

肿瘤免疫治疗,如何揪出体内“伪装者”

■本报见习记者 赵宇彤

在人体复杂的免疫系统中,存在着一种微妙的平衡:既能有效清除“异己”,又能避免误伤“友军”。然而,这种平衡有时会被“狡猾”的肿瘤细胞所利用,使其逃脱免疫系统的监视。

CD47-SIRP α 免疫检查点就是人体内的“哨卡”之一。CD47(整合素相关蛋白)和 SIRP α (信号调节蛋白 α)的结合能传递“别吃我”信号,保护健康细胞不被吞噬。不幸的是,肿瘤细胞发现了这一机制,学会“伪装”成正常细胞,从而躲避“吃掉”的命运。CD47一度被视为新一代免疫疗法的热门靶点,但近年来相关临床试验却总是频频折戟。

近日,中国科学院微生物研究所/生物物理研究所研究员朱明昭课题组与清华大学教授傅阳心团队发现了 CD47-SIRP α 靶向肿瘤免疫治疗新机制,有望揪出“伪装者”。相关研究成果发表于《自然-通讯》。

体内的“伪装”游戏

如果将人体比作城池,免疫系统就是抵御外敌的城墙。其中,免疫检查点就像一个“哨卡”,巨噬细胞则好似巡逻的“哨兵”,能吞噬病原微生物或异常肿瘤细胞,将其分解后把信息传递给 T 细胞,即免疫系统的“主力军”,再由 T 细胞消灭被感染的细胞及肿瘤细胞等。

如何才能躲过巨噬细胞的识别和追杀?一些“狡猾”的肿瘤细胞选择披上“画皮”,蒙混过关。

巨噬细胞表面存在一种受体——SIRP α ,当其 CD47 相结合时,能传递“别吃

我”的信号,让巨噬细胞分辨敌友,避免误伤。一般来说,CD47 与 SIRP α 的结合是为了保护健康细胞免受巨噬细胞吞噬。然而,肿瘤细胞发现了这个“漏洞”,开始在自身表面过量表达 CD47,如此一来,当其遇到巨噬细胞时,就会通过 CD47 与 SIRP α 的结合,穿上“隐身衣”,向巨噬细胞发出虚假的“别吃我”信号,进而逃脱免疫系统的监视,在人体内肆意生长,成为“隐形的敌人”。

鉴于 CD47-SIRP α 检查点在肿瘤免疫逃逸中的关键作用,科学家一直在寻找寻找针对这一检查点的治疗方法,例如通过不同途径阻断 CD47-SIRP α 检查点,恢复免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力。

然而,CD47 靶向肿瘤免疫治疗的临床试验进展异常坎坷。一方面是安全性问题,由于 CD47 广泛存在于正常细胞尤其是红细胞表面,如果阻断这一通路往往会“误伤”红细胞,造成贫血等不良反应;另一方面是有效性挑战,近年来由于临床效果没有显著改善,并未达到预期指标,许多国际知名生物医药公司相继终止了相关临床试验。

眼看 CD47 靶向阻断剂的研发接连陷入困境,朱明昭想一探究竟。

换个思路解难题

“关于免疫治疗方式的效果,大家通常首先想到的是肿瘤免疫微环境中各种免疫细胞是否发挥了调控作用,但这些免疫细胞的上游调控因素是什么却很少研究。”于是,朱明昭团队决定转换思路,追本溯源,将目光投向肿瘤免疫微环境的最上游塑造

者——肿瘤细胞。

“肿瘤细胞具有非常强的异质性,存在于个体之间以及肿瘤内不同细胞之间。肿瘤细胞不同的功能状态会不会影响免疫治疗的效果,我觉得非常值得研究。”朱明昭告诉《中国科学报》。

此前有研究发现,当阻断 CD47 和 SIRP α 间的相互作用时,IFN- γ (I 型干扰素)作为一类具有抗病毒和抗肿瘤活性的细胞因子会激活抗肿瘤 T 细胞的免疫应答。但在此过程中,肿瘤细胞发挥了怎样的作用?肿瘤细胞本身的状态如何影响 CD47 靶向治疗的效果?科学家还不得而知。

朱明昭团队决定从这里入手。他们利用小鼠肿瘤模型进行转录组分析并验证后发现,CD47 阻断治疗后,肿瘤细胞对 IFN- γ 信号的响应性决定了治疗的效果。但肿瘤细胞的哪些下游信号通路响应了 IFN- γ ,又怎样促进了抗肿瘤免疫应答?

为解开这一谜题,朱明昭团队用了四五年时间,结合肿瘤细胞的其他组学特征,对多种可能性逐一排除验证,最终发现 IFN- γ 能诱导肿瘤细胞的代谢重编程和分泌性自噬,产生并释放 ATP(三磷酸腺苷)。ATP 则激活了树突状细胞,这是人体免疫系统的“联络员”,一旦发现病原入侵或肿瘤抗原,就会迅速提取其关键特征,并“报告”给 T 细胞。也正是树突状细胞的“助攻”,促进了肿瘤特异性 T 细胞的免疫应答。

“基于这样的新机制,结合肿瘤免疫微环境的特点,我们进一步设计了联合治疗新方案,大大提高了 CD47 靶向治疗的效果。”朱明昭告诉记者。

期待临床验证

对朱明昭而言,从免疫细胞到肿瘤细胞,研究思路的转变并非一蹴而就。

“我们团队长期以来的主要研究方向其实是淋巴组织微环境,包括胸腺和淋巴结等,研究淋巴组织的微环境信号如何影响适应性免疫细胞,特别是 T 细胞的发育、稳态和应答。但近几年,我们也积极探索非淋巴组织微环境对 T 细胞功能的影响。这不是简单地从一种组织微环境向另一种组织微环境转变,而是在 T 细胞的发育、稳态和应答之后,进一步延伸探讨 T 细胞的功能。”朱明昭介绍。

而肿瘤是 T 细胞发挥功能的重要场所,且肿瘤微环境足够复杂,充满挑战。“大概在七八年前,我决定利用肿瘤免疫治疗模型,研究肿瘤微环境如何调控抗肿瘤 T 细胞免疫应答和功能。”朱明昭说。

自从确定了从肿瘤细胞追本溯源的基本思路后,朱明昭团队经过不懈探索,终于发现 CD47-SIRP α 检查点阻断剂通过 I 型干扰素信号调控肿瘤细胞代谢重编程,促进抗肿瘤免疫应答的新机制,提出并验证了联合治疗新方案,有望为 CD47 靶向药物的研发和临床试验设计提供新的理论指导。

然而,该研究还存在很多遗憾。“我们的研究主要基于小鼠肿瘤模型展开,目前仍缺少临床数据的支持。”朱明昭说,“希望今后有机会与临床团队、相关企业开展合作,推动 CD47 靶向新型免疫治疗策略的研发进程。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-50136-z>

2024年黄河全域科学考察启动

■本报讯 2024年是“黄河流域生态保护和高质量发展”国家战略实施五周年。为更好落实黄河战略,8月2日,中国科学院地球环境研究所联合长安大学、黄河水利科学研究院、河南大学等单位,正式启动2024年黄河全域科学考察。

据悉,黄河全域科学考察由中国科学院院士彭建兵、安芷生联合发起,2023年7至8月已完成了第一次科学考察活动。此次启动的黄河科考第二次考察活动将在2023年考察的基础上,针对影响黄河流域生态保护和高质量发展的关键问题深入开展考察研究。

2024年黄河全流域科学考察分为黄河上、中、下游三个部分。上游科考将厘清黄河上游水源区的关键生态问题,阐明冻土退化对黄河上游水源安全和地质安全的影响机制;中游科考将建立黄土高原生态屏障结构功能体系,阐明全球变化对黄土高原生态屏障安全的影响,提出维持生态屏障稳定持久性的应对策略;下游科考将考察黄河下游高分辨率沉积剖面、考古遗址及历史时期与现代黄河河道/河床,获取与人类社会发展的黄河河道、洪水等环境变化信息,以及长时间尺度极端旱涝灾害数据,揭示中原地区人类社会与环境变化之间的互动关系。(严涛 张行勇)



8月1日,航空工业特种飞行器研究所自主研发的“祥云”AS700载人飞艇(以下简称AS700)在湖北省荆门市完成首次低空旅游应用场景演示飞行。

AS700是基于已有飞艇的设计经验和成熟技术成果研制的一款民用载人飞艇,采用常规单囊体布局、流线型气囊外形,四片“X”型硬式梯形尾翼、单点单支柱式不可收放起落架。其最大起飞重量4150千克,最大航程700千米,最大航时10小时,最大载人数10人(含1名驾驶员),采用推力矢量技术,可实现短距及垂直起降。除开展低空旅游外,AS700还可实现“低空+运输物流”“低空+智能测绘”“低空+应急救援”“低空+城市安保”等多场景应用。

图片来源:视觉中国

多尺度解码让天有“可”测风云

■本报记者 李晨 通讯员 王一凡

这个夏天,极端降水现象在全球范围内频繁现身。其中,中亚地区气候环境与中国西北地区乃至全球气候紧密相连,触动国际社

会对气候变化的敏感神经。如何实现中亚地区极端降水的精确模拟?如何降低极端降水给当地带来的严重影响?扬州大学物理科学与技术学院教授封国林团队针对中亚地区夏季极端降水进行了开创性的多尺度相互作用研究。

他们首次系统剖析了该地区极端降水事件的多尺度作用机制,通过能量跨尺度传输与转化分析,揭示了不同类型极端降水的内在成因,不仅为“一带一路”沿线国家的灾害防御提供了科学依据,也为区域经济社会的可持续发展筑起了坚实屏障。相关研究成果近日在线发表于《地球物理研究快报》。

极端降水:不容忽视的“灰犀牛”风险

近年来,中亚地区的极端降水事件频发且强度骤增,洪水、泥石流等次生灾害如影随形,经济损失与人员伤亡触目惊心。

极端降水,这种超出历史常态的降雨现象,以其突发性、高强度和短历时等特点,被形象地比喻为潜在的“灰犀牛”风险。

已有研究表明,极端降水成为“新常态”不仅与当地的地形地貌、气候特征有关,也与全球气候变暖密切相关。

“天降大雨”看似简单,背后却蕴藏着十分复杂的原理。专家认为,极端降水是一种非常复杂的非线性物理过程,受到不同尺度的环流系统影响。巨大的大气环流系统会为区域天气活动提供能量,从而促进局地环流系统的形成和发展,继而产生强降雨。“气候变暖了,大气层中的水汽含量也显



新疆干旱地区下完暴雨后的情形。受访者供图

著上升。当降雨条件成熟时,由于大气中有更为充裕的水汽储备,更多的水汽能够凝结成雨滴,且这些雨滴可能会变得更大、更密集,导致极端降水事件发生。”封国林进一步解释。

虽然已有不少学者针对中亚地区极端降水现象进行过研究,但大部分学者只关注海温异常等单个影响因子的作用或简单讨论变量之间的相关性。为了实现对时、精准模拟及预测,封国林带领团队深耕该领域多年,围绕中亚地区的气象变化不断探索极端降水“背后的故事”。

另辟蹊径:细致剖析降水过程的能量动态

从源头出发,问题才能迎刃而解。极端降水成因复杂,预测难度大,如果能用普适的物理量,准确定量不同尺度环

流系统之间的相互作用,就能改进预测模式的模拟技巧,提高对极端降水事件预测的准确性。

面对极端降水成因的复杂性与预测的高难度,封国林团队另辟蹊径,采用“局地多尺度能量分析方法”对降水过程中的能量动态进行了细致入微的剖析。

论文第一作者、扬州大学物理科学与技术学院硕士研究生雷弘佳表示,这个方法可以对降水过程中能量的动态变化进行详尽分析,不仅能识别并量化降水系统中不同尺度的能量分量,还能优化高分辨率的数值模拟,从而实现对降水过程中能量动态变化的精细模拟。

为了提升模型构建的准确度,团队还选取了中亚地区4个具有典型代表性地区的极端降水事件作为研究对象,深入揭示了降水机制的地域差异与共性特征,为极端降水事件的预测与防范提供了科学依据。

结合不同地区的能量分析结果,团队深入挖掘了这些地区“背后的故事”。

“根据数据可以推测,哈萨克斯坦北部发生极端降水事件可能是由于动能在不同纬度间传输导致,而其南疆地区则可能归因于不同尺度上的位能传输模式相互作用以及对流层上层的正压不稳定性等综合因素……这些结果都印证了一个事实,即中亚地区不同地方的极端降水事件是由不同气象要素之间的相互作用引起的。”雷弘佳表示。

精准预测:助力灾情防范“向前一步”

极端天气频发,灾情防范的紧迫性尤为凸显,亟须“未雨绸缪”,将防线前移。团队主要成员、扬州大学物理科学与

技术学院副教授马茜蓉告诉《中国科学报》,传统灾害预测手段在捕捉极端天气微妙变化上常常力有不逮,而现代科技的飞跃,特别是云计算与大数据技术的深度融合,正为极端降水预测领域带来颠覆性变革。

“利用模型进行预测的过程中,提供更为详细的物理数据和信息,即物理约束条件,可以进一步提升预测精度。”马茜蓉表示,未来,团队将通过精心挑选多尺度关键能量项作为核心驱动力,构建一套针对中亚地区极端降水事件的预测模型,为极端降水预测提供更为坚实的科学基础,能极大增强防灾减灾工作的预见性和针对性。

“封国林团队的研究成果无疑为极端降水预测领域带来了新的突破与启示。”中国气象局乌鲁木齐沙漠气象研究所研究员姚俊强评价说,“他们通过深入的多尺度分析,不仅揭示了极端降水的复杂成因,还为未来的防灾减灾工作提供了宝贵的科学依据。这一成果不仅有助于提升‘一带一路’沿线国家的灾害防御能力,更为全球气候变化研究贡献了中国力量。”

面对人类活动日益深刻影响气候规律的现状,封国林说:“当气候变迁的步伐超越我们既有的认知边界时,预测的复杂性与挑战性随之倍增。”“未来,团队将继续深耕极端降水研究领域,充分利用先进的机器学习预测模型,深入探究人类活动对中亚地区极端降水模式的影响机制,为全球碳中和目标的实现、气候变化风险的有效应对,以及极端天气事件的减缓策略贡献更多智慧与力量。”封国林表示。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1029/2024GL108882>

发现·进展

中国科学院广州生物医药与健康研究院 Cas9蛋白在体内基因编辑中存在新安全隐患

■本报讯(记者朱汉斌)中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员赖良学和王可品团队研究发现,Cas9蛋白在猪体内持续性表达会导致体内基因组损伤、转录组态改变和全基因组突变增加,从而引发安全风险。相关成果近日发表于《信号转导与靶向治疗》。

CRISPR/Cas9系统是原核生物的一种天然免疫系统,由 Cas9 蛋白和单链导向 RNA 组成,具有强大的基因组编辑能力。CRISPR/Cas9 系统已被广泛应用于基因功能研究、人类疾病模型构建、作物和家畜生产性能改良等。此外,CRISPR/Cas9 介导的基因治疗已被应用于治疗各种遗传性疾病或其他难治性疾病的临床试验中。目前,对 Cas9 蛋白本身导致的安全性风险的评估仅限于体外细胞实验研究,而对于在体基因治疗,急需在体评估 Cas9 蛋白导致的安全性风险。

猪在器官大小、解剖结构、生理代谢、免疫系统等方面与人相似,被认为是评估基因治疗有效性和安全性的理想大动物模型。前期,赖良学课题组培育出小分子药物灵活控制基因剪刀蛋白 Cas9 表达的工具猪。利用该工具猪,小分子药物可灵活调控 Cas9 蛋白在猪体内的表达时间和表达量,极大地方便了在大动物体内评估 Cas9 蛋白单独表达导致的安全性风险。

研究人员首先证实,Cas9 蛋白在猪体内单独表达会导致体内细胞 DNA 双链断裂,引起基因组损伤,并且这种损伤程度与 Cas9 蛋白的表达时间和表达剂量呈正相关。研究人员进一步证实,Cas9 蛋白短期持续体内表达可导致多器官转录组稳态改变,包括凋亡、细胞周期阻滞、DNA 损伤修复等相关信号通路的激活。

更为重要的是,随着 Cas9 在猪体内长期表达——5至12个月,模型猪出现了生长迟缓和消化功能障碍等异常表型。全基因组测序分析显示,长期表达 Cas9 蛋白的猪体内基因组突变数量显著增加,并且肿瘤驱动基因突变数量同样高于对照组,表明 Cas9 蛋白的长期表达不仅影响个体生长发育,还可能增加肿瘤发生的风险。

该研究提示,在应用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术进行基因治疗时,需充分考虑来源于 Cas9 蛋白本身潜在的安全隐患。相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41392-024-01905-5>

上海交通大学

开发肾细胞癌监测新方法

■本报讯(见习记者江庆龄)上海交通大学医学院附属仁济医院教授郑军华、翟伟团队联合上海交通大学生物医学工程学院教授钱昆团队,基于血清和尿液代谢指纹图谱,开发了一种用于肾细胞癌分类、早期诊断和预后的方法,为肾细胞癌的早期诊断和精准治疗提供了新的策略和方法。相关研究发表于《先进科学》。

肾细胞癌在泌尿系统恶性肿瘤中发病率位居第三,死亡率位居第二。针对肾细胞癌的有效管理对改善患者的生存结果至关重要,有助于提高5年生生存率并指导临床干预。然而,现阶段常用的临床方法仍存在一定问题,开发新型便捷的肾细胞癌监测工具尤为重要。

液体活检技术是一种非侵入性的检测方法,在早期诊断、疾病监测、治疗效果评估以及个体化治疗策略制定等方面颇具潜力。其中,代谢生物标志物检测在肾细胞癌的诊疗中显示出巨大的应用前景,而血清与尿液的综合分析将有助于识别具备显著临床价值的潜在生物标志物。

研究团队构建了来自仁济医院的 SUPER 肾细胞癌队列,开发了一种高效的血清和尿液代谢指纹分析方法,并利用机器学习对肾细胞癌进行亚型分类、早期诊断和预后。

基于纳米粒子增强激光解吸电离质谱技术,研究人员分析了肾细胞癌患者与健康对照组的代谢指纹图谱。对于早期肾细胞癌亚型的诊断,研究团队在测试集中实现了90.5%的平均灵敏度和91.3%的特异性,并发现代谢生物标志物作为肾细胞癌亚型诊断的潜在指标。此外,研究团队为肾细胞癌患者构建了一个预测模型,在疾病预测方面效果显著。相关论文信息:

<https://doi.org/10.1002/advs.2024019>

中国科学院地球环境研究所

太阳辐射量影响地球长期气候变化

■本报讯(记者严涛)在探索百万年级别的长期气候变化时,科学家常常忽略地球入射太阳辐射量的变化。为验证太阳辐射量与长期气候变化的潜在关系,中国科学院地球环境研究所研究员金章东课题组联合国内多位专家,聚焦第四纪的长期降温趋势,从能量守恒角度出发,结合古海平面记录和模式模拟开展研究。研究验证了太阳辐射的持续微小变化可能通过海洋热含量的累积效应,驱动第四纪的长期降温趋势。近日该研究成果发表于《全球和行星变化》。

为了量化入射太阳辐射对气候的长期影响,该研究引入了一个新的指数——年平均太阳辐射量距平积(IAMIA)。该指数反映了在特定时间段内,年平均太阳辐射量(AMI)与其“正常”周期之间的累积偏移量。研究发现 IAMIA 在 935 ka(千年)发生了根本性转变,指示了太阳辐射量从之前的持续正常转变为之后的持续负异常,这一转折与海面温度(SST)记录中观察到的“900-ka 冷事件”吻合。此外,2000—935 ka 的 IAMIA 持续减小,与同期全球 SST 的降低一致。

基于斯特藩-玻尔兹曼定律的理论计算以及模式模拟结果,研究验证了太阳辐射为两半球水盖在第四纪快速生长提供了先决条件,也为更新世气候转型的发生提供了有利条件。相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.gloplacha.2024.1045>