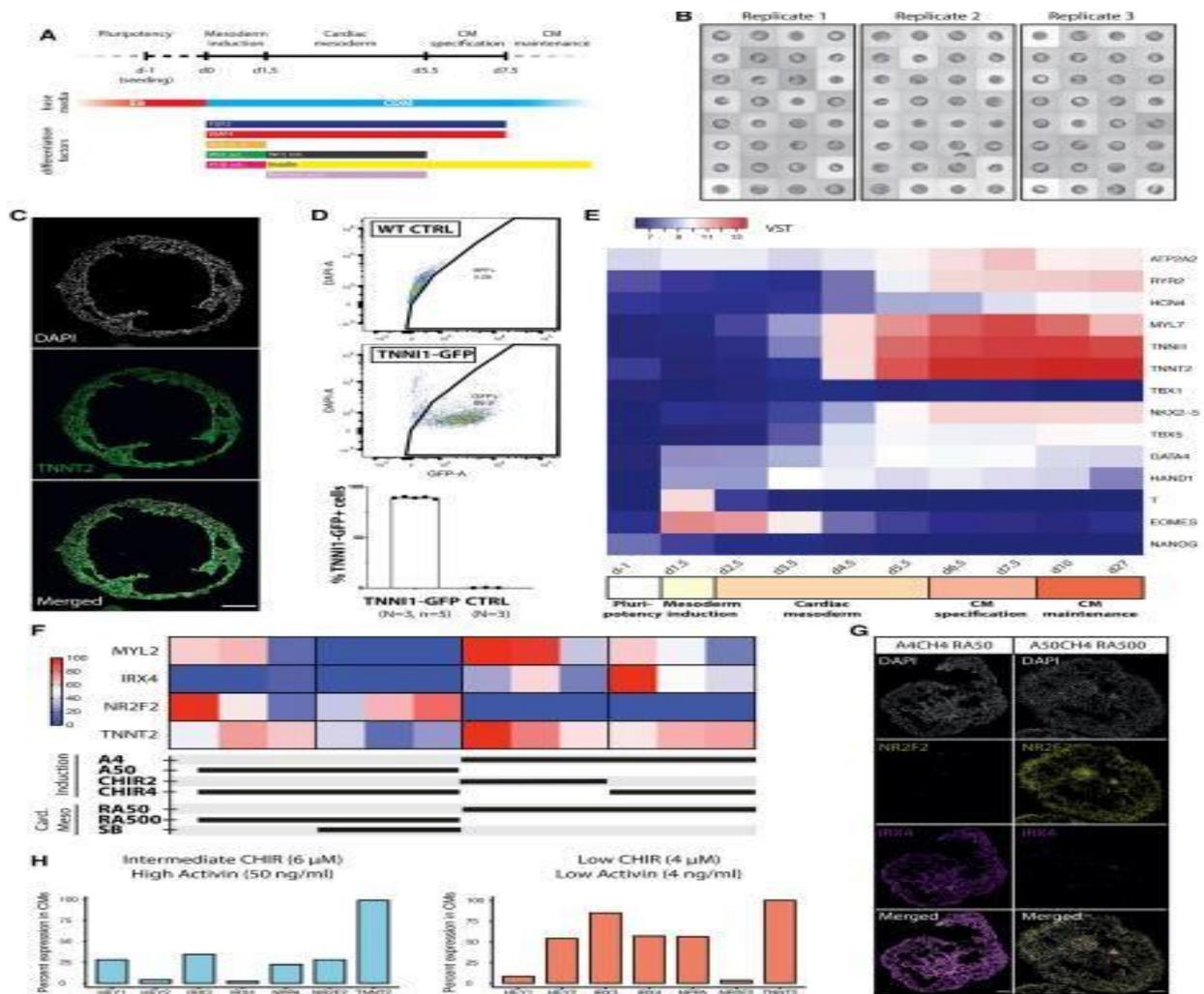


图片来源：[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)00537-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005377%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)00537-7?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005377%3Fshowall%3Dtrue)

此前，研究人员通过组织工程技术来建立 3D 心脏类器官，这一方法通常会涉及组装细胞和支架，就好像利用砖头和砂浆来建造房屋一样；但这些工程化的类器官并不具有与人类心脏相同的应对损伤的生理学反应，因此往往不能作为良好的疾病模型。研究者 Mendjan 说道，组织工程技术对于很多事情都非常有用，比如如果你想对收缩性进行测量等；但在自然界中，器官并不是这样建立的。在胚胎中，器官会通过一种称之为自组装的方式自发进展；而且在发育过程中，细胞的基本构建会相互作用，随着器官结构的出现和生长，其会四处移动并改变形状。

自组装是自然界如何形成雪花晶体或鸟类的群体性行为的方式，这是很难进行设计的，因为其发生似乎并没有什么计划，但仍然有一些非常强大且有序的东西会出现；器官的自组装要动态得多，而且有很多事情科学家们是并不了解的。这项研究中，研究者 Mendjan

及其团队就想通过研究在培养皿中通过自我组装来模拟器官的发育过程，他们通过激活参与胚胎心脏发育的所有六种已知的信号通路，以一种特定的顺序来诱导干细胞进行自组装；随着细胞的分化，这些干细胞就开始形成独立的层状结构，这类似于心脏壁的结构；当发育一周后，这些类器官就会自组装形成拥有封闭空腔的 3D 结构，这是一种类似于人类心脏的自我生长轨迹，此外，研究者还发现，心脏类器官壁样组织能够有节律地收缩，将液体挤压到空腔内部中去。研究者 Mendjan 说道，或许并不是我们使用的东西与其它研究人员不同，而是我们只使用了所有已知的信号；他还补充道，并非所有通路都需要引导干细胞成为心脏细胞，因此它们或许在体外并非是必需的，但事实证明，所有这些途径都是必要的，其对于使细胞自组装成为一个器官非常重要。



体外心腔样结构的形成过程。

图片来源：Pablo Hofbauer, et al. *Cell* (2021) doi:10.1016/j.cell.2021.04.034

此外，研究人员还分析了心脏类器官如何对组织损伤产生反应，他们利用一根冷钢杆（cold steel rod）冻结了迷你心脏的一部分并杀死了该部分的许多细胞，细胞的死亡通常是

在受伤后被观察到的，比如心脏病发作等；随后研究人员观察心脏成纤维细胞（负责伤口愈合的一类细胞）会开始向损伤位点迁移并产生特殊蛋白来修复损伤；本文中，研究人员提出的人类心脏模型能够更加自然地发展，因此就能够帮助预测疾病的进展；这样一类很多公司都更愿意将更多的药物引入到临床试验中。目前研究人员计划培育出具有多个腔室的类器官，就像是在真正的心脏中观察到的那样；许多先天性心脏病的发生就是在其它腔室开始形成时发生的，因此多个腔室模型或许还能帮助临床医生更好地理解胎儿心脏缺陷发生的分子机制。

综上，人类心脏类器官模型或能作为一种强大的平台来解析心脏自组装以及先天性心脏缺陷发生的分子机制，或为未来实现临床转化奠定一定的基础并提供新的思路。

原文出处：Pablo Hofbauer, Stefan M. Jähnel, Nora Papai, et al. Cardioids reveal self-organizing principles of human cardiogenesis, *Cell* (2021) doi:10.1016/j.cell.2021.04.034

4、Nature 子刊：对人 iPS 细胞进行基因编辑，开发出一种通用的癌症免疫疗法---CAR iPS-T 细胞疗法

癌症免疫疗法利用患者自身的免疫系统来抗击癌症。它们因对某些癌症的惊人效果而广为人所知。作为癌症免疫疗法中的一种类型，细胞疗法利用从患者肿瘤中获取的免疫细胞，对它们进行加工以增强它们的抗癌能力，然后将它们灌注回患者体内。然而，目前的临床疗法主要使用患者自身的细胞，从而限制了获得这类疗法的患者数量。科学家们正在开发诱导性多能干细胞（ips 细胞）技术，使所有患者都能获得癌症免疫疗法。

在一项新的研究中，来自日本京都大学的研究人员报告了对 ips 细胞进行基因编辑如何导致一种不依赖患者细胞的通用癌症免疫疗法。相关研究结果发表在 2021 年 5 月的 *Nature Biomedical Engineering* 期刊上，论文标题为“Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells”。

18.953 1区 > Nat Biomed Eng. 2021 May;5(5):429-440. doi: 10.1038/s41551-021-00730-z.
Epub 2021 May 17.

Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells

Bo Wang¹, Shoichi Iriguchi¹, Masazumi Waseda¹, Norihiro Ueda¹, Tatsuki Ueda¹,
Huaigeng Xu², Atsutaka Minagawa¹, Akihiro Ishikawa¹, Hisashi Yano¹, Tomoko Ishi¹, Ryoji Ito³,
Motohito Goto³, Riichi Takahashi³, Yasushi Uemura⁴, Akitsu Hotta², Shin Kaneko⁵

Affiliations + expand

PMID: 34002062 DOI: 10.1038/s41551-021-00730-z

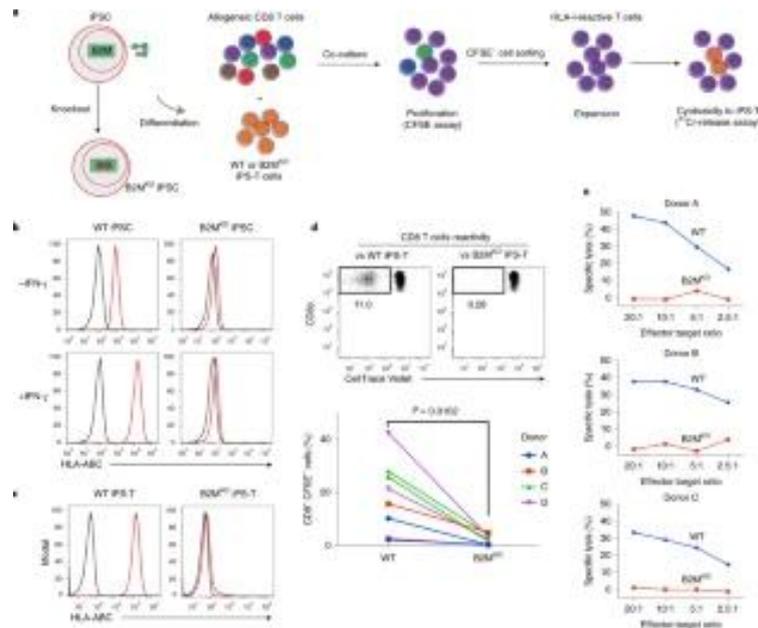
采用细胞疗法有很多兴奋之处。然而，这种加工过程需要时间，在此期间患者的病情会恶化。此外，根据患者的病情，有时不能使用细胞疗法。这些作者关注的细胞是具有最强抗癌反应的 T 细胞。来自第三方捐赠者的 T 细胞是一种选择，但它们也带来了风险。用于癌症免疫疗法的理想 T 细胞产品不仅需要对抗癌症有效，而且还需要避免宿主的免疫系统和移植物抗宿主疾病。

移植物抗宿主疾病和宿主抗移植物反应是器官移植和细胞疗法需要患者与捐赠者匹配的原因。尽管移植到患者身上的移植物有良好的意图，但如果没有进行匹配，那么捐赠者的免疫细胞或患者的免疫系统就会引发激烈的免疫反应，这可能比疾病本身更加危险。

免疫细胞通过它们的受体对外来细胞所表达的蛋白质作出反应。这些蛋白质中最重要的是人类白细胞抗原（HLA）。有三种类型的免疫细胞需要被抑制，以使移植物能够存活。CD8 T 细胞引起最强烈和最危险的反应，但 CD4 T 细胞和 NK 细胞也必须考虑。不同的免疫细胞类型使匹配变得复杂，这就是为什么患者自己的细胞被用于过继性细胞免疫疗法，即使它们已经受到患者病情的影响。

有几个研究团队已经探索了基因编辑，以消除移植的 T 细胞中的 HLA 和其他免疫激活蛋白。然而，这种解决方案可能会伤害 T 细胞。健康的 T 细胞在接触到癌细胞时就会发生扩展。然而，多轮的基因编辑削弱了这种扩展能力。这也导致 T 细胞发生功能衰竭。T 细胞衰竭是癌症中的一个常见问题，表明 T 细胞可以靶向癌症，但不能杀死它。

iPS 细胞可以为这些问题提供一个解决方案。iPS 细胞具有无限的扩展潜力，可以分化成任何细胞类型，包括用于过继性细胞免疫疗法的 T 细胞。重要的是，它们的扩展和分化潜力都不会受到多轮基因编辑的影响。



B2M 基因敲除的 iPS-T 细胞可逃避免体 CD8 T 细胞的反应和裂解

图片来自 Nature Biomedical Engineering, 2021, doi:10.1038/s41551-021-00730-z。

因此，这些作者探索了哪些基因可以编辑，为 CD8 T 细胞选择了 B2M 基因，为 CD4 T 细胞选择了 CITTA 基因，为 NK 细胞选择了一种特定类型的 HLA（HLA-E）。所有这些基因以前都被认为调节各自免疫细胞的激活。此外，他们敲除了 PVR 基因，这进一步降低了 NK 细胞的活性。他们随后将基因编辑过的 iPS 细胞分化为 T 细胞（iPS-T 细胞），发现 iPS-T 细胞具有良好的抗癌效果，而不刺激免疫细胞。

嵌合抗原受体（CAR）T 细胞（CAR-T）疗法是最有效的癌症免疫疗法。CAR 是一种合成受体，大大增强了 T 细胞寻找和杀死癌细胞的能力。目前临床上的 CAR-T 细胞疗法使用的是患者自己的 T 细胞，具有上述提及的缺点。这些作者在将 CAR 技术整合到他们的 iPS-T 细胞中，并证实基因编辑并没有损害 CAR 的有效性。

随后，他们将 CAR 添加到 iPS-T 细胞中，并将这些细胞注射到患有白血病的小鼠体内。相比于没有经过基因编辑的 CAR iPS-T 细胞，经过基因编辑后躲避免疫系统的的 CAR iPS-T 细胞显示出更强的抗癌效果。

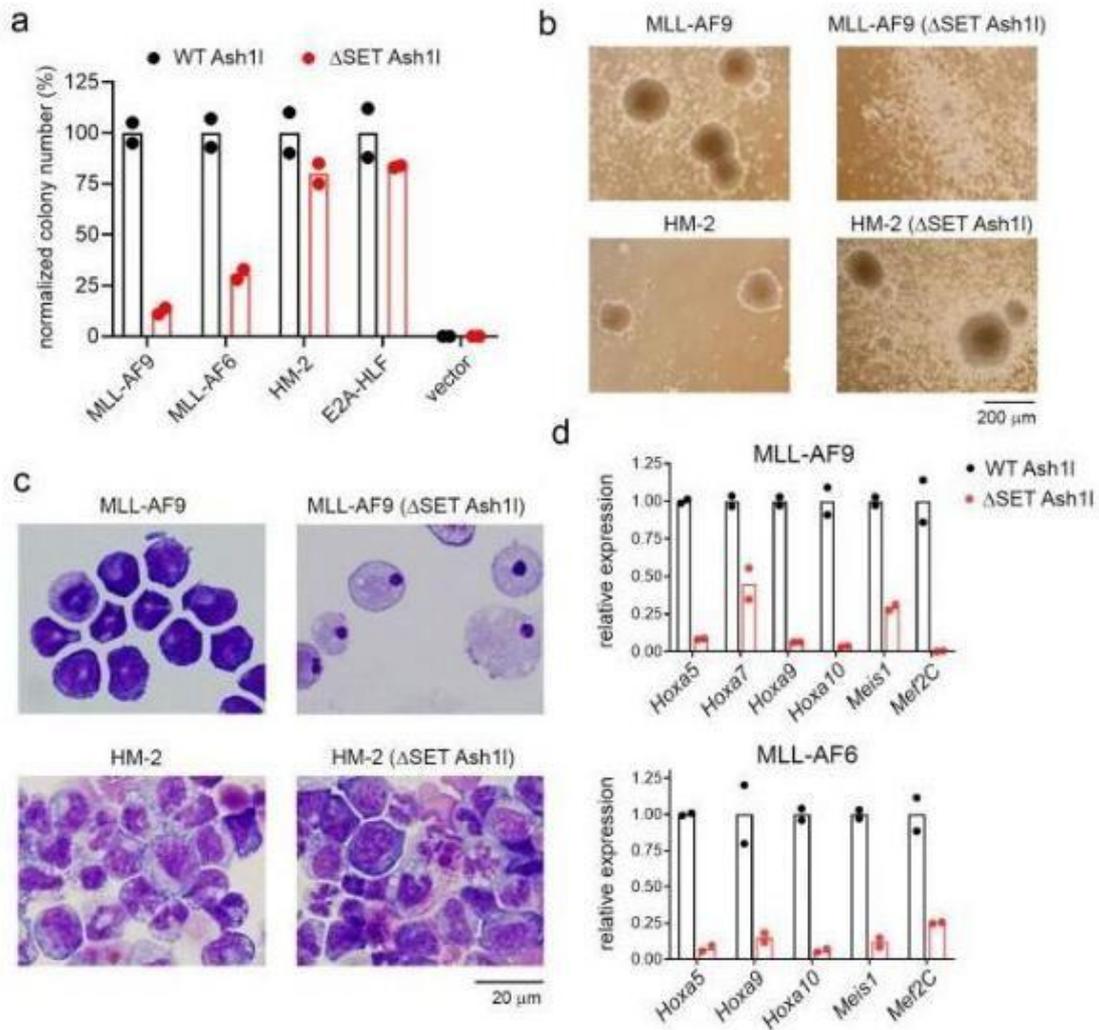
他们的实验显示人源化小鼠的 CD4 和 CD8 T 细胞受到野生型 CAR iPS-T 细胞的刺激，但是如果先给野生型 CAR iPS-T 细胞进行基因编辑，它们就不会刺激人源化小鼠的 CD4 和 CD8 T 细胞。

经过基因编辑的 iPS 细胞显示了作为 T 细胞的通用来源的巨大前景，可能能够用于治疗任何癌症患者。这些作者的目标是开发一种通用的免疫疗法产品。将 iPS 细胞与 CAR 技术相结合，将使科学家们能够在未来制备出现成的免疫疗法。

原文出处: Bo Wang et al. Generation of hypoimmunogenic T cells from genetically engineered allogeneic human induced pluripotent stem cells. *Nature Biomedical Engineering*, 2021, doi:10.1038/s41551-021-00730-z.

5、重要成果聚焦抗癌疗法研究新进展!

如今在癌症治疗方面,除了常规的化疗和放疗等,科学家们深入研究相继开发出了多种免疫疗法、细胞疗法等靶向性的治疗性手段,那么近期科学家们在抗癌疗法研究领域又取得了哪些重要研究成果呢?本文中,小编就对相关研究成果进行整理,分享给大家!



ASH1L 的 SET 结构域对于 MLL 融合基因的高效转化至关重要。

图片来源: Rogawski, D.S., et al. *Nat Commun* 12, 2792 (2021). doi: 10.1038/s41467-021-23152-6

1) **Nat Commun:** 科学家开发出能靶向作用白血病特殊蛋白的首个小分子抑制剂
doi: 10.1038/s41467-021-23152-6

ASH1L 基因所表达的蛋白在急性白血病和其它疾病的发生过程中扮演着关键角色,然而,目前研究人员在开发靶向作用 ASH1L 的治疗性手段上仍然存在一定挑战。日前,一篇刊登在国际杂志 Nature Communications 上题为“Discovery of first-in-class inhibitors of ASH1L histone methyltransferase with anti-leukemic activity”的研究报告中,来自密歇根大学等机构的科学家们通过研究开发出了一种首创的小分子来抑制 ASH1L 蛋白的 SET 结构域,从而就能预防白血病发生和进展过程中关键分子之间的相互作用。

文章中,研究人员证实了催化的 ASH1L 蛋白的 SET 结构域在 MLL 白血病(混合谱系白血病, Mixed Lineage Leukemia) 发生过程中扮演的关键角色;重要的是,缺失 Ash1l 或 Ash1l SET 结构域的小鼠仍然能够存活且并未发生重大的发育缺陷,这就表明,靶向作用 ASH1L 或许作用非常有限且会支持 ASH1L 作为一种有吸引力的靶点来帮助进行药物开发。然而,ASH1L 也是抑制剂开发过程中极具吸引力的一个靶点,因为 SET 结构域能够适应非活性的构象,并通过自抑制环来阻断活性位点通路。

综上,本文研究中,研究人员报道了 AS-99 或能作为一种首创、具有良好特性、及亚微摩尔体外活性的选择性 ASH1L 抑制剂;该化合物或能作为一种非常有价值的化学探针来进一步探索 ASH1L 的生物学功能,并解决在不同疾病中阻断 ASH1L 的潜在治疗性效益,包括癌症等;相关研究结果或为后期科学家们开发靶向作用 ASH1L 的催化 SET 结构域的药理学制剂提供了新的思路和线索。

2) Theranostics: 双氢青蒿素治疗多期结肠炎相关性结直肠癌疗效观察

doi: 10.7150/thno.55939

近日,来自浙江大学的研究者在 Theranostics 杂志上发表了题为“Therapeutic effects of dihydroartemisinin in multiple stages of colitis-associated colorectal cancer”的文章,该研究揭示了双氢青蒿素在 CAC 的发生和发展过程中可能是一种有效的药物,没有明显的副作用,有必要进一步将 DHA 用于 CAC 的临床翻译。

结直肠癌(Crc)是一种在全球范围内造成高发病率和高死亡率的恶性肿瘤。自从鲁道夫·维尔肖(Rudolf Virchow)提出炎症与肿瘤的关系以来,炎症一直与结直肠癌的发病机制有关。炎症性肠病(IBD),包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),有可能发展为结肠炎相关性结直肠癌(CAC)。CAC 的发病机制尚未完全阐明。然而,在大多数癌症中,癌症相关基因的突变和表观遗传修饰与 CAC 发病有关。此外,包括巨噬细胞、树突状细胞和 T 淋巴细胞(包括 CD4+和 CD8+T 细胞)在内的各种免疫细胞参与的炎症反应与 CAC 的发病机制有

关。在 CAC 的早期阶段，巨噬细胞分化为 M1 型，以促进炎症和清除病原体。而在 CAC 晚期，巨噬细胞增殖为 M2 型，抑制了对肿瘤的免疫反应，促进了肿瘤的生长和浸润。

然而，DHA 对 CAC 进展的疗效尚不确定。因此，作者构建了一个 CAC 模型来确定 DHA 在炎症和肿瘤发生中的作用。作者发现 DHA 通过抑制巨噬细胞中的 TLR4 信号通路，降低了 CAC 早期的炎症反应。此外，DHA 还促进了 CAC 晚期结肠癌细胞的凋亡。总之，口服 DHA 通过在早期抑制巨噬细胞相关的炎症反应和在晚期抑制肿瘤细胞生长来抑制 CAC 的发展。DHA 是治疗 CAC 不同阶段的一种安全有效的药物。

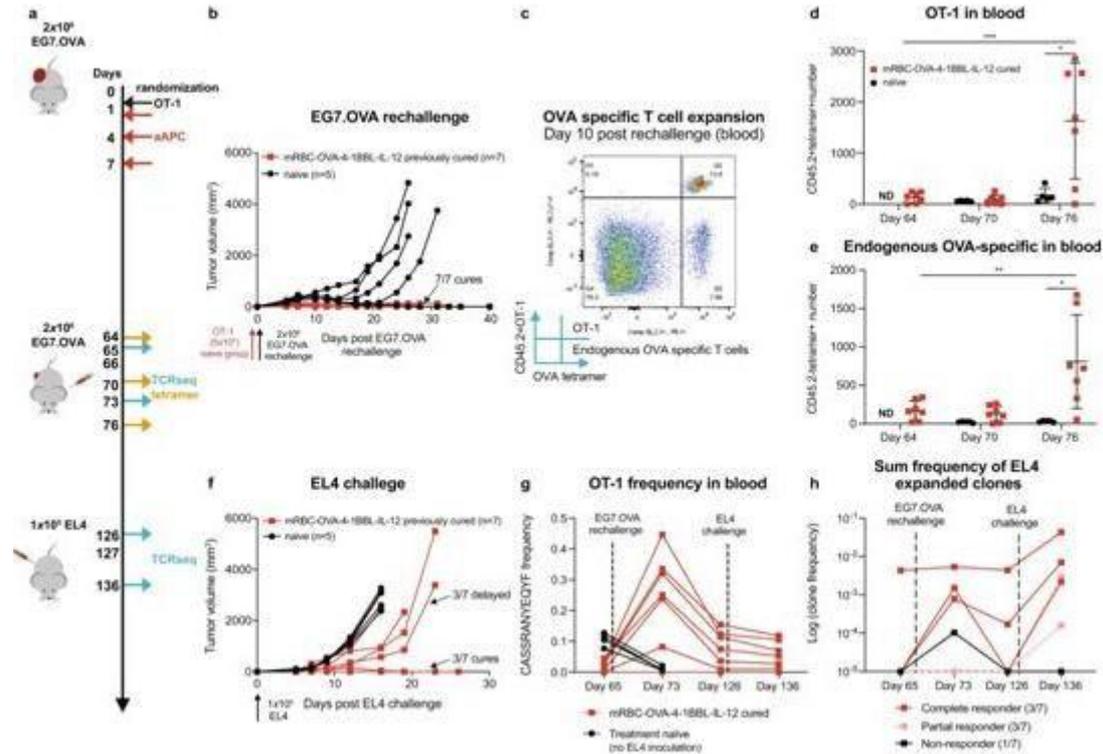
3) Breast Cancer Res: 新型药物拉索昔芬或有望帮助治疗耐药性乳腺癌

doi: 10.1186/s13058-021-01431-w

内分泌疗法如今依然是治疗雌激素受体阳性 (ER+) 乳腺癌的主要手段，ER α 配体结合域的组成型活性突变会使得肿瘤对内分泌药物制剂产生抵抗性。Y537S 和 D538G 是乳腺癌中最为常见的 ER α 突变，携带这两种 ER α 突变的乳腺癌往往对药物氟维司群 (fulvestrant) 的抑制敏感性较低，氟维司群是一种典型的二线内分泌疗法；药物拉索昔芬 (Lasofexifene) 是一种选择性的雌激素受体调节剂，其对骨骼健康和乳腺癌预防有着潜在的效益。日前，一篇发表在国际杂志 Breast Cancer Research 上题为“Lasofexifene as a potential treatment for therapy-resistant ER-positive metastatic breast cancer”的研究报告中，来自芝加哥大学等机构的科学家们通过研究调查了拉索昔芬在表达 Y537S 和 D538G 的 ER α 突变体的乳腺癌异种移植物中的抗肿瘤活性，同时他们还评估了拉索昔芬、帕博西尼 (palbociclib) 和 CDK4/6 抑制剂组合性疗法在治疗乳腺癌方面的潜力。结果发现，在减少或预防原发性肿瘤生长方面，拉索昔芬优于当前金标准治疗性药物氟维司群，同时其还能有效预防癌细胞在肺脏、肝脏、骨骼和大脑中的转移。

此外，研究者还发现，药物氟维司群和类似的药物常常会引起不想要的、类似于更年期的副作用，但拉索昔芬则能有效预防某些症状。研究者 Geoffrey Greene 博士说道，该药物除了非常有效之外，其还能更好地改善包括机体骨密度和某些血管运动症状等。大约 75% 的乳腺癌都是雌激素受体阳性 (ER 阳性)，这意味着，癌细胞拥有特殊的受体来对雌激素产生反应，并能利用其来滋养肿瘤从而促进肿瘤生长；而绝经后的患者通常利用能抑制雌激素产生的药物来治疗，即芳香化酶抑制剂等。

综上，本文中，研究人员首次报道了拉索昔芬在治疗对内分泌疗法耐受的乳腺癌小鼠模型上的抗肿瘤活性，相关研究结果证实了利用拉索昔芬来作为有效的疗法或能治疗表达最常见活性 ER α 突变的恶性或转移性的 ER+乳腺癌。



mRBC-OVA-4-1BBL-IL-12 促进免疫记忆和表位扩展，并能利用内源性 T 细胞，

图片来源: *Nature Communications*, 2021, doi:10.1038/s41467-021-22898-3.

4) Nat Commun: 新一代抗癌细胞疗法出炉！将红细胞改造为人工抗原呈递细胞，有潜力治疗一系列癌症 doi: 10.1038/s41467-021-22898-3

在一项新的研究中，美国研究人员描述了他们的异体 RCT-aAPC 平台的开发、表征和临床前测试。该平台含有与 I 型 MHC (MHC-I) 分子结合的肿瘤特异性肽、共刺激配体 (4-1BBL) 和称为 IL-12 的细胞因子信号。相关研究结果于 2021 年 5 月 11 日在线发表在 *Nature Communications* 期刊上，论文标题为“Engineered red blood cells as an off-the-shelf allogeneic anti-tumor therapeutic”。这些作者在体外和体内证实这种 RCT-aAPC 能够驱动抗原特异性的 T 细胞扩增和获得效应功能，并且在临床前小鼠模型中能够控制肿瘤。重要的是，肿瘤控制与长期记忆的产生和表位扩展 (epitope spreading) 有关，从而实现抵抗不表达原始靶抗原但其他方面相同的肿瘤的疗效。这些功能导致了一种临床候选药物 RTX™-321 的诞生，它表达与 HLA-A*02:01 结合的人乳头瘤病毒 (HPV) 16 型 E7 肽 11-19 (HLA-A2-HPV)、4-1BBL 和 IL-12。他们发现，RTX-321 能诱导 HPV 抗原特异性原代人 T 细胞的激活，而且所有这三种信号都足以实现强大的效应功能和效应记忆细胞的分化。鉴于一些复发性 HPV 阳性癌症的生存率很低，这项研究表明 RTX-321 代表了一种有前景的策略，可用于多种肿瘤类型的临床研究。

值得注意的是, RTX-321 使 HPV 特异性的原代人 T 细胞在体外扩增成为可能, 这突出了该平台的潜在治疗应用。这种方法被设计成通过在人类去核红细胞的细胞表面呈现数千个拷贝的生物治疗蛋白来模拟人类免疫生物学, 因此不同于其他利用合成受体 (如用于 CAR-T 细胞) 的方法, 非异体细胞系进行离体 T 细胞扩增, 或合成平台 (如脂质体或可生物降解聚合物颗粒)。除了装载肿瘤抗原的 MHC I (信号 1) 外, 这些作者使用 4-1BBL 作为 T 细胞的共刺激配体 (信号 2)。4-1BBL 与 T 细胞上的 4-1BB 的结合促进了 T 细胞的生存和增殖, 增强了效应功能, 对免疫记忆的形成至关重要。在 CAR-T 细胞的临床试验中, 与使用 CD28 结构域相比, 纳入 4-1BB 共刺激结构域有利于中央记忆 T 细胞 (TCM) 的产生和更长的 T 细胞持久性。

这项新的研究提出了一种用于治疗癌症的基于基因工程 RBC 的 aAPC 平台, 并显示了这种方法在原代人类细胞中的效果。RBC 已经在输血医学中使用了几十年, O 型阴性献血者的血液可以可靠地输给大多数人。异体工程 RBC 可以在多个患者中使用, 并使用可扩展的制造工艺生产, 而不需要 TCR-T 细胞疗法和 CAR-T 疗法中使用的复杂、个性化的生产过程。RCT-aAPC 平台展示了广泛的抗原适用性, 旨在模仿 T 细胞-APC 相互作用的生物学特性, 可能作为免疫疗法用于治疗一系列癌症。

5) Front Immunol: 一种新型的抗体-药物组合性策略或有望帮助治疗白血病等多种人类癌症 doi: 10.3389/fimmu.2021.618081

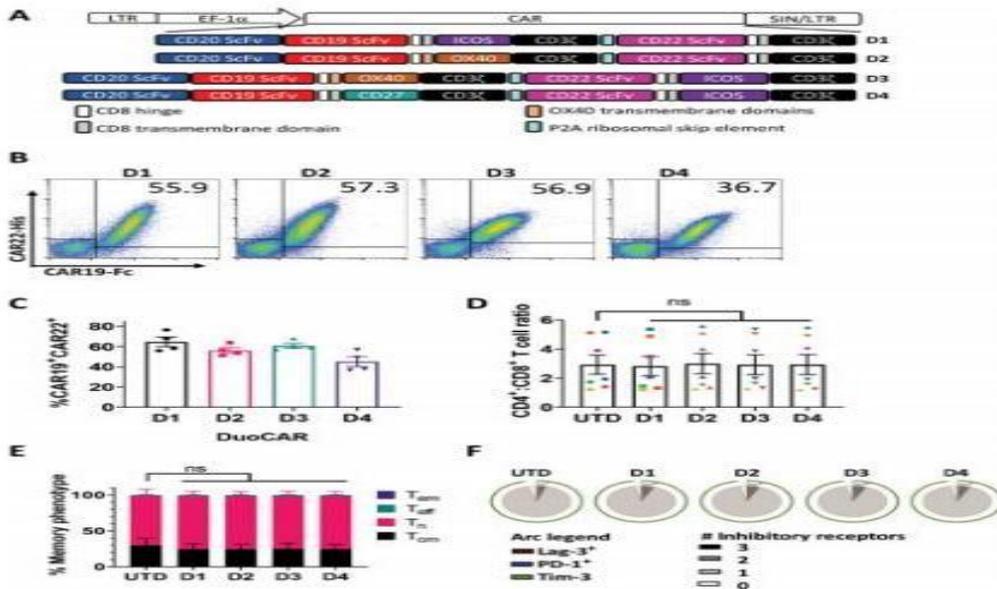
由于造血祖细胞能够供应大量血细胞, 针对造血祖细胞的治疗性策略对于消除不想要的血细胞 (比如白细胞和引发疾病的免疫细胞) 往往能产生潜在的好处; 然而, 由于其拥有多能性, 因此靶向作用这些细胞或会损害多种细胞系的产生, 并导致严重的副作用, 比如贫血及增加机体对感染的易感性; 为了最大限度地减少这些副作用, 研究人员就需要识别出能够产生特定细胞系的单潜能祖细胞, 单核细胞和单核细胞衍生的巨噬细胞在炎症疾病和肿瘤发生过程中扮演着非常关键的角色。

慢性粒单核细胞白血病(CMML, chronic myelomonocytic leukemia)是一种因单核细胞及其祖细胞过量产生而诱发的一种恶性血液肿瘤, 其通常是由造血干祖细胞 (HSPCs) 的基因突变发展而来; 白血病实际上是一种骨髓中造血细胞所诱发的癌症类型。近日, 一篇刊登在国际杂志 *Frontiers in Immunology* 上题为 “An Antibody-Drug Conjugate That Selectively Targets Human Monocyte Progenitors for Anti-Cancer Therapy” 的研究报告中, 来自东京医科牙科大学等机构的科学家们通过研究描述了一种能抵御慢性粒单核细胞白血病的巧妙策略, 即开发出了一种新型抗体-药物偶联物 (ADC, antibody-drug conjugate), 其中包含有

与抗体相连接的毒性药物负荷，这种新型策略能够选择性地靶向作用特殊的细胞系，从而从源头阻断恶性细胞的增殖。

研究者 Yuta Izumi 表示，此前我们已经识别出了能表达单核细胞标志物 CD64 的单核细胞祖细胞和前单核细胞，如今我们开发出的这种新型抗体-药物偶联物能将抗 CD64 的抗体与毒性制剂 dPBD (dimeric pyrrolbenzodiazepine) 相结合，从而诱导增殖的人类单核细胞受限的祖细胞发生细胞凋亡，但并不会诱导稳定成熟的单核细胞发生细胞凋亡。在患者机体衍生的 CMML 异种移植实验小鼠模型中，这种抗 CD64-dPBD 联合策略或能杀灭增殖的单核细胞白血病细胞并阻断其从机体中的骨髓祖细胞产生；此外，包括造血干祖细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和血小板等其它类型的造血细胞并不会受到影响；通过剔除单核细胞的来源，这种名为 ADC 的信心该策略或许就能消除肿瘤相关的巨噬细胞，并明显减少携带实体瘤的人源化小鼠模型机体中肿瘤的尺寸。

综上，利用研究人员开发的这种新型双管齐下的 ADC 策略或能选择性对靶向作用患者机体中增殖的单核细胞祖细胞以及白血病细胞，并不会对其它细胞系产生最小程度的附带损伤。因此这种新型策略或能作为一种极具潜力的治疗性工具来帮助抵御单核细胞白血病、实体瘤、单核细胞相关的炎性和自身免疫性疾病等多种人类疾病。



双顺反子 DuoCAR D1、D2、D3 和 D4 设计、表达和表征。

图片来源: *Science Translational Medicine*, 2021, doi:10.1126/scitranslmed.abc6401。

6) Science 子刊: 肿瘤无处逃! 临床前研究表明三特异性 duoCAR-T 细胞可有效治疗抗原异质性癌症 doi: 10.1126/scitranslmed.abc6401

随着靶向 CD19 的嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞 (CAR-T) 疗法 (CAR19 T 细胞) 和靶向 CD22 的 CAR-T 细胞疗法 (CAR22 T 细胞) 的出现, 对 B 细胞白血病和淋巴瘤的治疗有了明显的改善。然而, CAR-T 细胞治疗后的复发仍是一个障碍, 而且有多达 50% 的接受 CAR19 T 细胞治疗的患者在治疗后第一年内复发, 这些复发患者的相当一部分人表现出 CD19 抗原丢失。在一项新的研究中, Lentigen 研究人员让表达靶向 CD19 和 CD20 的串联 CAR 的慢病毒载体转导原代 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞, 所表达的串联 CAR 通过 P2A 自切割肽与靶向 CD22 抗原的 monoCAR 操作性连接在一起, 据此开发出三特异性 duoCAR-T 细胞, 并评估了这种三特异性 duoCAR-T 细胞解决抗原逃逸问题的能力。相关研究结果近期发表在 Science Translational Medicine 期刊上, 论文标题为 “Trispecific CD19-CD20-CD22 - targeting duoCAR-T cells eliminate antigen-heterogeneous B cell tumors in preclinical models”。

这些作者构建出 4 种 duoCAR 构建体 (称为 D1、D2、D3 和 D4), 每个构建体的两个开放阅读框都被一个 P2A 肽隔开, 它们在 T 细胞表面上的表达谱如图 1 所示。DuoCAR D1 由靶向 B 细胞抗原 CD19 和 CD20 的串联单链可变区片段 (scFv) 结合结构域、来源于 CD8 的铰链和跨膜结构域、ICOS 共刺激结构域、CD3 激活结构域以及位于 CD3 激活结构域之后的第一代靶向 CD22 的 CAR 基因、来源于 CD8 的铰链和跨膜结构域、CD3 激活结构域组成。D2 与 D1 相同, 只是用 OX40 结构域代替了 ICOS 共刺激结构域。D3 含有与构建体 D2 相同的靶向 CD19 和 CD20 的串联 CAR 基因, 该串联 CAR 基因后面是一个靶向 CD22 的 CAR 基因、第二代 ICOS 共刺激结构域和 CD3 激活结构域。D4 含有靶向 CD20 和 CD19 的串联 CAR 基因和 CD27 共刺激结构域, 还含有靶向 CD22 的 CAR 基和 ICOS 共刺激结构域, 此外每个共刺激结构域后面是一个 CD3 激活结构域。

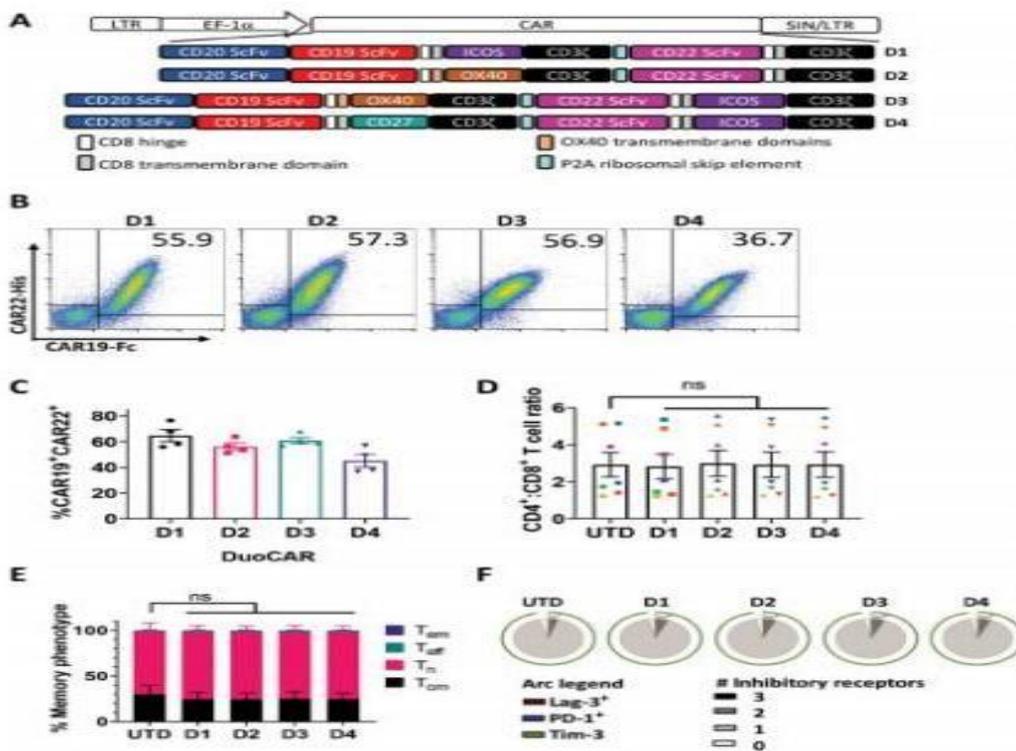
7) Nature 子刊再发癌症疗法新突破! 成功率从 20% 提高到 75%?

doi: 10.1038/s41467-021-23244-3

2013 年, 在美国肿瘤学年会 (业内称为 ASCO) 上, 被称为 “免疫检查点抑制剂” 的药物, 因其具有良好的抗肿瘤效果而大放异彩, 成为了那届年会上 “最耀眼的明星”。同年, 美国的 “纽约时报” 和自然科学界最具权威的 “Science” 杂志, 不约而同地将免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤评为了该年度自然科学领域 “十大突破之首”。但并不是所有的癌症患者都对这种免疫疗法产生反应。例如, 在黑色素瘤患者中只有 20% 的患者有几率可以治愈。为何许多免疫应答反应不佳的一个解释是, 免疫检查点抑制剂依赖于机体启动免疫应答, 然后这种药物会延长免疫应答。如果人体无法将其肿瘤细胞识别为异物, 则免疫

检查点抑制剂将没有免疫细胞可以发挥作用。因此，如何增强免疫检查点抑制剂等现有免疫治疗药物的效用便变得十分重要。

近日，康斯坦茨大学免疫学家在 *Nature Communications* 期刊上发表了一篇题为“PLGA-particle vaccine carrying TLR3/RIG-I ligand Riboxim synergizes with immune checkpoint blockade for effective anti-cancer immunotherapy”的研究论文。该研究表明，一种新的癌症疫苗可以增强现有免疫疗法药物的积极作用，将治疗成功率从 20% 提高到 75%。在该研究中，研究团队研究出了一种癌症疫苗：“Riboxim”。这种基于微粒的癌症疫苗使用的是已获批准用于人体的免疫刺激剂，可以启动患者对肿瘤的免疫反应。其能够通过刺激人体的 T 细胞反应，从而促进免疫检查点抑制药物发挥效用。



体内 DNA 凝胶诱导的球形脑部癌细胞的致瘤潜力

图片来源: Suzuka, J., et al. *Nat Biomed Eng* (2021). doi: 10.1038/s41551-021-00692-2

8) Nat Biomed Eng: 将癌症连根拔起! 特殊双网凝胶或能将癌细胞重编程转换为癌症干细胞 有望开发新型抗癌疗法! doi: 10.1038/s41551-021-00692-2

癌症的复发常常是因为罕见的循环癌症干细胞 (CSCs, circulating cancer stem cells) 对化疗和放疗产生耐受性所致。日前，一篇发表在国际杂志 *Nature Biomedical Engineering* 上题为“Rapid reprogramming of tumour cells into cancer stem cells on double-network hydrogels”的研究报告中，来自北海道大学等机构的科学家们通过对 6 种不同的人类癌细胞类型进行

研究，成功在 24 小时内将癌细胞转换回了癌症干细胞，相关研究结果或有望帮助开发新型抗癌干细胞药物和个体化疗法。

癌症是发达国家中引起人群死亡的主要原因，全球每年大约有超过 860 万人死于癌症，尽管目前科学家们在癌症疗法研究上取得了一定的进展，但晚期癌症患者的 5 年生存率依然很低，其中一个原因就是患者机体的癌症组织中含有癌症干细胞，其对化疗和放疗都有一定的耐受性，这些癌症干细胞能作为“根”存在或在机体中循环，从而导致癌症复发。研究者 Shinya Tanaka 教授表示，癌症干细胞是我们开发抗癌药物的主要靶点，但其却很难以识别，主要是因为其在癌症组织中往往数量很少。理解癌症干细胞的分子机制对于开发新型的癌症疗法具有非常重要的意义。

综上所述，研究人员发现，名为双网凝胶（DN 凝胶）的特殊凝胶能将 6 种类型癌细胞快速重编程为癌症干细胞，且当癌细胞在 DN 凝胶上生长时，其会形成球状结构并产生诸如 SOX2 和 Oct3/4 等指示癌症干细胞的特殊分子标志物。而且，钙离子通道受体和骨桥蛋白对于调节 DN 凝胶所介导的脑癌细胞干性的诱导非常重要，而且利用相应的受体制剂就能抑制并剔除相应的癌症干细胞。

9) Nat Med: 揭示乳腺癌免疫治疗作用机制并提出预测疗效新方法

doi: 10.1038/s41591-021-01323-8

日前，国际杂志 Nature Medicine 杂志在线刊登了由浙江大学、比利时鲁汶大学和 VIB 研究所等组成的国际团队的最新合作研究成果。该研究利用单细胞多组学测序技术分析了乳腺癌免疫治疗前后的肿瘤微环境改变，揭示了抗 PD-1 治疗的作用机制并提出了预测疗效的新方法。近年来以免疫检查点抑制剂（ICB）为代表的免疫治疗药物在多种肿瘤的治疗中取得了巨大成功，大大提升了部分肿瘤病人的生存率和生活质量。近期的乳腺癌临床试验数据表明，ICB 联合新辅助化疗可提高患者完全缓解率和无事件生存率，而 ICB 单药的新辅助治疗也有望成为乳腺癌治疗的常规选项之一。但相较于黑色素瘤和肺癌，以抗 PD-1/PD-L1 抗体为代表的 ICB 疗法在乳腺癌的治疗中表现尚不尽人意，亟需进一步研究病人对此类药物缺乏反应的原因和研发预测新辅助治疗获益人群的新方法来指导精准医疗实践。

该研究对乳腺癌患者进行了“机会窗口”临床试验，即对 29 名初诊病人和 11 名经过新辅助化疗的病人进行肿块细针活检后给予 10 天左右抗 PD-1 抗体治疗，然后再手术切除肿块，并对免疫治疗前后的活检和术后肿块组织进行单细胞转录组联合免疫组库测序（scRNA-seq + scTCR-seq）以及单细胞转录组联合蛋白组测序（CITE-seq），并分析了免

疫治疗前后肿瘤微环境中细胞组分的变化，从而鉴定出对免疫治疗结局有潜在贡献的特定细胞类型，特别是与 T 细胞克隆增殖相关联的细胞亚型。

10) bioRxiv: 科学家识别出一种有望治疗肺癌的新型潜在靶点

doi: 10.1101/2021.02.05.429803

在癌症研究中，个体化医学疗法往往利用了单一肿瘤中特殊的遗传改变来寻找其弱点并对其进行攻击，很多肿瘤都携带有高水平的突变，这或许是因为一种特殊的抗病毒防御机制—APOBEC 系统，其能意外地损坏 DNA 并诱发突变。对癌症突变特征的分析常常会为研究人员提供突变来源的大量信息，并能指导临床疗法的使用，包括免疫疗法等；尤其是，APOBEC3A（A3A，载脂蛋白 BmRNA 编辑酶催化多肽样蛋白 3A，apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3A）如今已经成为了癌细胞发生突变的主要驱动因子，其表达会导致 DNA 的损伤，并会对 ATR 和 CHK1 检查点激酶抑制剂疗法变得敏感。

近日，一篇发表在预印版平台 bioRxiv 上题为“Loss of HMCES is synthetic lethal with APOBEC activity in cancer cell”的研究报告中，来自巴塞罗那科学技术学院等机构的科学家们通过研究发现，名为 HMCES 的特殊酶类或许是一些肺部肿瘤的致命弱点，尤其是携带 APOBEC 系统所诱发的高水平突变的肺部肿瘤。HMCES 是一种与脱碱基位点保护相关的蛋白质，其还能作为对 A3A 表达耐受的中枢性蛋白。研究者 Supek 博士指出，阻断酶类 HMCES 或许会对拥有活性 APOBEC 系统的细胞（比如很多肺癌细胞）产生很强的破坏性效应，但对于该系统没有激活的细胞却并没有影响，正如在健康细胞中观察到的那样。除了能够展示出对癌细胞的特异性之外，HMCES 还能潜在地被药物所靶向作用，这就使其有望成为未来科学家们开发肺癌疗法的一种极具潜力的候选靶点。

综上，研究人员揭示，HMCES 的破坏和 A3A 的表达均会增加癌细胞对电离辐射、氧化性压力和 ATR 抑制的敏感性，这些策略均是在肿瘤治疗过程中经常使用的方法；因此 HMCES 或能作为开发 A3A 表达肿瘤的选择性疗法的一种非常有吸引力的靶点。

6、STTT | 靶向 circRNA 的策略与挑战

5 月 21 日，*Signal Transduction and Targeted Therapy* 杂志在线发表了加拿大多伦多大学杨柏华教授为通讯作者的综述文章，系统总结了人类疾病中靶向 circRNA 的策略和挑战。



REVIEW ARTICLE OPEN

Targeting circular RNAs as a therapeutic approach: current strategies and challenges

Alina T. He¹, Jinglei Liu², Feiya Li^{1,3} and Burton B. Yang^{1,3}

circRNA 的生成机制和主要功能

按照序列来源，circRNA 可分为外显子型 circRNA (exonic circRNA, ecircRNA)，外显子-内含子型 circRNA (exon-intron circRNA, EIcircRNA) 及内含子型 circRNA (intronic circRNA, ciRNA)。生成机制方面，可以通过侧翼内含子的反向互补元件介导生成，也可以通过 RBP 结合后介导，还包括套索结构 (Lariat) 介导形成。EIcircRNA 和 ciRNA 往往定位与细胞核中，ecircRNA 倾向于定位在胞质中。功能方面，circRNA 可以通过竞争性结合 miRNA，结合蛋白，直接翻译蛋白，调控翻译过程等方面发挥作用。

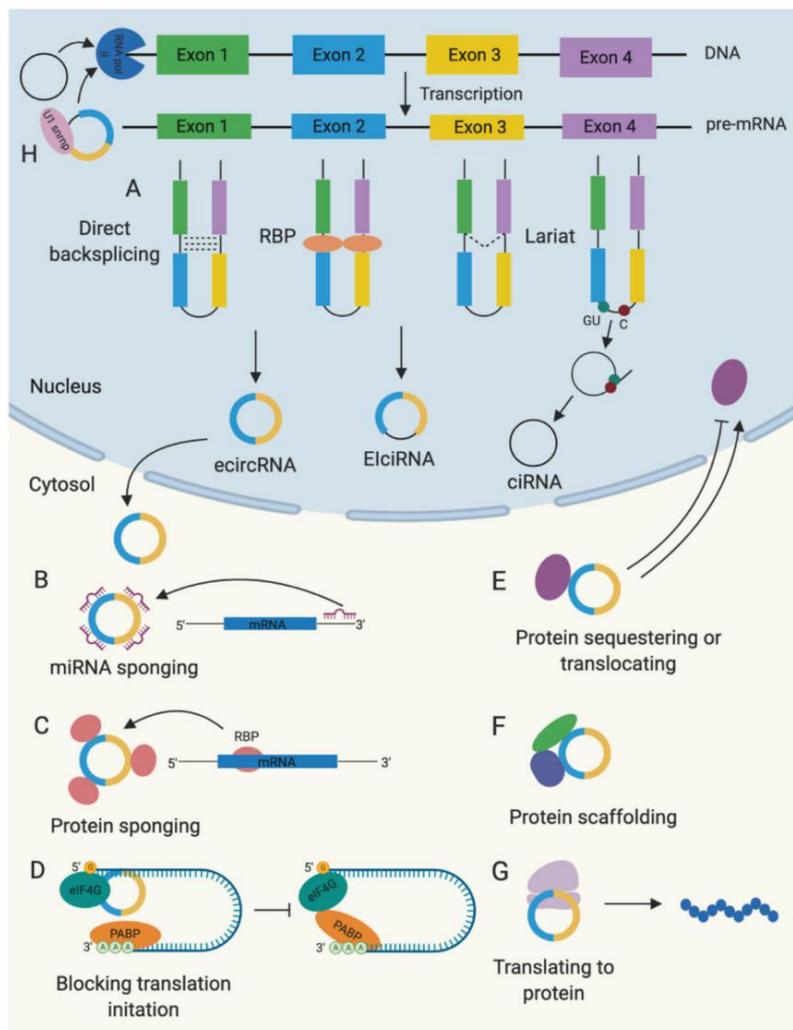


图 1 circRNA 生成与功能 ([1])

人类疾病中靶向 circRNA

经过最近几年的研究，在多种人类疾病中发现了特异性变化的 circRNA 分子，这些 circRNA 分子具有作为疾病治疗靶点的潜在价值。文中系统汇总了肿瘤，心血管疾病，神经系统疾病，青光眼及其他疾病中表达差异的 circRNA 及作为治疗靶点的一些进展，详细信息可查阅表 1 或全文。

Related disease	circRNA ID	Dysregulation	Reference
Cancer			
Triple negative breast cancer (TNBC)	circAGFG1	Up	74
Breast cancer	circDnmt1	Up	15
Triple negative breast cancer (TNBC)	circHER2	Up	75
Triple negative breast cancer (TNBC)	circTADA2A-E6	Down	76
Breast cancer	Hsa_circ_0025202	Down	77
Hepatocellular carcinoma (HCC)	circ β -catenin	Up	79
Hepatocellular carcinoma (HCC)	circRNA-104718	Up	80
Hepatocellular carcinoma (HCC)	circTRIM33-12	Down	81
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	circRNA 100146	Up	82
Non-small cell lung cancer (NSCLC)	circPTPRA	Down	83
Gastric cancer (GC)	circCACTIN	Up	84
Gastric cancer (GC)	circPSMC3	Down	85
Gastric cancer (GC)	circHuR	Down	86
Gastric cancer (GC)	circAGO2 (hsa_circ_0135889)	Up	87
Colon cancer			
Prostate cancer			
Neuroblastoma			
Neuroblastoma	circCUX1 (hsa_circ_0132813)	Up	88
Colorectal cancer (CRC)	circLONP2 (has_circ_0008558)	Up	89
Cardiovascular disease			
Myocardial infarction (MI)	circNfix	Down	92
Myocardial infarction (MI)	circTtc3	Up	93
Cardiac fibrosis (CF)	circHIPK3	Up	94
Cardiac fibrosis (CF)	circNFIB	Down	95
Cardiac fibrosis (CF)	circYap	Down	96
Doxorubicin-induced cardiomyopathy	circFoxo3	Up	62
Ischemia/reperfusion (I/R)	ACR	Down	97
Cardiac hypertrophy	circSlc8a1	Up	98
Intimal hyperplasia	circ_Lrp6	Up	99
Central nervous system disease			
Alzheimer's disease (AD)	CDR1as/ ciRS-7	Down	102
Acute ischemic stroke (AIS)	circHECTD1	Up	104
Acute ischemic stroke (AIS)	circTLK1	Up	105
Acute ischemic stroke (AIS)	circSCMH1	Down	106
Neuropathic pain	circAnks1a	Up	107
Diabetes-related neuropathic pain	circHIPK3	Up	108
Neuropathic pain	circRNA.2837	Down	109
Depression	circHIPK2	Up	111
Blood-brain barrier (BBB) damage	circDLGAP4	Down	113,114
Acute ischemic stroke (AIS)			
Parkinson's disease (PD)			
Other diseases			
Hepatic fibrosis	circPWWP2a (hsa_circ_0074837)	Up	116
Pulmonary fibrosis	circHIPK3	Up	117
Diabetes-related retinal vascular dysfunction	circHIPK3	Up	118
Retinal vascular dysfunction	cZNF609 (mmu_circ_0001797)	Up	119,120
Glaucoma			
Diabetes-related retinal vascular dysfunction	cPWWP2a	Up	121
Osteoarthritis (OA)	circRNA.33186	Up	122
Osteoarthritis (OA)	circSERPINE2 (has_circ_0008365)	Down	123
Intervertebral disc degeneration (IDD)	circRNA_104670	Up	124
Intervertebral disc degeneration (IDD)	circVMA21	Down	125
Bone nonunion	has_circ_0074834	Down	126

表 1 人类疾病中异常表达的可作为治疗靶点的 circRNA 汇总 ([1])

靶向 circRNA 的主要技术

差异表达的 circRNA 在疾病的发生发展中起到了特殊的作用，因此有作为治疗靶点的潜力。概括而言，靶向 circRNA 的策略包括功能缺失性策略（Loss-of-Function）和功能获得性策略（Gain-of-Function）。

基于 RNAi 实现 circRNA 敲低

siRNA 或 shRNA 介导的 RNAi 可以实现 circRNA 的敲低，已经在很多的研究中获得验证。反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides, AON）也可以介导 circRNA 的敲低，但 AON 往往长度比 siRNA 或 shRNA 更长，在干扰 circRNA 的研究中用的不多，但可以作为屏蔽 circRNA 与蛋白相互作用的分子发挥功能。但该策略存在易被核酸酶降解，较低的细胞靶向特异性以及非特异性脱靶效应等问题。

基于载体实现 circRNA 过表达

目前有多种载体可实现 circRNA 的过表达，体内往往通过慢病毒或 AAV 载体实现 circRNA 的过表达。

体外合成 circRNA

除了通过载体进行过表达，也可以在体外通过化学法或体外转录获得 circRNA 全长，然后基于 Splint 技术实现环化。但目前该技术体系的产物得率非常低，还存在免疫原性等问题。

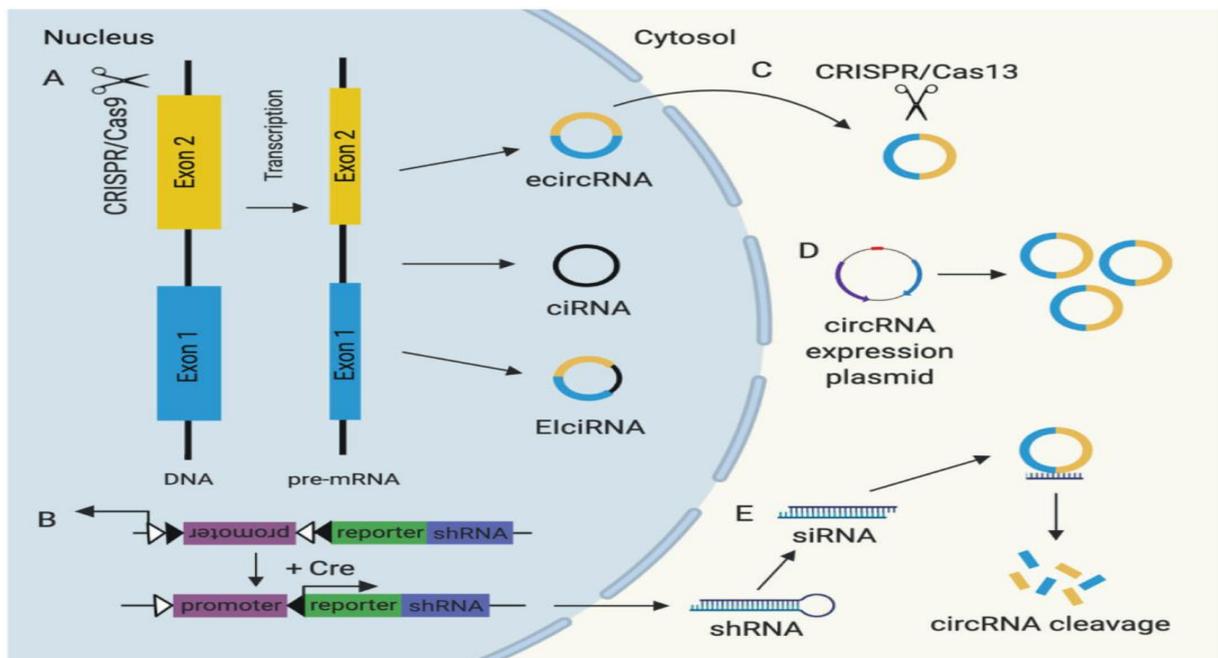


图2 靶向 circRNA 的策略 ([1])

基于纳米颗粒实现 circRNA 递送

纳米颗粒可以实现药物等分子递送至病变位点，已经实现了造影剂，药物的纳米颗粒递送。这些纳米颗粒直径有几十到几百纳米。其中脂质纳米颗粒是发展最成熟的纳米颗粒体系。脂质纳米颗粒可以携带 siRNA 等分子通过内吞作用进入胞内。作者的实验室还利用纳米金颗粒实现了动物模型中靶向 circRNA 的 siRNA 或 AON 的递送，也可以实现 circRNA 过表达载体的递送。

基于外泌体实现 circRNA 递送

除了纳米颗粒，外泌体也可以作为 RNA 递送的介质。外泌体可实现靶向 circRNA 的 siRNA 或过表达载体的递送。

circRNA 条件性敲除/敲低

Cre-LoxP 体系在动物模型中可实现组织/细胞特异性的基因敲除或过表达，在动物模型中发挥特殊的重要作用，是实现组织特异性基因改造的重要技术策略。利用各种组织/细胞特异性的 Cre 模式动物，可实现组织/细胞特异性的 circRNA 靶向干预。

CRISPR/Cas9 实现 circRNA 敲除

一些研究表明，通过 CRISPR/Cas9 对介导成环的侧翼内含子序列进行基因打靶，可显著抑制 circRNA 的生成，并且对母基因不会产生明显的影响，因此可以构建靶向 circRNA 的敲除模式动物。

CRISPR/Cas13 实现 circRNA 敲降

CRISPR/Cas13 体系是特异性靶向 RNA 的体系，已有研究表明 Cas13 体系可以实现 circRNA 特异性的敲低，但对母基因 mRNA 的影响非常小，是 circRNA 特异性敲降的重要新技术。

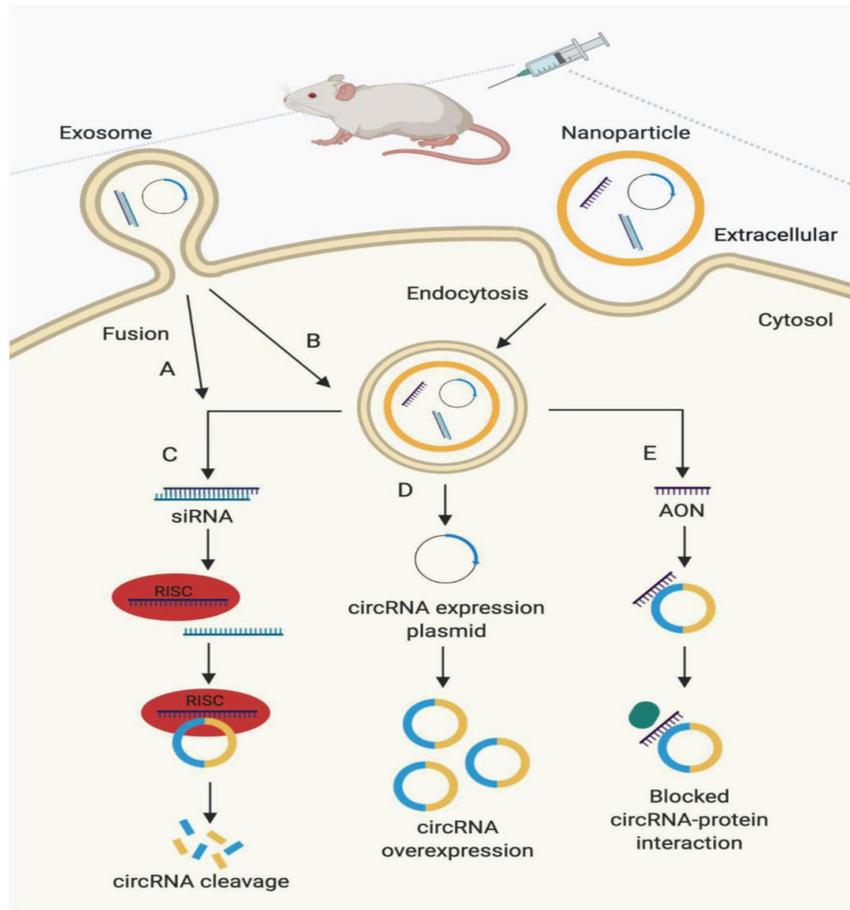


图3 体内靶向 circRNA 递送体系 ([1])

目前靶向 circRNA 的主要挑战:

circRNA 敲低技术的脱靶效应

靶向 circRNA 的 siRNA 至少有一半的序列与母基因 mRNA 配对, 可能存在 miRNA-like 的非特异性作用, 这一作用或不同程度的影响细胞功能, 产生非特异性效应。CRISPR/Cas13 体系或许能在一定程度上降低这种效应, 但目前还不十分明确。

非特异性的组织/细胞递送

一些 circRNA 往往在多种组织或细胞中表达, 这为靶向 circRNA 的策略提出了挑战。常规的靶向 circRNA 体系可能会带来组织或细胞非特异性的毒副作用。纳米递送系统可以提高递送细胞的特异性, 可能一定程度降低这种非特异性效应。另外, 更特异性表达的体系也许能解决该问题。

纳米金颗粒的毒性

纳米金颗粒可以在动物模型中实现 circRNA 干扰或过表达载体的递送, 但该体系的临床安全性还不清楚。纳米金颗粒的毒性可能与直径有关, 直径越小的纳米金颗粒毒性可能越大。脂质纳米颗粒递送系统已获批应用于遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变

性的 siRNA 靶向治疗，这或许暗示脂质体纳米递送有望实现 circRNA 的靶向治疗。

错误剪切产物

circRNA 过表达载体往往产生非特异性的副产物，这些副产物会不同程度造成非特异性的副作用。体外合成的高纯度 circRNA 有望改善这一不足。

化学合成 circRNA 的免疫原性

有报道显示，体外化学合成的 circRNA 转染细胞后会诱导天然免疫效应通路，有潜在的免疫原性。增加 m6A 修饰位点能降低免疫原性。目前可以通过增加化学修饰或者包被 RBP 蛋白实现免疫原性的降低。

原文出处： He AT, Liu J, Li F, Yang BB. Targeting circular RNAs as a therapeutic approach: current strategies and challenges. *Signal Transduct Target Ther.* 2021 May 21;6(1):185. doi: 10.1038/s41392-021-00569-5.

科研动态

研究之路：如何修改基金申请书

作为一名科研工作者，如果再也不用为下一个研究新想法的资金来源而担心，岂不是太省事？不幸的是，现实世界往往相反。所以，提前了解和掌握基金申请流程，可以大大减轻我们未来基金申请时的压力和焦虑。

那么，确定了科研思路并完成基金申请初稿撰写之后，下一步该做什么？或者该如何去修改这份申请书呢？

如果您是一个研究生新生，或者刚刚开始教职生涯，或者因为刚进入一个新的研究领域而尚未收到任何反馈，那情况可能就愈加困难。

如何知晓您的申请书里有哪些优点和缺点？又如何知道应该改些什么，怎么改才有效呢？

修改基金申请书和撰写它同样重要

什么是基金申请书修改

基金申请书修改是指对学术研究课题申请书的修订，旨在提高申请书的清晰性、逻辑性和对基金征集通告的适用性。此类修改通常由熟悉相关专业领域的编辑人员完成，而且他们在申请书写作或审查方面也应具有资深背景。基金申请书修改可帮助作者澄清申请书中含糊不清的部分，并帮助他们根据具体的资助机构调整研究思路。基金申请书修改是基金申请过程中至关重要的一部分——在您写下的科研思路的基础上，编辑可以帮助您提炼概念和想法，解决您提议的研究中的不明确之处，并避免可能导致申请被拒绝的障碍。可以自己修改申请书吗？当然可以，但是自己的修改可能比不上从别人那里获得反馈，不过自己修改也还是很有用的。

基金申请书修改的第一步

以下几项内容绝不能忽略。无论是您是修改自己的申请书，还是帮同事修改，下面这份清单列出了审查申请书时所需的信息：

资助机构的名称——如果资助机构比较庞大，例如美国国家科学基金会（NSF）或美国国立卫生研究院（NIH），那么申请的专项基金的名称必须放在非常显眼的位置。

- 资助机构的基金申请格式指南——大多数资助机构（即便不是所有机构）都有各自指定的申请书提交格式。如果不遵守这些要求，资助机构将不考察申请书的实际内容，而是立即取消其申请资格。

- 专项基金项目征集通告——不同年份的基金征集通告可能会有所不同，因此要确保所填的信息都是与之相关的，所有的具体问题都应回答，特别是如果这些问题涉及到某个行业或社会中的时事或需求。

- 资助机构的使命宣言或优先事项——除了看具体的基金征集通告之外，还要确保申请中研究项目的目标和资助机构的目标保持一致。

第二步——审查申请书

收集了上述基本资料之后，就到了阅读的时候了！最好是先通读一遍文档，然后再研究细节。通读时留意主题是否流畅，还是杂乱无章？读完之后觉得满意，还是感觉比读之前产生了更多的问题？记录下这些事关“大局”的问题，接下来就是时候把基金拆分成更基础的小部分了。例如：

- 是否具体地、明确地回答了基金征集通告里的问题？
- 是否符合评估标准？（这就是为什么如果能有助组织的基金申请指南将会很有帮助）
- 是否存在基本的语法或拼写问题？
- 图片是否强化了申请书的内容，还是仅仅是浪费了空间？
- 是否所有格式都符合要求？
- 申请书是否使用了资助机构使命宣言中的关键词或说法？

确定这些问题已得到回答之后，就可以把文件还给作者了。如果您在修改自己的申请书，那么就把它放置一两天不去看它。让大脑休息一下，对想办法解决可能遇到的问题会非常有用。如果您和同事合作，那么现在就是一个集思广益克服障碍的好时机。如何修正语言来提高成功获得资助的几率？补充些什么内容能使申请更具吸引力？完成了这些工作，把基金申请书最后再读一遍（或者最后一次发回给修改申请书的编辑处）。同时，切记在提交截止日期前给自己留出足够的时间。给自己一个“喘息的空间”，即使发生不可预见的复杂情况，例如网络问题、计算机崩溃、或恶劣天气，也不至于影响申请书的按时提交。最后说一点，记得将申请书文档保存在多个位置，并保存所有的修改版本！这样就不会因为意外而丢掉所有的努力。

临床药物

1、胆管癌新药！泛 FGFR 激酶抑制剂 derazantinib 治疗肝内胆管癌(iCCA)：疾病控制率 74.8%!



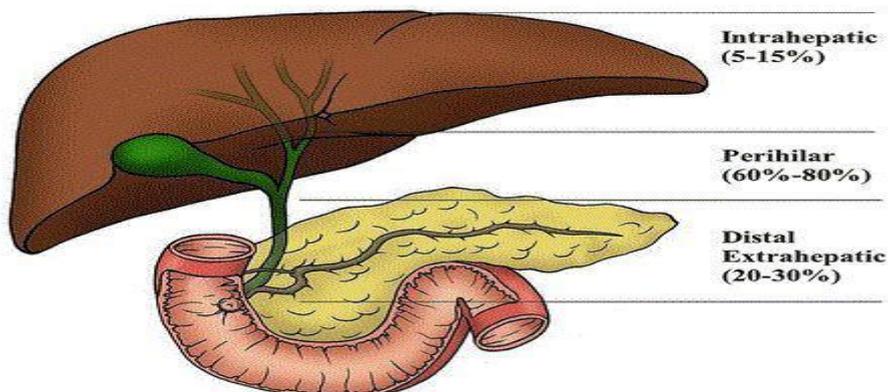
仑胜医药 (Sinovant Sciences) 合作伙伴 Basilea 制药公司近日公布了靶向抗癌药 derazantinib 治疗胆管癌 FIDES-01 研究队列 1 的最新缓解数据。该队列入组的是 FGFR2 基因融合阳性肝内胆管癌 (iCCA) 患者，正在评估

derazantinib 的抗肿瘤效果。来自该队列的积极疗效数据进一步证实了 derazantinib 作为单药疗法治疗 iCCA 的临床概念验证。

derazantinib 是一种口服、泛-FGFR (成纤维细胞生长因子受体) 抑制剂，目前正被开发用于治疗 iCCA 和其他有高频率 FGFR 突变的肿瘤类型。

根据仑胜医药发布的公告，derazantinib 在中国的临床试验申请 (CTA) 于 2019 年 4 月底获得正式批准，准许开展治疗 FGFR2 基因融合阳性且至少一线系统治疗失败的不可手术切除或晚期肝内胆管癌 (iCCA) 受试者的注册临床试验。在全球范围内，中国是 iCCA 发病率最高的国家之一。

胆管癌



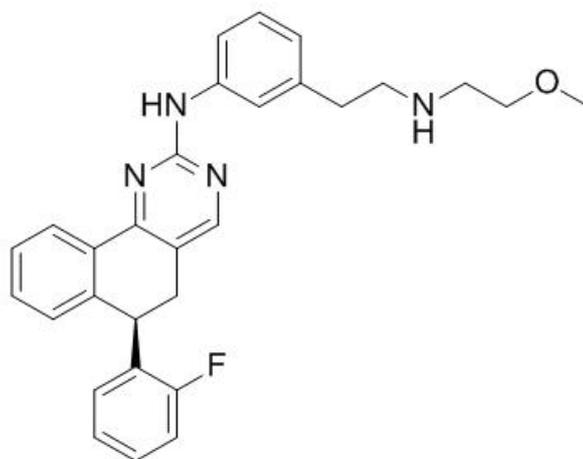
胆管癌-cholangiocarcinoma

FIDES-01 研究：iCCA 患者更新数据

该研究队列 1 的顶线结果于 2021 年 2 月初公布。基于 2021 年 4 月数据截止的最新分析现已完成，显示**客观缓解率 (ORR) 从 20.4% 上升到 21.4%**，**疾病控制率 (DCR) 从 72.8% 上升到 74.8%**，**中位无进展生存期 (PFS) 从 6.6 个月上升到 7.8 个月**，这进一步支持了该适应症中 derazantinib 单药治疗的临床相关疗效。该队列中，derazantinib 的安全性良好，视网膜副作用、口腔炎、手足综合征和指甲毒性的发生率低。

目前，队列 2 也取得了很好的进展，该队列入组的是 FGFR2 基因突变或扩增的 iCCA 患者，已达到入组目标的约 50%。来自该队列的最终结果将在 2022 年上半年公布。

Basilea 首席医疗官 Marc Engelhardt 博士表示：“我们对 FIDES-01 研究中第一个完全入组患者队列（队列 1）的更成熟结果感到非常高兴。7.8 个月的无进展生存期（PFS），是 FGFR 抑制剂在这个患者群体中报道的 PFS 上限范围内。此外，derazantinib 安全性良好。总的来说，这些结果强调了 derazantinib 作为单药疗法治疗胆管癌的有利益处风险。”



derazantinib 分子结构式（图片来源：Wikipedia）

derazantinib 由 ArQule 公司研制，Basilea 于 2018 年 4 月从 ArQule 公司获得了 derazantinib 的许可。在美国和欧盟，derazantinib 均被授予治疗 iCCA 的孤儿药资格。

derazantinib 是一种强效、口服 FGFR 激酶家族小分子抑制剂，对 FGFR1、2、3 具有很强的活性。因此，该药被称为泛 FGFR（pan-FGFR）激酶抑制剂。FGFR 激酶是细胞增殖、分化和迁移的关键驱动因子。FGFR 的变化，如基因融合、过度表达或突变，已被确定为各种癌症的潜在重要治疗靶点，包括肝内胆管癌（iCCA）、尿路上皮癌（膀胱）、乳腺癌、胃癌和肺癌。

当前的科学文献表明，FGFR 变化在这些癌症中的发生率为 5%-30%。除此之外，derazantinib 能抑制集落刺激因子 1 受体激酶（CSF1R）。CSF1R 介导的信号对维持促肿瘤巨噬细胞很重要，因此已被确定为抗癌药物的潜在靶点。此外，临床前数据表明，通过阻断 CSF1R 能使肿瘤对 T 细胞检查点免疫疗法的反应更强，包括靶向 PD-L1/PD-1 的检查点免疫疗法。

胆管癌（CCA）是继肝细胞癌（HCC）之后最常见的胆道恶性肿瘤和第二常见的肝脏恶性肿瘤。根据解剖位置，CCA 分为肝内（iCCA）、肝周（pCCA）和肝外（eCCA）。iCCA 起源于肝内胆管系统，形成肝内肿块。iCCA 是一种侵袭性癌症，诊断为早期疾病的患者平均 5 年生存率仅为 15%。

目前，Basilea 正在一项全球注册研究（NCT03230318），评估 derazantinib 二线治疗 FGFR2 融合阳性 iCCA 患者。此外，该公司也正在评估 derazantinib 治疗 FGFR 基因异常的晚期尿路上皮癌（UC）、晚期胃癌。

原文出处：Basilea provides updates on efficacy data with derazantinib in bile duct cancer and on ongoing clinical programs in urothelial and gastric cancer

2、德瓦鲁单抗联合化疗显著改善 ES-SCLC 患者 OS！或为一线治疗新标准！

德瓦鲁单抗伴或不伴替西木单抗联合铂-依托泊苷 vs 铂-依托泊苷单独用于广泛期小细胞肺癌一线治疗（CASPIAN）：一项随机、对照、开放标签、3 期临床试验的最新结果

广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）患者以化疗为主，但预后不佳，患者中位总生存期（OS）难以突破 1 年。免疫治疗在 ES-SCLC 患者中显示出较好的临床效果。

近日，在 CASPIAN 研究中，研究人员提供了德瓦鲁单抗伴或不伴替西木单抗，与铂-依托泊苷联用治疗 ES-SCLC 的效果的最新对比数据。结果显示，一线德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷相比铂-依托泊苷治疗 ES-SCLC，患者的 OS 有显著提高。

THE LANCET Oncology

ARTICLES | VOLUME 22, ISSUE 1, P51-65, JANUARY 01, 2021

Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

Jonathan W Goldman, MD • Mikhail Dvorkin, MD • Yuanbin Chen, MD • Niels Reinmuth, MD • Prof Katsuyuki Hotta, MD •

Dmytro Trukhin, MD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: December 04, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8) • [Check for updates](#)

研究方法

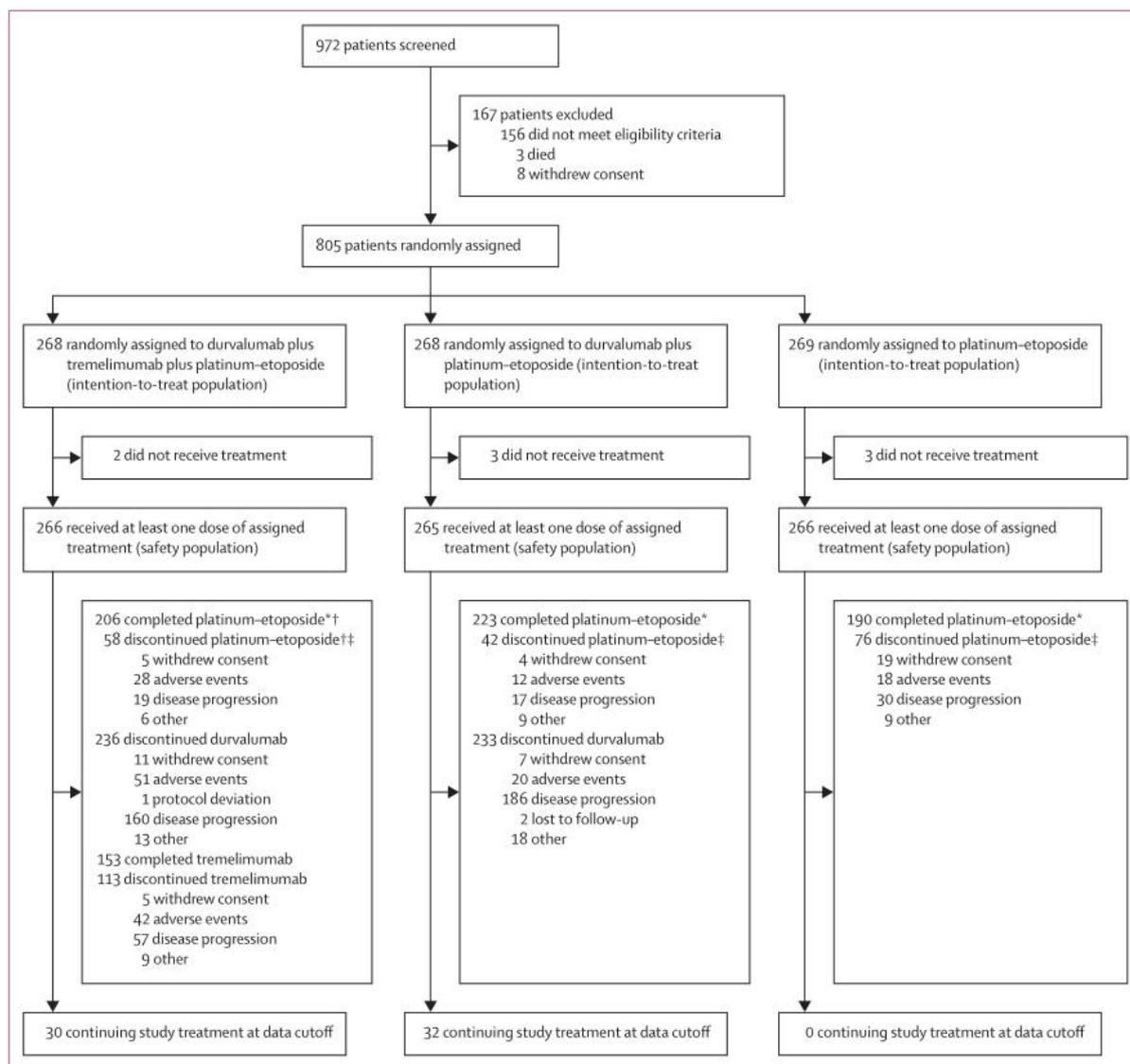
CASPIAN 是一项正在进行的、开放标签、赞助盲、随机对照的 3 期临床试验，在全球 23 个国家的 209 个癌症治疗中心开展。符合条件的患者年龄为 18 岁或以上（日本为 20 岁），未接受过治疗，组织学或细胞学上有 ES-SCLC 记录，WHO 表现状态为 0 或 1。

患者被随机分配（1:1:1）为 6 个组，按铂治疗进行分层，分别接受静脉注射德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷、德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷或铂-依托泊苷单独用药。在所有组中，患者在每个周期的第 1-3 天接受依托泊苷 80-100 mg/m²，研究者选择卡铂曲线下面积 5-6 mg/mL/min 或顺铂 75-80 mg/m² 在每个周期的第 1 天。铂-依托泊苷组患者每 3 周接受最多 6 个周期的铂-依托泊苷治疗，并可选择预防性颅内照射（研究者自行决定）。

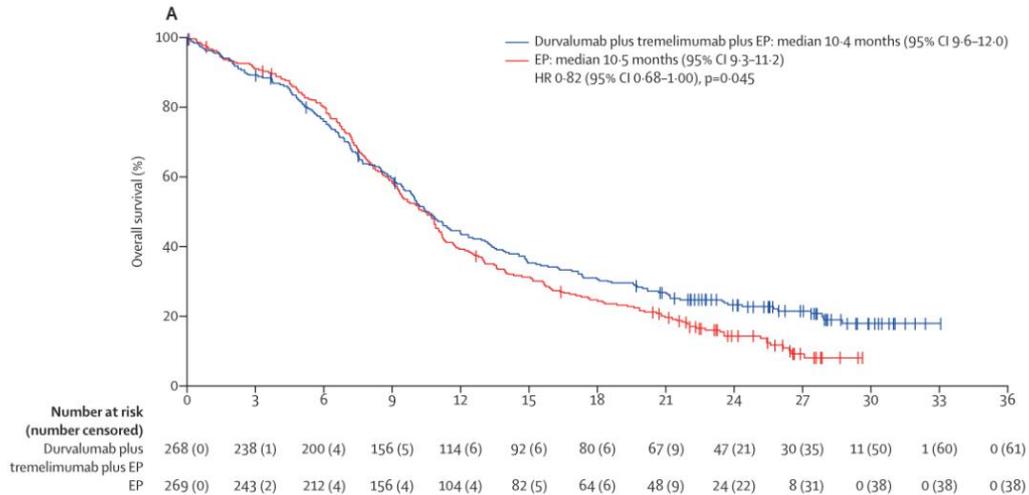
免疫治疗组患者接受 4 个周期的铂-依托泊苷联合德瓦鲁单抗 1500 mg，伴或不伴替西木单抗 75 mg/3 周，然后维持德瓦鲁单抗 1500 mg/4 周。研究主要终点为对比在意向治疗人群中德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组患者的 OS，以及德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组的 OS。对所有接受至少一剂量治疗的患者进行了安全性评估。该研究在 ClinicalTrials.gov 注册，编号 NCT03043872。

研究结果

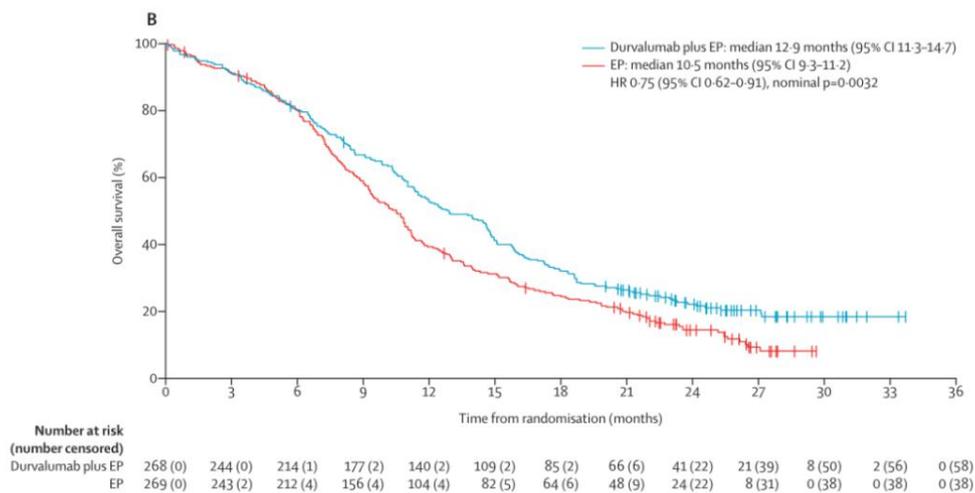
在 2017 年 3 月 27 日至 2018 年 5 月 29 日期间，805 名患者接受随机分配（268 名患者接受德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷，268 名患者接受德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷，269 名患者接受铂-依托泊苷）。



截至 2020 年 1 月 27 日，中位随访时间为 25.1 个月（IQR 22.3-27.9）。德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组相比，OS 没有显著改善。中位 OS 分别为 10.4 个月与 10.5 个月。



德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组与铂-依托泊苷组相比，OS 持续改善。中位 OS 分别为 12.9 个月与 10.5 个月（HR 0.75 [95%CI, 0.62 - 0.91]; P=0.0032）。



最常见的任何原因的 3 级或更差的不良事件是中性粒细胞减少（德瓦鲁单抗联合替西木单抗联合铂-依托泊苷组 85/266 [32%]例患者，德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷组 64/265 [24%]例患者，铂-依托泊苷组 88/266 [33%]例患者)和贫血（34[13%], 24[9%], 48[18%]）。

结论

一线德瓦鲁单抗联合铂-依托泊苷相对于铂-依托泊苷能够持续改善患者总生存期，但在德瓦鲁单抗加铂-依托泊苷的基础上加用替西木单抗相对于铂-依托泊苷未能显著改善患者总生存期。这些结果支持德瓦鲁单抗加铂-依托泊苷作为 ES-SCLC 一线治疗的新标准。

原文出处：Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8.