

清可以采用细菌或酵母实现大规模生产,“最终产品的价格有望保持在非常低的水平”。

诚然,对毒液中的一种成分进行中和,可能并不足以预防伤残或拯救患者生命。事实上,当研究人员使用眼镜蛇的全部毒液对黏合剂进行测试时,细胞存活率从100%下降至70%~90%。此

外,在对小鼠注射黑颈射毒眼镜蛇(*Naja nigricollis*)(这种眼镜蛇会造成削弱身体机能的组织损伤)毒液的测试中,研究人员还发现黏合剂无法缩小病变范围。Vázquez Torres 和 Jenkins 正在规划下一步研究哪些毒素,以设计出黏合剂“鸡尾酒疗法”,用以治疗最危险的蛇毒。

然而,即使黏合剂可以像中和三指毒素一样有效对抗其他毒素,在进行人体测试前,仍需解决诸多问题。Sunagar 补充道,与所有潜在的新药一样,最稳妥的做法是在临床试验结果公布之前保持理性预期。“这些药物对人体的作用仍需进一步观察。”

(译自《Science》,2025,387(6731))

遗传性基因组不稳定性 ——种系结构变异增加儿童患颅外实体瘤的风险

文/Jayne Y. Hehir-Kwa¹, Geoff Macintyre²

颅外实体瘤(包括神经母细胞瘤、尤文肉瘤和骨肉瘤)是导致儿童发病和死亡的主要恶性肿瘤类型。相比于成人癌症主要由外源性诱变剂或随年龄增长积累的DNA损伤驱动,儿童癌症的发生缺乏长期的突变积累过程。因此,内源性诱变过程可能是诱发儿童致癌突变的主要原因。然而,目前这些肿瘤的发生机制仍不清楚。Gillani等在《Science》上报道称,罕见的种系结构变异(SVs)可能是引起儿童患颅外实体瘤的重要遗传因素。SVs是一类大规模DNA重排,涉及50至数百万个核苷酸的基因组变异。Gillani等的研究表明,种系SVs可能导致儿童癌症的早期基因组不稳定,从而促进肿瘤的发生和发展。此外,这一发现有望为靶向治疗策略的制定提供新的思路。

儿童癌症的遗传易感性高于成人,但其致病因素仍未明确。以往研究主要关注小种系变异(如单核苷酸变异及小插入或缺失),用于识别癌症相关基因中的风险变异。然而,这些小变异大多未直接导致癌症基因的改变,而是靶向调控基因组稳定性的关键基因。例如, *MutS* 同源物2(*MSH2*)的功能破坏可能导致单碱基替换或小插入缺失的积累,而其他基因的改变则可能引发结构性DNA损伤的积累。其中,包括抑癌蛋白基因 *TP53*、*BRCA1* 相关 *RING* 结构域基因1(*BARD1*)、端粒保护蛋白1(*POT1*)以及 α -地中海贫血/智力低下综合征X连锁基因(*ATRX*)均被认为在这一过程中发挥重要作用。近年来,研究人员逐渐认识到,除了小变异外,种系SVs也可能增加儿童患癌症的风险。然而,SVs促进肿瘤发生的分子机制尚未得到充分研究,仍需进一步探索。

Gillani 等对1765名患病儿童

的基因组数据进行了分析,以研究与儿童癌症易感性相关的罕见种系SVs。此外,他们还对这些患病儿童的943名未受影响的父母进行了检测,以确定相关突变是遗传所得还是新生突变。研究同时引入6665名与患病儿童无亲属关系的健康成人作为对照组,以进一步验证研究结果。

种系基因组测序结果显示,共发现84例罕见的大规模(>1 Mb)不平衡染色体异常,即遗传物质的增加或缺失,这些变异可能增加儿童(尤其是男童)患实体瘤的风险。其中,82%的SVs来自未受影响的父母,18%为新生突变。值得注意的是,这些大规模SVs多数未与已知的癌症相关基因或致病基因位点重叠。研究人员认为这一现象符合预期,因为大规模SVs若直接破坏关键基因,通常会导致严重的表型缺陷,因此在人群中较为罕见。Gillani等提出,大规模染色体畸变可能通过引发DNA剂量失衡,促进早期基因组不稳定。此外,该研究还表明,某些大规模SVs可能包含尚未鉴定的致病基因位点,为进一步探索儿童肿瘤的遗传机制提供了新线索。

除了大规模种系SVs,其他类

1. 荷兰乌得勒支 Máxima 公主儿科肿瘤学中心,荷兰乌得勒支
2. 西班牙国家癌症研究中心(CNIO),西班牙马德里

型的种系SVs也可能是引起儿童肿瘤的重要因素。例如,相较于大规模SVs,儿童实体瘤中罕见的基因破坏性SVs规模较小但数量更多,并且在健康对照个体中未检测到。在神经母细胞瘤和尤文肉瘤中,这类SVs可能导致DNA损伤修复基因(如*BARD1*)功能丧失,或影响肿瘤发生相关基因的正常功能。此外,研究发现非编码区SVs可能通过破坏拓扑关联结构域(TAD)边界影响基因调控,尤其是在神经母细胞瘤中。这种破坏不仅会导致TAD内基因的表达失调,还可能因为复制和转录机制之间的潜在冲突,加剧基因组不稳定性。综合来看,这些发现揭示了SVs通过破坏基因组稳定性促进儿童癌症发生的机制。这一机制与某些遗传性疾病(如着色性干皮病、Li-Fraumeni

综合征、Fanconi 贫血、共济失调-毛细血管扩张症以及体质错配修复缺陷)相似,这些疾病均表现为儿童期癌症发病率升高,并与引起基因组不稳定性的遗传变异密切相关。

针对儿童癌症基因组的大规模研究表明,与成人相比,儿童癌症的突变负担普遍较低。这一差异可能部分归因于成人癌症在较长的时间内积累了大量乘客变异(即不直接驱动癌症发生和发展的突变),而儿童癌症缺乏这一长期积累过程。因此,尽管成人和儿童癌症的发生可能需要相似数量的致癌突变累积,但儿童癌症在更短的时间内发展,这意味着其突变率可能更高。为了在有限时间内实现足够的突变积累,儿童癌症可能需要某种机制来加速突变的发生,而这种机制可能与基因组不稳定

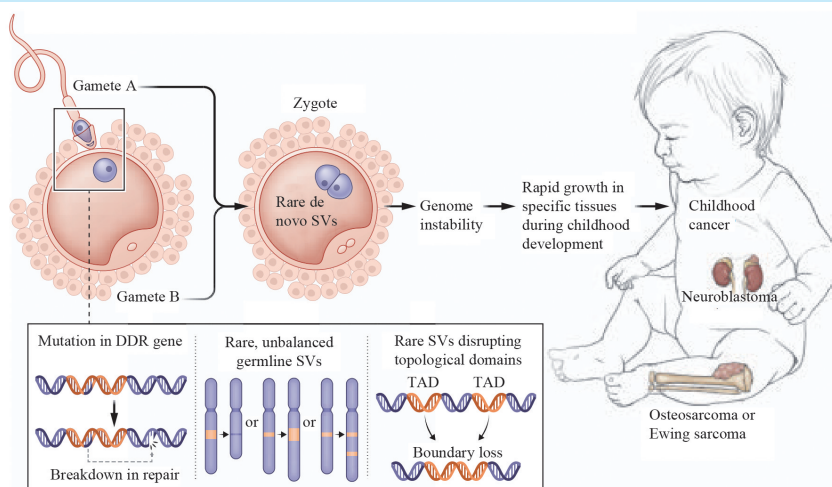
性相关。例如,细胞分裂率的增加可能促进突变积累,而这一现象更容易发生在儿童的关键生长阶段,此时细胞自然增殖速率较高。Gillani等的研究支持了这一观点,表明单基因破坏型种系SVs可能优先靶向与神经发生相关的信号通路。此外,研究发现神经发育障碍涉及的信号通路与癌症中受影响的通路存在交集,并且儿童癌症更倾向起源于非自我更新组织的前体细胞。

鉴于基因组不稳定性可能是儿童癌症发展的主要限速因素,靶向细胞DNA损伤反应缺陷的疗法或许具有重要临床价值。在此背景下,抑制共济失调-毛细血管扩张症和rad3相关蛋白(ATR)、wee1激酶(WEE1)、检查点激酶1(CHK1)及Poly(ADP-核糖)聚合酶1(PARP)等关键蛋白,可能成为有效的治疗策略。此外,铂类化疗药物通过与DNA结合导致损伤和细胞死亡,其治疗效果进一步支持了针对儿童癌症中DNA损伤进行治疗干预的基本原理。当前,免疫疗法在儿童癌症中的应用日益增长,结合DNA损伤靶向治疗,可能为应对侵袭性恶性肿瘤提供更强有力的治疗方案。采用更精准、更具针对性的方法治疗儿童颅外实体瘤,不仅有助于提高疗效,还能减少长期摄入毒性引发的迟发效应,并降低传统疗法可能带来的继发性恶性肿瘤风险,从而优化儿童癌症的治疗策略,提高患者的生存质量。

(译自《Science》,原文参考文献略
2025,387(6729))

儿童肿瘤的种系结构变异

遗传性和新获得性罕见的结构变异可导致基因组不稳定,从而增加儿童颅外实体瘤的风险。这种基因组的不稳定性,加上儿童早期细胞的快速生长期,可能在一定程度上解释了小儿癌症的病因。



儿童肿瘤的种系结构变异
(图片来源:《Science》)