



王天有教授团队、张蕊教授团队、李志刚教授团队发文

儿童噬血细胞综合征治疗与筛查获双突破

医师报讯(通讯员 北京儿童医院葛健)近日,国家儿童医学中心北京儿童医院血液二科王天有教授、张蕊教授团队与北京市儿研所血液疾病研究室李志刚教授团队合作,在儿童噬血细胞综合征(HLH)诊断和治疗领域连续取得重要研究进展,相关研究成果分别于血液疾病领域国际知名期刊《血液》和《血液学与肿瘤学杂志》发表。研究团队发现,以靶向药物为一线药物治疗,可使42.3%的初诊儿童HLH持续完全缓解,减低非必要化疗。而在HLH发生机制上,研究团队联合中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心)王前飞、刘欣团队合作发现,NBAS有望成为HLH诊断基因,对未来临床筛查HLH提供有效证据。



王天有 教授



张蕊 教授



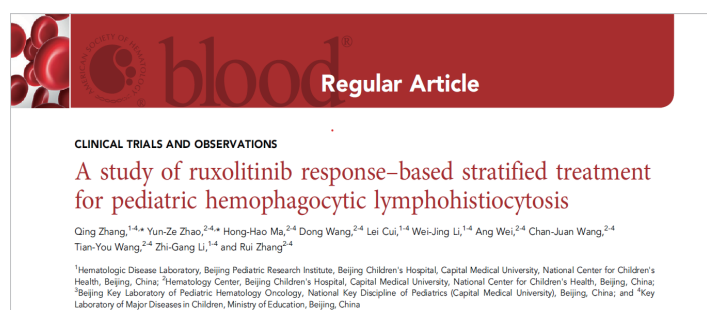
李志刚 教授

HLH 靶向治疗新突破

日前,王天有教授、张蕊教授团队与李志刚教授团队合作,在国际上率先开展了以靶向药物为一线药物治疗初诊儿童HLH的临床研究,发现近半数患者单用芦可替尼即获得持续完全缓解,显著减少了HLH患儿的非必要化疗。(Blood. 2022, 139: 3493)

HLH是一种严重威胁生命的病理性过度炎症反应综合征,有约30%~50%的患者对以激素及依托泊苷为基础的常规治疗方案反应不敏感,或因强烈化疗而出现严重的骨髓抑制,合并感染,治疗相关死亡率高。此外,一些合并严重脏器损害的患者,并不适合高强度的化疗,使得患者治疗需求与降低治疗相关毒副作用之间难以平衡。

芦可替尼是一种口服JAK1和JAK2酪氨酸激酶抑制剂,在HLH治疗中具有临床应用前景,但相关研究主要聚焦于以芦可替尼作为挽救性药物治疗成人HLH患



者,仍缺乏以芦可替尼单药作为一线方案治疗HLH的可靠的临床数据,特别是在儿童HLH群体中。

该研究共入组52例HLH患儿,完全缓解率达73.1%,1年总生存率达86.4%;其中芦可替尼治疗反应迅速,42.3%的患者单用芦可替尼即获得持续完全缓解。结果显示,靶向单药一线治疗不次于化疗。

该研究发现,芦可替尼一线治疗反应与HLH基线指标分级无明确相关性,而与原发病类型显著相关。其中,EB病毒感染相

关性HLH(EBV-HLH)对芦可替尼治疗反应敏感,尤其是初次EBV感染相关HLH的疗效非常好,提示芦可替尼在儿童HLH和成人HLH中的疗效可能存在显著不同。

本次研究证明,以芦可替尼为一线用药,并开展基于芦可替尼早期治疗反应的儿童HLH分层治疗具有很高的可行性,突破既往对所有患儿均采用HLH-1994/2004化疗方案治疗的局限,推动HLH患儿的个体化精准诊疗,降低治疗相关死亡率。

理论揭示 NBAS 有望成为 HLH 诊断基因

日前,由王天有教授、张蕊教授团队、李志刚教授团队联合中国科学院北京基因组研究所(国家生物信息中心)王前飞、刘欣团队合作的另一项研究成果加深了对HLH遗传背景和发病机制的认识。同时,鉴于NBAS基因突变在HLH人群中具有较高的重现性,本研究成果也有望用于临床常规筛查,指导HLH的早期精准诊断和治疗。(J Hematol Oncol. 7月28日在线版)

HLH的病因及发病机制十分复杂,其中先天遗传缺陷是儿童HLH发病的主要原因之一。基因检测在临床的广泛应用,使原发性HLH的精准诊断及针对性治疗取得了显著进展。但目前用于临床诊断的原发性HLH

Bi et al. Journal of Hematology & Oncology (2022) 15:101
https://doi.org/10.1186/s13045-022-01318-z

Journal of
Hematology & Oncology

CORRESPONDENCE

Open Access

NBAS, a gene involved in cytotoxic degranulation, is recurrently mutated in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis

Xiaoman Bi^{1,3,4,7*}, Qing Zhang^{2*}, Lei Chen^{1,3,4†}, Dan Liu^{1,3}, Yueying Lu^{1,3}, Xiaoxi Zhao², Ya Zhang^{1,3,4}, Liping Zhang⁵, Jingkun Liu^{1,3,4}, Chaoyi Wu^{1,3,4}, Zhigang Li², Yunze Zhao⁵, Honghao Ma⁵, Gang Huang⁵, Xin Liu^{1,3,4}, Qian-fei Wang^{1,3,4} and Rui Zhang^{2*}

相关基因的突变检出率仍较低(约10%),只能解释少部分患者的发病原因。在临床中,相当一部分患者(约30%)于婴幼儿期起病、病因不明、病情难治或多次复发,高度疑似原发性HLH,却不携带已知基因的突变,提示HLH的遗传基础远未明确。这给儿童HLH的早期精确诊断和治疗方案选择带来极大的局限和困难,最终导致预后不良。

针对这一难题,研究团队开展了儿童HLH

遗传突变研究。该研究利用北京儿童医院的丰富临床资源,结合家系全外显子组测序信息、患者临床表型,通过分析和独立验证,在儿童HLH群体中鉴别得到重现性较高的NBAS基因突变,并结合分子生物学功能实验揭示该基因突变在HLH发病中的内在分子机制。



关联阅读全文
扫一扫

趁热吃会致癌 新研究揭示分子机制

医师报讯(融媒体记者 管颜青)近日,一项新研究揭示了“趁热吃会致癌”背后的分子机制。中国科学院广州生物医药与健康研究院李志远团队完成的一项研究发现,热敏型发瞬受体电位离子通道香草素亚型2(TRPV2)在54℃的反复受热或在激动剂作用下可激活HSP70/27和PI3K/Akt/mTOR信号通路,促进食管鳞状细胞癌(ESCC)的恶性行为(增殖、迁移、入侵和血管生成等),并显著促进肿瘤形成和转移。(Br J Cancer. 7月27日在线版)

在这些研究中,研究人员发现,与食管正常的鳞状上皮细胞相比,TRPV2在ESCC细胞株中转录和翻译均上调,临近ESCC的癌旁组织中也有部分细胞TRPV2表达阳性。而在ESCC患者中,与低表达组相比,TRPV2高表达的患者总生存期和无进展生存期显著缩短。这些结果表明,TRPV2在ESCC中高表达,在ESCC的进展中起到

重要的作用。

在54℃的热刺激下,TRPV2在体外实验中可明显增强ESCC细胞的增殖、侵袭和促血管生成等恶性细胞行为,而体内实验则可显著促进裸鼠皮下成瘤和尾静脉注射的肿瘤转移。进一步的研究发现,TRPV2在ESCC进展中的作用主要由HSP70/27和PI3K/Akt/mTOR信号通路进行调节。同时,研究人员提出TRPV2-PI3K/Akt/mTOR是一个有希望的预防和治疗ESCC的靶点。

值得关注的是,激活TRPV2的热刺激的温度(54℃)通常要低于很多人的饮食温度。看来,要想降低患ESCC的风险,高温的食物得少碰。



关联阅读全文
扫一扫

同源重组缺陷有望预测 NSCLC 新辅助免疫治疗

医师报讯(融媒体记者 管颜青)近日,来自上海交通大学附属胸科医院肿瘤科陆舜教授领衔的团队在《血液学与肿瘤学杂志》发表重要研究成果。他们发现同源重组缺陷(HRD)可以作为预测非小细胞肺癌(NSCLC)患者免疫新辅助治疗疗效的生物标志物,为肺癌免疫治疗提供有效助力。(J Hematol Oncol. 5月18日在线版)

近年来,揭示“免疫新辅助治疗对患者影响及疗效的生物标志物”的研究进展上一向鲜有收获。陆舜教授带领团队开展了“HRD可以预测非小细胞肺癌患者免疫新辅助治疗的疗效”的临床研究。

在这项研究中,3例腺癌和11例鳞状细胞癌的NSCLC患者接受了新辅助免疫治疗和不同的治疗方案,研究分析了患者的基因组变化。

结果显示,DNA损伤修复(DDR)相关的插入/缺失多态性(InDel)和基因突变在治疗反应较好的患者(主要病理反应组)中富集,这些患者表现出诱发的基因组不稳定性独特的HRD事件。同时,同源依赖性重组(HR)途径中的肿瘤抑制基因也在MPR组患者中富集,相关HR基因改变、存活肿瘤细胞百分比和HRD事件之间也存在关联。

这一系列的结果表明,HRD事件与新辅助免疫治疗反应较好有关,为NSCLC患者免疫新辅助的临床决策与方案制定提供了可靠的指标,帮助更多患者获益。



关联阅读全文
扫一扫