

关注2024年诺贝尔生理学或医学奖

研究发现  
胶质母细胞瘤治疗新靶点

# 为理解生命过程开启一扇新大门

□本报记者 吴倩  
通讯员 高翠峰

10月7日,瑞典卡罗琳医学院宣布,2024年诺贝尔生理学或医学奖授予美国马萨诸塞州大学医学院教授维克托·安布罗斯和哈佛大学医学院教授加里·鲁夫昆,以表彰他们发现miRNA(microRNA)及其在转录后基因调控中的作用。

两位获奖者的贡献就像是发现了基因调控的一个隐藏开关,揭示了生命调控的一个全新维度,为人们理解生命过程开启了一扇新的大门。miRNA如何在隐秘的角落里悄然发挥作用?有哪些应用前景?记者就此采访了业内专家。

## 发现基因调控“新大陆”

获奖名单揭晓后,不少专家表示,这个结果在意料之外,但又在情理之中。

“这项成果在30多年前就被发现了,一直是诺贝尔生理或医学奖的热门候选,没想到时隔这么多年才终于登榜,也算众望所归。”中国生物物理学会RNA治疗学分会副会长梁子才说,“两位研究者发现了miRNA及其

在转录后基因调控中的作用,实际上是发现了生命过程的一个全新调控层面,颠覆了以往人们对于基因调控的认知。”

梁子才解释,在miRNA被发现前,生命科学领域遵循的中心法则是,细胞必须先按照DNA的“设计图”合成一段相应的信使RNA(mRNA),这段mRNA再指导核糖体合成蛋白质,再由蛋白质执行各种生命功能。然而,在20世纪80年代,这两位诺奖得主在研究秀丽隐杆线虫生长相关的生理机制时,偶然发现了一个奇怪的lin-4基因。它不制造蛋白质,而是产生了一种很短的RNA分子。1993年,两人分别发表论文,解释了这个神奇的控制过程。他们发现lin-4 RNA能够与lin-14基因产生的mRNA的某些部分匹配,并会阻止lin-14产生蛋白质。lin-4 RNA是第一个被发现的miRNA。

当时,这个成果在科学界没有掀起多少波澜。中国医学科学院北京协和医学院生理系张宏冰教授分析,一方面,人们认为这项研究成果只是在线虫上发现的,不具有普遍性;另一方面,当时基因测序技术还不成熟,不具有广泛研究的基础。而且,学界当时更热衷于研究更长的基因,没人相信那么短的基因具有功能,大多认为它是无用的,一般都会把它“丢掉”。直到2000年,加里·鲁夫昆的实

验室发现了名为let-7的第二个miRNA。让科学家们兴奋的是,这项研究发现,let-7不仅存在于线虫中,还在人类和其他动物中被发现。

之后,随着对miRNA机制的深入研究,众多研究者开始重新关注和认识miRNA和与之相关的非编码RNA,加上二代基因测序技术的支持,引发了RNA研究的井喷。

据张宏冰估计,截至目前,生物科学领域近一半的研究者涉足过miRNA的相关研究。研究人员已经在人体中发现约2000个miRNA。

“miRNA的发现,让人们看到了以往从未看见和探测到的‘暗物质’。”梁子才说,RNA可分为两种,一种是参与编码蛋白质的编码RNA,占全部的2%左右;另一种是不参与编码蛋白质的非编码RNA,miRNA是非编码RNA的一类,它的发现帮助人们认识非编码RNA世界。

张宏冰认为,从更大层面来看,两位诺奖得主的发现,揭示了细胞表达出不同的蛋白质,产生不同类型细胞、行使不同功能的机制。未来有可能会解答,为什么细胞中含有相同的DNA遗传信息,而RNA表达调控却千变万化。例如,一个受精卵为何能分化出不同类型的细胞;对于遗传性肿瘤

患者而言,尽管每个细胞都携带突变基因,但为何只会在某些细胞或器官形成肿瘤?

## 走进这扇门,开启无限想象

对于现在的研究者而言,发现miRNA不再是难题,难的是研究清楚miRNA的具体作用机制,从而将其真正应用起来。

在张宏冰看来,miRNA的结构变化和表达异常用于疾病诊断、预后判断和疗效监测具有极大潜力。目前,以miRNA为靶点的疾病诊断和治疗尚处在临床研究初级阶段,其中,癌症早期诊断的研究走在前面,即人患癌症时体内miRNA的表达量会出现变化,通过检测血液中miRNA的浓度,可以实现部分癌症的早期诊断。例如,由复旦大学附属中山医院樊嘉院士、周俭教授团队自主研发miRNA研究自主研发的肝癌早筛试剂盒,目前已转化并投入临床应用,有助于更早期地发现肝癌。此外,在心脏病和神经系统疾病等领域都有miRNA相关研究。

研究者发现,miRNA参与调控生物体发育和生理过程的方方面面。正因如此,它在临床应用层面有着无限的想象力,并不局限在某个疾

病领域。

“miRNA是一一对多的调控,一般一个miRNA可能会调控几十个、上百个,甚至更多的mRNA。”梁子才认为,这既是它的优点也是它的缺点。如果没有对miRNA及miRNA与某种疾病的相关性的全面认识,很难找到合适的miRNA或miRNA组合来治疗疾病,miRNA作用机制的高度复杂性使miRNA药物的研发举步维艰。把天然的miRNA分子转化成高效、特异、安全的小核酸药物,还需要更多的基础研究加以支持。

业内专家表示,两位诺奖得主的研究成果距离广泛应用,还有很长的路要走。但这个发现的意义不在于解决某个问题,而是提供了一个全新的研究视角,打开了一扇门,让越来越多的研究者从此进入,探索更多未知的生命奥秘。



扫码看更多相关报道

研究发现  
胶质母细胞瘤治疗新靶点

本报讯(特约记者庄宇 通讯员李俊阳)中国医科大学附属盛京医院院长吴安华教授团队开展的一项最新研究,发现了促进胶质母细胞瘤(GBM)肿瘤细胞-微环境共靶点的关键分子,并阐明了其在糖酵解水平以及免疫抑制微环境中的作用。该研究成果为开发联合疗法带来了新靶点。近日,相关研究论文在《自然·通讯》杂志发表。

胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,根据分子特征,可分为IDH1野生型和突变型。作为IDH1野生型胶质瘤中最常见的一种,GBM具有侵袭性生长的特性,即使经过广泛的手术切除、化疗和放疗等积极的治疗干预,其复发率与致死率仍处于较高水平。此前研究发现,GBM具有复杂的免疫微环境,其中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)为最为富集的非肿瘤细胞类型。TAMs与糖酵解过程增强的肿瘤细胞之间的相互作用,是GBM对目前疗法产生耐药的重要原因。GBM中可能存在具有多功能的关键分子,然而,人们对此了解仍然有限。

吴安华教授团队通过对GBM组织样本进行RNA测序以及对7个GBM队列进行综合分析,发现己糖胺酶B(HEXB)是促进肿瘤细胞糖酵解水平的关键分子。治疗上,应用HEXB抑制剂Gal-PUGNAc(Gal-P),可有效改善GBM模型荷瘤鼠的存活率以及对免疫检查点靶向治疗反应性,而这种治疗效果仅存在于IDH1野生型GBM中。此项研究提出了一个肿瘤细胞-微环境共靶点的分子HEXB,为开发有效的联合疗法带来了新的靶点。

## 中国针灸学会年会 召开

本报讯(记者孙轲)近日,2024中国针灸学会年会在天津市召开,会议主题是“承岐黄之本,开创新之路”。大会由中国针灸学会主办,天津中医药大学、天津中医药大学第一附属医院(国家中医针灸临床医学研究中心)承办。

在大会特邀报告环节,中国工程院院士张伯礼表示,必须遵循中医药自身发展规律,充分利用现代科学成果和技术方法,巩固和发扬中医药特色优势。推进中医药现代化、产业化和走向世界,推动中医药高质量发展,以中医药现代化全方位助力中国式现代化。

中国科学院院士樊春海表示,要从转化医学视角看针灸,助力推动针灸研究成果的临床应用,提升针灸治疗的效果和普及度。

国际欧亚科学院院士、世界针灸学会联合会主席刘保延表示,推进针灸学科建设既要注重基础理论与临床实践的紧密结合,又要促进科技成果转化和跨学科人才培养;既要加强国际合作与交流,又要注重针灸文化的传承与创新。

## 华西医院公布3项 创新成果

本报讯(特约记者喻文苏)近日,以“精准医学前沿技术与产业创新”为主题,由四川大学主办,四川大学华西医院、四川西部医学技术转移中心、天府锦城实验室(前沿医学中心)承办的第十届华西精准医学国际学术论坛在成都市举办。

论坛发布了华西医院李为民教授团队牵头研发的3项精准医学创新成果:中国肺结节智能恶性风险分级及精准管理系统C-Lung-RADS,呼吸道病原微生物高通量分子诊断产品,肺癌治疗靶基因突变诊断试剂盒。此次论坛为期两天,与会人士围绕“精准医学前沿技术研究”等重点领域展开交流,探讨精准医学及产业转化的发展前景与应用趋势。

## 陕西开展鼠疫疫源地 调查训练活动

本报讯(记者张晓东 特约记者张芳)近日,由陕西省疾病预防控制中心主办的陕甘交界高山草甸鼠疫疫源地调查与鼠防队伍现场训练活动在陕西省宝鸡市陇县举行。来自榆林、延安、宝鸡、渭南、汉中、安康6个市11个监测县(区)的病媒、流病、检验专业的60余名鼠防专业人员参加。

陕西省疾控中心鼠防专家详细讲解了现场调查与训练方案、样本采集流程及实验室检测的关键技术。在现场调查监测阶段,60余名鼠防队员被编为4个工作小组,在指定区域进行现场调查,并在检测车内开展实验室检测。在汇总讨论环节,各小组成员回顾了调查过程中的细节。



## 医学精彩时光

# 助胃瘫患者摆脱鼻饲管进食

□特约记者 齐璐璐  
通讯员 朱恬

前两天,回归大学生活的小洛(化名)加入到同学们的聚餐行列中。在此之前,小洛在长达8个月的时间里只能依靠鼻饲管输入肠内营养液来维持生命,学业也因此被迫中断。复旦大学附属中山医院内镜中心主任周平红通过“世界上最小隧道”手术助他重

启人生。

去年9月,小洛在入学体检时意外发现腹部存在肿块。经过详细诊断,他被诊断患有罕见的一种反应性淋巴管病——卡斯尔曼病,需要接受开放手术治疗。由于肿瘤周围粘连致密,医疗团队在手术摘除肿瘤的过程中同时离断了贲门右侧的神经,导致术后出现了胃瘫的情况,这使得小洛无法正常进食,只能依靠鼻饲管进食。

家人无法接受这个残酷的现实——小洛将终身与美食绝缘,这根本无法接受的现实也将彻底改变小洛的人生轨迹,他们带着小洛四处求医,尝试了各种治疗方法,但效果甚微。在绝望之中,小洛的家人偶然了解到周平红医生擅长使用经内镜下幽门肌切开术(G-POEM)方法治疗胃瘫,这让他们看到了希望。7月下旬,小洛来到了周平红的门诊。

经过详细的问诊和检查,周平红

指出小洛的胃瘫是由于神经损伤造成胃的蠕动和排空运动受损,以至于无法通过自身的运动将食物推送通过幽门(胃的出口)。幽门是胃和小肠的交接处,管腔相对较小。虽然神经损伤造成的胃动力不足难以完全恢复,但是可以另辟蹊径,通过松开幽门的方式,降低食物排出的阻力,最终实现经口进食的目的。治疗这种疾病通常需要切断幽门括约肌,周平红认为,利用G-POEM,可以通过微创的内镜手术

松解控制胃内容物流向小肠的肌肉环,使食物可以自由通过幽门顺利进入肠道,有效治疗胃轻瘫。

制订手术方案后,周平红团队与小洛及其家人进行了详细的沟通。手术中,周平红在胃窦的黏膜下层夹层中巧妙地打出一条“隧道”,成功分离黏膜下层。然后,在胃镜下经过这条“隧道”直达幽门括约肌,切开环形肌从而打开“紧闭”的幽门。最后,用金属钛夹关闭黏膜层切口。整个手术过程需要极高的技巧和精确度。手术团队、麻醉团队和护理团队紧密合作,确保了手术的顺利进行。

手术后短短两天,小洛便能正常喝水、进食流质食物,身体状况稳定,未出现异常反应。出院一周后,他的饮食便基本恢复至正常状态。如今,小洛已完全摆脱了病痛的阴影,回归了正常的生活和学习轨道。

# 为7岁男孩找出致病“真凶”

□特约记者 蓝飞燕  
通讯员 蓝歆旻 廖秋萍 谭云飞

一名7岁男孩突然出现前额阵发性疼痛,继而出现抽搐等症状。孩子父母紧急将患儿送到广西医科大学第一附属医院,由急诊科收住儿童重症

病房(PICU)。

入院后,患儿频繁出现心律失常、低血压、呼吸困难等情况。PICU医疗团队为患儿紧急采取气管插管机械通气等常规救治措施,但情况却没有变好。患儿反复出现恶性心律失常、低血压,心源性休克状态难以纠正,命悬一线。医疗团队给予体外膜肺氧合(ECMO)治疗后,患儿的病情

仍不稳定。为了进一步明确诊断,超声科医师来到床旁为患儿进行腹部超声检查。

检查结果有重大发现——患儿右侧肾上腺区域有一个“低回声团,大小4.5厘米×4.1厘米×3.1厘米,边缘清,形态规则,内回声尚均匀”。PICU主任杨志勇看到结果后判断:可能是嗜铬细胞瘤。为进一步协助诊断,采取

患儿24小时尿标本送检香草杏仁酸(VMA)、血标本送检儿茶酚胺六项检测等辅助检查。根据检查结果,最终诊断为“嗜铬细胞瘤”。

医疗团队向患儿父母告知了当前情况,得到的答复竟为患儿病情判断进一步提供了证据:患儿母亲曾在10岁、30岁时分别发现左侧肾上腺嗜铬细胞瘤、右侧肾上腺嗜铬细胞

瘤,均进行了手术治疗。如果最终患儿确诊为嗜铬细胞瘤,那么很可能是遗传性的嗜铬细胞瘤,属于发病率极低的罕见疾病。于是,救治团队将患儿及其父母的血标本进行了基因检测。随后,患儿被转到小儿外科。小儿外科李伟副主任医师团队、麻醉手术中心团队为患儿进行了右侧肾上腺嗜铬细胞瘤切除术。目前,患儿已康复出院。

基因检测结果提示:“该样本分析到VHL基因有1个杂合突变:在191号核苷酸由鸟嘌呤G变为胞嘧啶C(c.191G>C)的杂合突变”,且该突变来自其母亲。据了解,迄今为止,相关数据库报道的嗜铬细胞瘤致心源性休克的患者仅有7例,且均为成人患者。