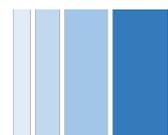


大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2024年
第18
期

上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)



胶质母细胞瘤研究进展

编者按

胶质母细胞瘤(glioblastoma,GB)是成人中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤，约占所有神经胶质瘤的 57%，占所有原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 48%。目前胶质母细胞瘤的标准治疗是以手术治疗为主，辅以术后同步放化疗和辅助化疗，但是患者预后仍然较差，1 年生存率为 40.6%，五年生存率仅为 5.6%。近年来为进一步改善患者预后，对胶质母细胞瘤进行了大量基础与临床研究，主要包括基于对胶质母细胞瘤基因图谱的深入认识对胶质母细胞瘤病理类型进行了重新分类，并进一步为精准治疗提供依据。本期简报将分别从技术研究、行业动态两个维度介绍胶质母细胞瘤的研究进展。

目 录

技术研究.....	3
北京天坛医院团队首次揭示胶质母细胞瘤放化疗抵抗机制.....	3
神经元促进胶质母细胞瘤的作用机制.....	4
“分子 GPS”引导免疫细胞有效“剿灭”脑肿瘤.....	5
新型生物打印技术精准模拟胶质母细胞瘤异质性.....	6
陈亮/刘宝辉/顾颖团队揭秘胶质母细胞瘤区域异质性.....	7
中国医科大学发文：揭示胶质母细胞瘤治疗新靶点.....	8
行业动态.....	9
伯瑞替尼联合替莫唑胺用于中国 MET 过表达组织学胶质母细胞瘤初治患者的 IIT 项目启动会在北京天坛医院召开.....	9
中国研究团队公布复发胶质母细胞瘤治疗新进展.....	10

技术研究

北京天坛医院团队首次揭示胶质母细胞瘤放化疗抵抗机制

脑胶质瘤，特别是其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤对放化疗不敏感，始终是胶质瘤治疗中面临的巨大难题。首都医科大学附属北京天坛医院神经外科学中心江涛院士/张伟教授团队日前首次发现胶质瘤干细胞重要标志物 ALDH1A3 表达阳性的胶质母细胞瘤放化疗抵抗的机制，并发现一种能够影响这种机制，增强胶质母细胞瘤对放化疗敏感性的小分子抑制剂。这一成果 8 月 6 日发表在国际生物学顶尖杂志 *Cell*（细胞）的姊妹刊 *Cell Metabolism*（细胞代谢）上。

研发团队负责人、北京天坛医院神经外科学中心副主任张伟介绍，Warburg 效应，即在氧气充足的条件下，糖酵解通路异常激活是胶质母细胞瘤的重要代谢特征，然而该效应如何影响胶质母细胞瘤的临床治疗以及该过程的分子调控机制尚不明确。研究团队基于中国人群脑胶质瘤基因组图谱（CGGA）数据库证实，胶质瘤干细胞重要标志物 ALDH1A3 表达阳性是导致胶质母细胞瘤对常

规放化疗均不敏感的重要原因，并通过胶质瘤干细胞数据库及代谢组学分析，首次证实 ALDH1A3 通过与糖酵解限速酶 PKM2 互动，激活糖酵解通路并介导肿瘤细胞内乳酸堆积的分子机制。这一发现阐明了胶质母细胞瘤 Warburg 效应的调控机制，并且证实 ALDH1A3 通过异常激活糖酵解通路介导胶质母细胞瘤的放化疗抵抗。

团队进一步研究发现，ALDH1A3 介导的肿瘤细胞内乳酸堆积，主要通过 DNA 损伤修复相关蛋白 XRCC1 K247 位点的乳酰化修饰，促进胶质母细胞瘤的 DNA 损伤修复功能，最终导致胶质母细胞瘤对放化疗的抵抗。研究团队研发了 XRCC1 K247 位点乳酰化修饰的兔源特异性抗体，可以作为临床检测工具，用于检测临床样本中 XRCC1 的乳酰化修饰水平。

根据研究成果，江涛院士/张伟教授团队通过小分子化合物高通量筛选平台，成功筛选出靶向 PKM2 激活位点的小分子抑制剂——D34-919，并利用胶质瘤干细胞系、小鼠原位成瘤模型以及胶质瘤类器官模型证实 D34-919 小分子药物可以有效阻断 ALDH1A3 与 PKM2 互动，降低肿瘤细胞内乳酸浓度及 XRCC1 乳

酰化修饰水平，从而抑制 DNA 修复功能，提高胶质母细胞瘤对放化疗的敏感性。

在动物模型中，该药物还表现出较高的血脑屏障通过率及良好的安全性，已申报国家发明专利 4 项，PCT 专利 1 项。

张伟表示，这一成果在提高胶质母细胞瘤对 DNA 损伤诱导疗法的敏感性方面具有令人期待的潜力，有望转化成为胶质母细胞瘤患者全新靶向药物，为 ALDH1A3 表达阳性的患者找到新的治疗道路。

资料来源：https://wjw.beijing.gov.cn/xwzx_20031/jcdt/202408/t20240814_3774076.html

神经元促进胶质母细胞瘤的作用机制

近日，来自德国海德堡大学医院的 Varun Venkataramani 团队在 *Cell* 上发表题为 Characterizing and targeting glioblastoma neuron-tumor networks with retrograde tracing 的文章。该文章利用改良的狂犬病毒逆向示踪技术，研究了神经元-胶质母细胞瘤网络，揭示了神经元活动促进肿瘤侵袭的机制，并提出了通过干扰该网络来抑制胶质母细胞瘤进展的治疗策略。

研究人员使用改良的 Rabies 病毒平台对胶质母细胞瘤和神经网络的联系进

行单突触逆向追踪，将患者来源的胶质母细胞瘤球体转导含有 EnvA 受体和病毒糖蛋白的载体，以标记与肿瘤细胞相连的神经元。通过荧光激活细胞分选筛选肿瘤细胞后，使用表达 GFP 的 Rabies 病毒感染肿瘤细胞。分析显示胶质母细胞瘤能够快速融入大脑神经网络，与多种神经元亚型建立功能联系，且连接强度随着时间显著增加。

通过全细胞膜片钳记录分析与肿瘤细胞相连神经元的动作电位与突触活动。使用钙成像技术测量神经元与肿瘤细胞的同步活动。结果显示神经元的活动能够引发胶质母细胞瘤细胞内的钙瞬变，表明功能性神经-肿瘤网络形成。

接下来作者研究放射治疗对神经-肿瘤网络的影响，并结合 AMPAR 拮抗剂 Perampanel 以抑制神经元活动。分析发现放疗增加了神经-肿瘤连接，可能通过提高神经元活动间接增强了肿瘤侵袭性。然而，联合 AMPAR 拮抗剂显著减少了肿瘤的进展。使用 Cre-loxP 系统与 Rabies 病毒选择性消融与肿瘤相连的神经元。消融与肿瘤相连的神经元显著减少了肿瘤生长，表明神经-肿瘤网络在肿瘤进展中具有关键作用。

作者通过钙成像检测肿瘤细胞对不同神经递质（如乙酰胆碱、谷氨酸等）

的反应。结合基因敲降技术研究特定受体对肿瘤行为的影响。胶质母细胞瘤细胞对乙酰胆碱的响应最强，且 M3 型乙酰胆碱受体与肿瘤侵袭性相关。敲低 M3 型乙酰胆碱受体减少了肿瘤生长。最后作者通过空间转录组与单细胞 RNA 测序在患者衍生模型中分析肿瘤周边神经元的基因表达特征。结果显示神经-肿瘤连接的形成与肿瘤侵袭性呈正相关，且肿瘤边缘区域显示更高的神经连接性和侵袭能力。

研究通过 Rabies 病毒追踪平台，揭示了胶质母细胞瘤与神经网络的功能性整合过程。研究表明，神经元活动和乙酰胆碱信号促进肿瘤侵袭，联合治疗策略如抑制神经元活动和放疗能够显著改善治疗效果。此外，通过病毒介导的神经元消融可以有效抑制肿瘤进展，为潜在的治疗策略提供了新思路。

资料来源：https://m.thepaper.cn/baijiahao_29803898

“分子 GPS”引导免疫细胞有效“剿灭”脑肿瘤

美国加州大学旧金山分校科学家开发了一种创新的“分子 GPS”技术，能够引导免疫细胞特异性地定位到大脑，并在不损伤周围健康组织的情况下有效杀死

肿瘤。这项突破性研究发表在最近的《科学》杂志上。

这项基于活细胞的疗法，克服了传统 CAR-T 癌症治疗的主要障碍——如何安全有效地将治疗性细胞递送到特定器官。研究人员在小鼠实验中证实了这一方法的有效性，并计划在未来一年内推进至临床试验阶段。

研究人员展示了这种新型疗法对胶质母细胞瘤（一种极具侵袭性的脑癌）的疗效，不仅成功消除了现有肿瘤，还预防了其复发。此外，他们还将此技术应用到多发性硬化症的小鼠模型中，实现了对大脑炎症的有效抑制。

为了确保免疫细胞准确无误地抵达目标位置，“分子 GPS”系统采用了双重识别机制：首先，它利用一种名为“brevican”的大脑特有蛋白质作为“邮政编码”，因为该蛋白只存在于脑组织中；其次，它针对两种广泛存在于脑癌中的特定蛋白质作为“街道地址”。只有当免疫细胞同时检测到这两种信号时，才会被激活并发动攻击。

实验结果显示，在将经过编程的免疫细胞注入体内后，它们能够顺利导航至小鼠大脑，摧毁正在生长的肿瘤，而未被激活的细胞则保持休眠状态，避免了对非目标组织的损害。进一步研究表明，在初次治疗后的 100 天内重新引入

新的肿瘤细胞时，体内仍存留足够数量的功能性免疫细胞，可以识别并消灭新出现的威胁，证明了这种方法对于防止肿瘤再生具有持久的效果。

而在多发性硬化症的实验中，科学家们通过相同的“分子 GPS”原理设计了输送抗炎分子的工程化细胞，这些细胞成功到达预定目标区域，并显著降低了大脑内的炎症水平。这一发现为治疗神经系统疾病提供了新的思路和工具。

资料来源：https://www.cas.cn/kj/202412/t20241226_5043507.shtml

新型生物打印技术精准模拟胶质母细胞瘤异质性

在医药科研的前沿领域，如何精准模拟肿瘤内部环境，为抗癌药物的研发提供可靠的测试模型，一直是科学家们致力于攻克的难题。近期，Microsyst Nanoeng 的一项创新研究 *Bioprinting of a multi-composition array to mimic intratumor heterogeneity of glioblastoma for drug evaluation* 通过开发新型微挤出生物打印技术，成功构建出能模拟胶质母细胞瘤肿瘤内异质性的多成分阵列，为药物评估开辟了新路径。

微挤出打印技术在微器件制造、微生理系统构建以及生物构造领域应用广

泛，它能够精确打造出包含多种材料的微观图案和结构，为细胞培养和分析构建复杂的体外模型。然而，在实际操作中，当使用小体积生物墨水制造多个体外模型时，会面临水凝胶扩散和蒸发的问题。随着打印时间增加，挤出的小体积生物墨水会在基底表面扩散，同时水凝胶中的水分子会蒸发。这不仅降低了打印的分辨率，使得难以精确制造出理想的几何形状，还会导致细胞活力下降，使得大规模生产基于小体积生物墨水的体外模型变得极为困难。此前，虽有通过降低打印基板温度或修饰基板表面来缓解这些问题的方法，但它们会对细胞活力产生影响，并且增加了制造体外模型的复杂程度。

这项研究通过微挤出生物打印技术，融合多生物墨水打印和气溶胶交联技术，成功克服了传统微挤出打印的诸多难题，实现了小体积多成分水凝胶阵列的稳定制造。构建出的多成分 GBM 阵列，能够精准模拟肿瘤内异质性，为抗癌药物疗效评估提供了更为可靠的体外系统。这一创新技术的出现，为攻克胶质母细胞瘤等癌症带来了新的希望，有望推动抗癌药物研发领域取得重大突破，为患者带来更多的治疗选择和生存希望。

资料来源：<https://news.bioon.com/article/96fe859e49fd.html>

陈亮/刘宝辉/顾颖团队团队揭秘胶质母细胞瘤区域异质性

胶质母细胞瘤（GBM）是脑肿瘤中的“绝症”，以其高度侵袭性和耐药性闻名。尽管目前的标准治疗手段包括手术、放疗和化疗，但复发几乎不可避免，患者的中位生存期仅为 15 个月。其复杂的肿瘤异质性和强侵袭性是导致治疗失败的关键原因。

GBM 的异质性体现在细胞状态的动态切换能力上，包括神经前体样（NPC-like）、少突胶质细胞前体样（OPC-like）、星形胶质细胞样（AC-like）及间充质样（MES-like）四种状态。这些状态具有高度可塑性，使肿瘤细胞能够适应治疗压力，产生耐药性。而 GBM 的侵袭性表现为肿瘤细胞向周围脑组织扩散并潜伏，为复发埋下隐患。然而，周围浸润区域的肿瘤细胞数量稀少，与正常细胞混杂，给深入研究带来了挑战。

2024 年 11 月 22 日，华大生命科学研究院陈亮、顾颖团队与武汉大学刘宝辉团队合作，在 Science 子刊 Science Advances 上发表了题为：Single-cell multi-omics sequencing uncovers region-specific plasticity of glioblastoma for

complementary therapeutic targeting 的研究论文。

该研究利用华大的单细胞多组学技术，首次揭示了 GBM 核心区（TC）和周围脑组织区（PTB）的显著分子差异，提出联合靶点治疗的精准策略，为攻克 GBM 复发提供了新希望。这项研究不仅揭示了 GBM 肿瘤细胞的区域特性及其分子调控机制，还提出了一种双靶点联合治疗的精准策略，为未来 GBM 的治疗提供了全新思路。

未来，研究团队计划结合空间转录组学技术，进一步探究 GBM 肿瘤细胞的动态变化，绘制更精细的时空分子图谱，以推动个性化治疗方案的开发。

资料来源：https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_29437199

中国医科大学发文：揭示胶质母细胞瘤治疗新靶点

4月18日，中国医科大学研究人员在期刊 *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 发表了研究论文，题为“PRMT6-mediated transcriptional activation of ythdf2 promotes glioblastoma migration, invasion, and emt via the wnt- β -catenin pathway”。本研究结果表明，PRMT6-YTHDF2-Wnt- β -Catenin 轴在体内外促进 GBM 迁移、侵袭和上皮细胞-间充质转化（EMT），可能作为 GBM

的治疗靶点。

神经胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤。尽管治疗方法取得了显著进展，但神经胶质瘤，尤其是多形性胶质母细胞瘤的预后仍然较差，中位生存期仅为 12-15 个月。胶质母细胞瘤浸润周围的正常脑组织，使得手术切除和预防复发具有挑战性。目前，各种分子标志物，包括异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1)、O6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)和表皮生长因子受体(EGFR)，被临床用于评估预后和药物敏感性。尽管许多以前的研究已经描述了神经胶质瘤侵袭性生长的分子机制，但驱动其浸润性生长的关键分子机制仍不清楚。

基因和蛋白质表达调控的研究一直是胶质瘤研究的重点，除了传统的转录表达调控外，表观遗传学调控也越来越受到重视，其中蛋白质精氨酸甲基化是一种广泛存在的翻译后修饰，在各种病理生理过程和疾病中发挥着重要作用。

蛋白质精氨酸甲基转移酶 6(PRMT6)属于 I 型 PRMT 酶家族，其基因位于第 1 染色体上，编码一种含有 PRMT 酶常见催化核心序列的蛋白质。研究表明 PRMT6

是缺氧的新靶点，在肿瘤的有氧糖酵解(瓦氏效应)过程中发挥重要作用。

PRMT6 还可以通过组蛋白 H3R2me2a 的甲基化修饰阻碍 DNA 甲基转移酶 DNMT1 的辅助因子 UHRF1 向染色质的招募，从而影响 DNA 的甲基化，引起肿瘤细胞普遍的 DNA 低甲基化状态，可见 PRMT6 具有广泛的重要功能，但其在癌症中的生物学意义尚不明确。

研究人员首次证明了在胶质瘤细胞中 YTHDF2 结合 m6A 修饰的 APC 和 GSK3 β mRNA，促进其降解，从而激活 Wnt- β -Catenin 通路。此外，研究人员还表明 PRMT6 和 YTHDF2 对胶质瘤迁移、侵袭和 EMT 的影响取决于 Wnt- β -Catenin 通路的激活。虽然本研究没有探讨 PRMT6 对胶质瘤细胞中 m6A 修饰的整体影响，但研究人员发现 PRMT6 影响 APC 和 GSK3 β mRNA 的 m6A 修饰，因为过表达 PRMT6 降低了这些 mRNA 的 m6A 水平。这将蛋白质甲基化修饰与 RNA 甲基化机制联系起来，为胶质瘤发展和进展的表观遗传调控提供了新的见解。总之，本研究证实了 PRMT6 作为转录因子的辅因子，与 CDK9 合作促进 YTHDF2 表达，从而抑制 YTHDF2 靶基因 APC 和 GSK3 β 的表达，并激活 Wnt-

β -Catenin 通路。这些发现揭示了 PRMT6-YTHDF2-Wnt- β -Catenin 轴在 GBM 恶性表型中的作用，为 GBM 治疗提供了潜在的有效治疗靶点。

研究阐明了 PRMT6 通过 YTHDF2 的转录上调激活 Wnt- β -Catenin 通路，强调了 PRMT6-ythdf2-Wnt- β -Catenin 轴在体外和体内环境中促进 GBM 的迁移，侵袭和 EMT 的重要性。此外，它还证明了 PRMT6 小分子抑制剂在体外抑制这些恶性特征的有效性。本研究将蛋白质甲基化和 RNA 甲基化机制联系起来，为探索 GBM 发病和进展中的表观遗传调控提供了新的视角。

资料来源：https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_27106639

行业动态

伯瑞替尼联合替莫唑胺用于中国 MET 过表达组织学胶质母细胞瘤初

治患者的 III 项目启动会在北京天坛医院召开

2024 年 12 月 11 日上午，由中国工程院江涛院士指导，复旦大学附属华山医院吴劲松教授牵头，首都医科大学附属北京天坛医院、复旦大学附属华山医院、首都医科大学三博脑科三家医院参与，任晓辉教授、吴劲松教授、张俊平

教授分别担任三家分中心负责人的伯瑞替尼联合替莫唑胺用于中国 MET 过表达组织学胶质母细胞瘤初治患者 IIT 项目启动会在北京天坛医院顺利召开。

江涛院士团队于 2014 年首次发现并命名了促进 IDH 突变型星形细胞瘤 (WHO 4 级) 恶性进展与耐药的融合基因 PTPRZ1-MET，后来，该基因被纳入世界卫生组织 (WHO) 中枢神经系统肿瘤分类，是 44 年来唯一被纳入的中国成果，也是目前我国神经肿瘤领域唯一改写世界指南的工作。原研 MET 突变靶向药物伯瑞替尼，完成全部临床试验，成果发表于《Cell》。中国国家药品监督管理局于 4 月 23 日宣布，正式批准由我国独立自主研发的小分子靶向药物伯瑞替尼脑胶质瘤的适应症，这是全球首个批准上市的用于治疗 IDH 突变型星形细胞瘤的小分子靶向药物。在针对 IDH 突变型星形细胞瘤 II / III 期临床研究中显示出良好的有效性，可显著延长胶质母细胞瘤患者总生存期，降低死亡风险达 48%。此外，伯瑞替尼整体耐受性良好。

MET 蛋白过表达是原发胶质母细胞瘤 (IDH 野生型) 较为常见的 MET 异常形式，可造成患者对 TMZ 耐药，是潜在预后指标。伯瑞替尼是一款高选择性的



c-Met 酪氨酸激酶抑制剂，体外试验显示，c-Met 敲低可以降低胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭，并能增敏替莫唑胺。这为伯瑞替尼与替莫唑胺联合应用治疗原发胶质母细胞瘤患者提供了理论依据。

北京天坛医院神经外科学中心主任、中国工程院江涛院士指出，此项多中心临床研究是靶向治疗、精准治疗在脑胶质瘤领域应用的积极探索，希望神经外科、放疗科和病理科合力共进这一项目，为惠及更多患者、改善胶质母细胞瘤患者的生存预后作出贡献。

资料来源：https://wjw.beijing.gov.cn/xwzx_20031/jcdt/202501/t20250115_3989313.html

中国研究团队公布复发胶质母细胞瘤治疗新进展

北京天坛医院江涛院士、张伟教授团队日前在英国格拉斯哥召开的第 19 届欧洲神经肿瘤学会年会（EANO 2024）上首次公布“双靶 CAR-T 治疗复发胶质母细胞瘤的 I 期临床试验（NCT05577091）”的研究结果，试验证明，在复发胶质母细胞瘤患者中，这种治疗方式具有良好的有效性与安全性。

这个双靶 CAR-T 细胞产品由江涛院士、张伟教授团队自主研发，首创性地



以肿瘤干细胞的互斥双靶点为靶标，使 CAR-T 细胞能够高效特异性识别肿瘤，同时原创性地引入 CAR-T 增强序列，使 CAR-T 细胞在实体肿瘤中具有更强的增殖与杀伤活性。双靶 CAR-T 治疗复发胶质母细胞瘤的临床试验正在进行，目前已完成 10 例患者入组，其中 8 位患者已完成治疗，正在接受随访，最长随访时间已达 8 个月。

资料来源：https://wjw.beijing.gov.cn/xwzx_20031/jcdt/202412/t20241204_3956269.html

武汉大学临床研究启动，将惠及脑胶质瘤患者

2024 年 12 月 16 日下午，“NRG-103 注射液治疗复发胶质母细胞瘤患者安全性及有效性的临床研究”在武汉大学中南医院正式启动，旨在探索能有效延长 GBM 患者生存期的疗法。该项目依托中南医院神经外科，由李志强教授带领团队共同开展。

中南医院神经外科主任陈劲草教授谈到，对脑胶质瘤采用手术切除、放化疗等传统方法，虽然取得了一定疗效，但和医疗团队、患者的期望有差距，亟待探索全新的治疗措施。近年来，脑胶质瘤的免疫治疗研究进展很快，其中就包括溶瘤病毒这个重要的方向。会上，李志强教授对试验背景、研究目的、设

计方案等作了阐述。他介绍，NRG-103采取的是一种全新的抗肿瘤组合策略，其作用机制除通过启动子 Survivin 对 GBM 细胞高选择性感染并在细胞内复制、裂解肿瘤细胞外，还表达 IL-12 调控肿瘤免疫，并表达神经转录因子将残留 GBM 细胞分化为非增殖细胞。试验将探索 NRG-103 注射液的安全性、耐受性、有效性等相关研究。随后，团队工作人员就研究药物、样本管理、临床试验质量管理规范、知情同意、安全性信息作了说明，与会者就方案重点、实操难点等问题进行了热烈讨论。

中南医院神经外科作为国家临床重点专科建设单位、国家神经疾病医学中心脑胶质瘤 MDT 专科联盟理事单位、湖北省脑胶质瘤研究与诊疗技术国际科技合作基地，在神经肿瘤方面的研究取得了丰硕成果。“中南医院正致力于推进亚专科建设，脑肿瘤是神经外科中非常重要的亚专业。该项目是‘产学研用一体化’的成果，前期已经在 2024 全国颠覆性技术创新大赛中获奖，此次的临床试验更是一个新的开端。”李志强教授说。他表示，希望这项临床试验的成果能真正惠及脑胶质瘤患者，为他们提供更加精准、高效、安全的医疗服务。

资料来源：https://m.baidu.com/bh/m/detail/ar_9844172871930406009





地址：上海市永福路 265 号

邮编：200031

编辑：华晶晶

责编：陈晖

编审：林鹤

电话：021-64455555

邮件：istis@libnet.sh.cn

网址：www.istis.sh.cn