

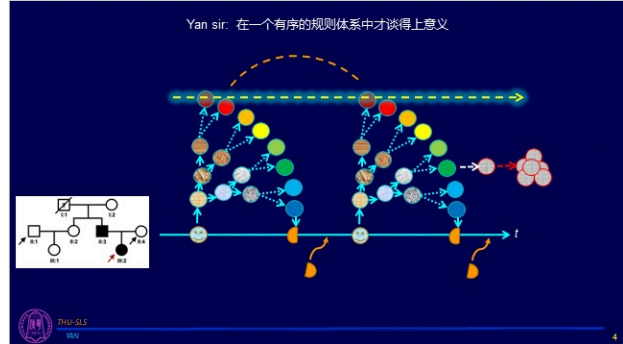
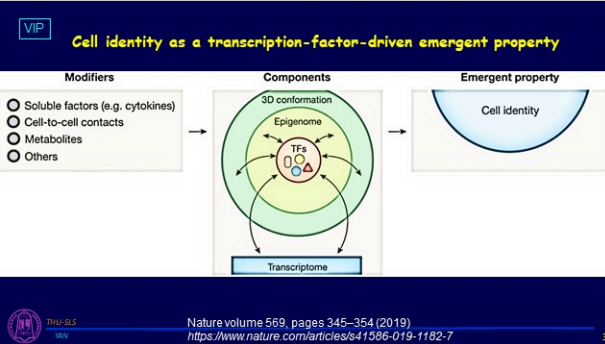
# 现代生物学导论

## XI 疾病的细胞和分子机制

(书上第11章)

闫永彬

ybyan@tsinghua.edu.cn  
清华大学 生命科学学院



## 11.1 癌 (书上第11章)

- 古埃及纸草时代遗留下来的木乃伊身上、南美古玛雅人遗骸的头盖骨上以及甲骨文都曾显示有癌的痕迹。玛雅石碑上就描绘了一个病人眼部长出巨大肿瘤的景象。
- 《周礼·天官》中，记着“痼医下士八人，掌管肿瘤……等病”。《晋书·景帝纪》“目有瘤疾，使医割之。”
- 公元前400年，希波克拉底（Hippocrates）就把那些从乳腺癌中辐射出来，长而粗的血管美比作螃蟹的脚爪。在希腊文中癌被称为Karkinoma，在拉丁文中开始用Cancer表达，并沿用至今



19世纪插图中描绘的视网膜母细胞瘤 (Wikipedia)



### 11.1.1 The hallmarks of cancer

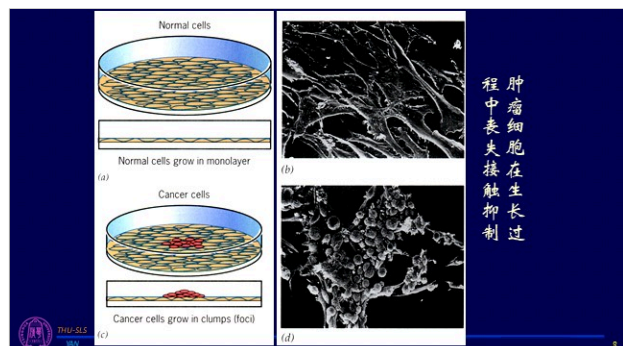
comprise **eight** biological capabilities acquired during the multistep development of human tumors.

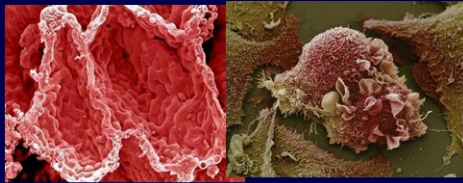
1. sustaining proliferative signaling (持续增值)
2. evading growth suppressors (生长失控)
3. resisting cell death (抗拒死亡)
4. enabling replicative immortality (永生化)
5. inducing angiogenesis (血管再生)
6. activating invasion and metastasis (浸润转移)
7. reprogramming of energy metabolism (代谢重塑)
8. evading immune destruction (免疫逃逸)

Hanahan, D.; Weinberg, R.A. The hallmarks of cancer. Cell 2000, 100, 57–70. doi:10.1016/S0092-8674(00)81683-8  
Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011, 144, 646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013

### 11.1.1 癌细胞的特征

- 肿瘤与癌 (cancer)
- 癌细胞的基本特征
  - 细胞生长与分裂失去控制，分化程度低
  - 具有浸润性和扩散性：良性肿瘤和恶性肿瘤
  - 细胞间相互作用改变





人类肺部内表面。图中的洞穴是肺气泡，这里是血液交换气体的地方

## 猴生长的癌细胞没有吃的怎么办？

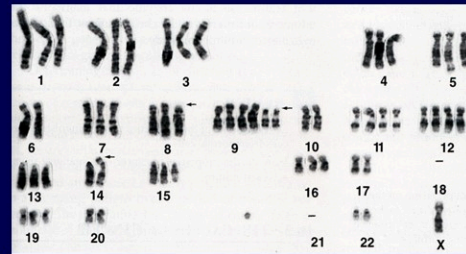


Nature Nanotechnology (2021). DOI: 10.1038/s41565-021-01000-4

## 11.1.1 癌细胞的特征

- 肿瘤与癌 (cancer)
- 癌细胞的基本特征
  - 8 hallmarks
  - ↑
  - 蛋白表达谱系 (蛋白组) 或蛋白活性改变
  - mRNA转录谱系 (转录组) 的改变
  - ↓

## highly aberrant chromosome complements— Aneuploidy(非整倍性)



## 11.1.2 是什么导致了癌变？

- 对癌症产生的原因的认识，经历了漫长的过程
- 1761年，英国医生约翰希尔 (J. Hill) 首次指出，吸烟会引起肺癌
- 1775年，波特 (Percival Pott) 指出英国裸体清扫烟囱的工人，由于频繁接触煤焦油，而阴囊癌的患病率特别高
- 人们同时也观察到，过度暴露于阳光的人和操作X-射线的工作人员，皮肤癌的发病率也明显增加
- 化学、物理因素致癌的机理是什么？

## 癌基因的发现：劳斯肉瘤病毒

### Rous (1910) 发现鸡的致癌RNA病毒 (1966诺贝尔奖)

它携带*Src*基因 (v-oncogene)，该基因对病毒繁殖是不必要的，但当病毒感染鸡后可引起细胞癌变。

### 逆转录 (1975诺贝尔奖)

1976年病毒学家迈克尔·毕肖普 (Michael Bishop) 和他的博士哈罗德·沃尔姆斯 (Harold Varmus) 发现，鸡的正常细胞基因组中也有一个与病毒*Src*基因同源性很高的基因，编码一种与细胞分裂调控相关的蛋白激酶。它不具有致癌能力，被称为细胞原癌基因 (proto-oncogene)，或C-oncogene。(1989年的诺贝尔医学奖)

### 思考题：

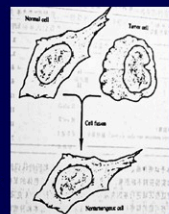
如果把一个由原癌基因突变形成的癌细胞系  
与同组织正常细胞融合——→  
产生的杂交细胞有无恶性表型？

## 抑癌基因 (tumor-suppressor gene) Rb p53

Harris (1968): 癌细胞系与同组织正常细胞融合→杂交细胞无恶性表型，也不致癌；

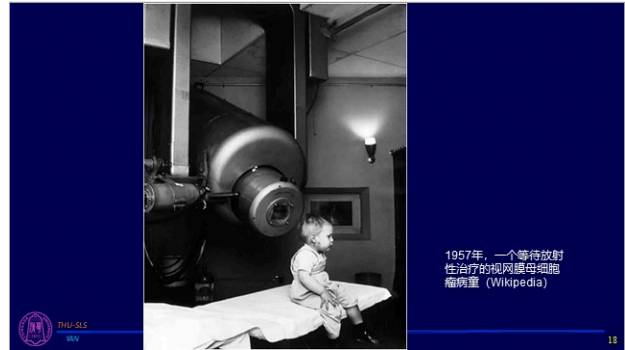
### 进一步研究发现：

这些癌细胞的形成是抑癌基因发生突变失去活性导致，抑癌基因实际是细胞增殖的负调控因子。



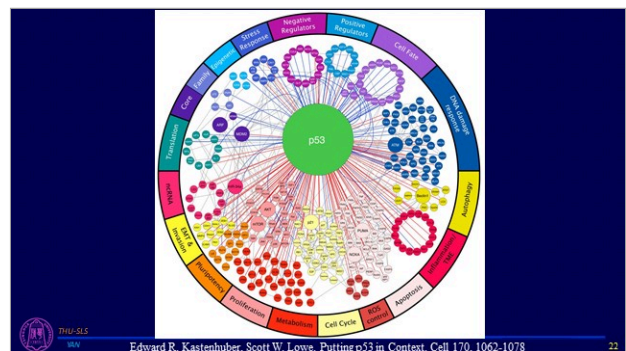
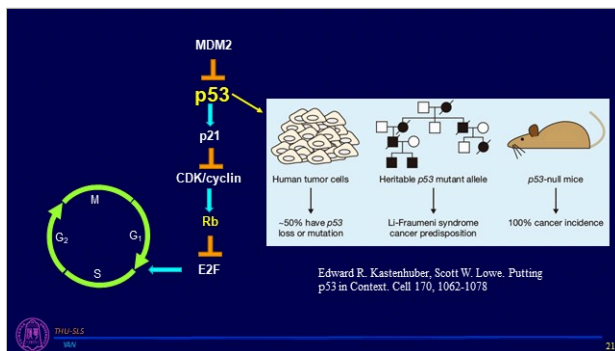
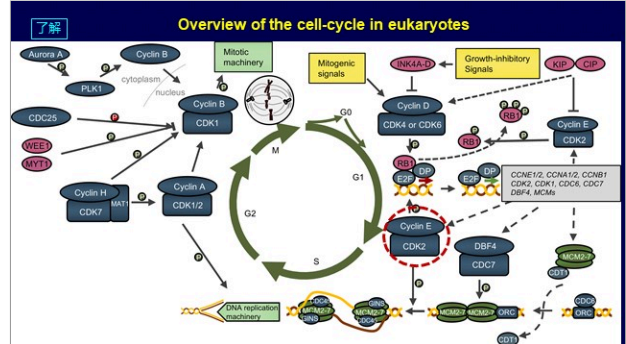
## Rb——第一个抑癌基因的发现

- 视网膜母细胞瘤，是一种罕见又致命的**儿童肿瘤**，患病率约为两万分之一，表现为生长在儿童眼睛里的白色肿瘤，如果不及时治疗，肿瘤会越来越大、挤出眼眶，甚至危及生命。
- 19世纪初，外科医生，死马当活马医，没有麻醉术，被发现往往已是**晚期**，就算摘除眼球和肿瘤，孩子也**活不了多久**。
- 19世纪中叶，两个重要的医疗发明——**X射线和眼底镜**，实现早期诊断和治疗。虽然或多或少会影响孩子的视力，但**性命终是能够保住了**。



1957年，一个等待放射性治疗的视网膜母细胞瘤病童 (Wikipedia)

- 随着病童们长大，人们发现了一件令人震惊的事：**有些人会把视网膜母细胞瘤的悲剧遗传给下一代**。在往后的一个世纪里，人们逐渐发现世界上可能有两种不同的视网膜母细胞瘤：**一种是遗传性的，一种是非遗传性的**。
- 1971年，美国阿弗雷德·克努森 (Alfred Knudson) 分析了48例视网膜母细胞瘤病人的资料后，提出了一个大胆的假说。他认为，肿瘤的形成需要**历经两次的基因突变**，也就是所谓的“**二次打击**”。那些患有遗传性视网膜母细胞瘤的孩子们不幸从父母那里**继承到了一个有缺陷的基因**。
- 到底是哪个基因出了问题，具体是由什么问题？**抑癌基因的研究比较难**。想要研究致癌基因，只要搞清楚它们在肿瘤的形成中干了什么坏事就可以了。而想要研究抑癌基因，就必须要知道它**没干什么**。
- 1980年，科学家们已经把决定视网膜母细胞瘤的基因定位到了**第13号染色体的q14片段上**，共有**五百万对碱基对**。
- 1986年10月16日的《自然》杂志上，哈佛医学院的几位科学家终于找到了视网膜母细胞瘤的基因，并将它命名为“**Rb (视网膜母细胞瘤英文名称 retinoblastoma 的缩写)**”。



## ◆原癌基因与抑癌基因的比较

特 点	原癌基因	抑癌基因
基因属性	细胞增殖必需	细胞分化必需
致癌方式	基因突变激活、异常表达	基因缺失或失活

功能获得性突变

功能丢失性突变



# 癌基因与癌症相关基因

TIGS 1875 No. of Pages 2 ARTICLE IN PRESS

Trends in Genetics

Forum

Every gene can (and possibly will) be associated with cancer

João Pedro de Magalhães <sup>1,\*</sup>

topic in biological and biomedical sciences. However, the huge amount of data gathered concerning cancer means that there is much more information concerning genes associated with cancer than for any other disease or process. Interestingly, these three genes play specific roles in the eye and hair cells, tissues that are not common sources of cancer. Likewise, genes with at least one paper in PubMed but no paper mentioning cancer in a PubMed abstract are associated with cancer. In a total of 2138 genes, out of 17 371 genes in the human genome, 17 371 genes in the human genome are associated with cancer.

Having a lot of genes associated with a phenotype doesn't mean they're important.

# 11.1.3 癌症可以治疗/防控，但路仍然漫漫

- 1981年，最重要的抑癌基因p53被发现；
- 1986年，另一个抑癌基因Rb得到确认
- 1990年，美国癌症的发病率和死亡率在历史上第一次下降
- 1953年，美国癌症的相对生存率只有35%，1975年达到50%，而到了2005年，这一数字则上升到了68%

# 癌症治疗/预防的进展

- 第一个阶段：切切切——复发——切大点。。。
- 第二个阶段：放化疗弄死——复发——放化疗弄死。。。
- 第三个阶段：靶向治疗——复发——二类靶向药——复发——三类靶向药。。。
- 也许某一天癌症可以变成慢性病
- 预防：避免损伤DNA的环境因素；针对病毒导致的疫苗；优化生活习惯和生活方式善待你的小细胞

# 世界卫生组织国际癌症研究机构致癌物清单

## 1类致癌物清单（共120种）

1类致癌物：对人类明确致癌物。

序号	原文名称	中文名称	时间（年）
1	Arenofibrosis associated with consumption of alcoholic beverages	与酒精饮料摄入有关的乙醇	2012
2	Acheson process, occupational exposure associated with	与职业暴露有关的艾奇森过程（用电话线制造）	2017
92	Radium-224 and its decay products	镭-224及其衰变产物	2012
93	Radium-226 and its decay products	镭-226及其衰变产物	2012
94	Radium-228 and its decay products	镭-228及其衰变产物	2012
95	Radium-232 and its decay products	镭-232及其衰变产物	2012
96	Rubber manufacturing industry	橡胶制造业	2012

很多人一听到辐射就吓得要死，怕微波炉，怕WiFi，怕高压电线（顺便说一句，这些都属于非电离辐射，并不致癌。但另一方面，却又跑去泡氡温泉养生。泡氡温泉，需要超越一般科学的勇气。

介绍，氡水温泉是一种保健神泉。B的理性选择，氡水治疗对增强心脏系统、神经系统、内分泌系统有着特殊作用。各种关节炎、皮肤病、痛风、高血压、心脏病、胃病、糖尿病、骨质疏松、血栓性脉、气管炎、神经官能症、胃及十二指肠炎等10多种慢性病疗效显著，是任何人工合成药物无法替代的。

當你看到有人說某種常見藥物或維他命「在培養皿裡能殺死癌細胞」

請記住：

手撿也行

# 手术+放疗+免疫疗法

2016年底的某一天被美国媒体刷屏了，原因就是91岁的美国总统卡特发了个“朋友圈”：“我最近的MRI扫描显示，已经看不到任何癌细胞。”

2023.10.1

Happy Birthday President Carter

# T细胞小卫兵们杀死肿瘤细胞“坏人”

gif5.net

0 min  
60 min

Mutational CD8+ T cells  
Live tumor cells

OT4 CD8+ T cells  
Apoptotic tumor cells

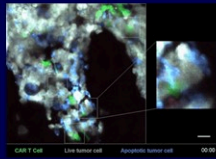
Mutational CD8+ T cells  
Live tumor cells

OT4 CD8+ T cells  
Apoptotic tumor cells

Mito, I. et al. The immune system profoundly restricts intratumor genetic heterogeneity. Science immunology. 3, doi:10.1126/scimmunol.aai1455 (2018)

## 免疫疗法I: CAR-T细胞疗法

- CAR-T(chimeric antigen receptor T cells)细胞疗法, 就是通过对患者自身的T细胞进行改造, 给T细胞小卫兵们装备上“坏人”识别器, 再把它放回体内, 它们就能认出“坏人”并且发动攻击
- 在给它们装备“坏人”识别器的时候, 必须非常非常小心, 因为癌细胞毕竟是由好细胞变来的, 如果识别器不是特别特别精准, T细胞小卫兵们也对着好细胞乱杀一气, 杀敌八百自伤三千, 那可麻烦了……
- 所以, 目前CAR-T细胞疗法的应用还是很有局限的, 局限于部分血液瘤。已经获得FDA批准的CAR-T细胞疗法, 主要用于治疗儿童急性淋巴细胞白血病和成人的淋巴瘤。



CAR T cell Live tumor cell Targeting tumor cell 00:00

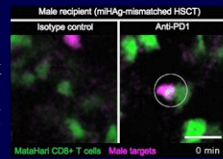


SHU

38

## 免疫疗法II: 免疫检查点抑制剂

- 影帝癌细胞: 有那么一小撮“坏人”, 它们会给自己挂上一套豁免令。这套豁免令就像古装剧里的虎符那样, 癌细胞手里拿着一半(比如PD-L1), T细胞手里拿着另外一半(比如PD-1)
- 当T细胞小卫兵遇上癌细胞, 两下一照面, “哎? 你看起来像是个坏人啊!”但是两边的“虎符”一碰, PD-1和PD-L1对上了, 好, 就算你再像坏人, 我也不能动手了, 告辞告辞。这套豁免令, 就叫做“免疫检查点”。
- 免疫检查点抑制剂, 就是把这套“虎符”给蒙起来, 让你们两边对不上, 对不上了, 还豁免什么呀? T细胞小卫兵们, 上来消灭坏人喽。



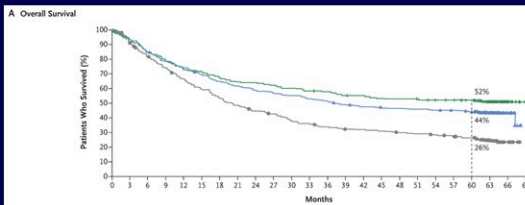
Male recipient (mAbAg-mismatched HSCT) Isotype control Anti-PD1 Male-Har1 CD8+ T cells Male targets 0 min



SHU

39

## 《NEJM》2019年发表论文, 免疫治疗后的晚期黑色素瘤患者5年生存率高达52%! 而在免疫治疗之前, 晚期黑色素瘤的5年生存率甚至不到10%



No. at Risk  
Nivolumab plus ipilimumab 314 292 265 248 227 222 210 201 199 193 187 181 179 172 169 164 163 159 157 155 150 92 14 0  
Nivolumab 316 292 266 245 231 214 201 193 181 175 171 164 158 150 145 142 141 139 137 135 130 78 14 0  
Ipilimumab 315 285 257 227 209 181 163 148 135 126 113 107 100 95 94 91 87 84 81 77 73 36 12 0



SHU

40

## 全球CAR-T上市产品 (截止时间2021.09)

商品名	Kymriah	Yescarta	Tecartus	AHECMA	Breyanzi	奕凯达	倍诺达
通用名	Tisagenlecleucel	Axicabtagene ciloleucel	Breucabtagene autoleucel	Idecabtagene vicleucel	Lisocabtagene maraleucel	阿基仑赛注射液	瑞基奥仑赛注射液
适应症	复发或难治性 B 细胞 ALL (急性淋巴细胞白血病) (3-25 岁) 成人复发、难治性 LBCL (大 B 细胞淋巴瘤)	成人复发、难治性 LBCL	成人复发、难治性 MCL (套细胞淋巴瘤)	成人复发、难治性 MM (多发性骨髓瘤)	成人复发、难治性 DLBCL (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)	成人复发、难治性 LBCL	成人复发、难治性 LBCL
靶点	CD19	CD19	CD19	BCMA	CD19	CD19	CD19
公司	诺华	凯特/吉利德	凯特/吉利德	BMS (百时美施贵宝) / 蓝鸟生物	Juno/BMS	复星凯特	药明巨诺
价格	\$475,000	\$373,000	\$373,000	\$419,500	\$410,300	¥120 万	未知
获批时间	2017.08 (ALL) 2018.04 (DLBCL)	2017.10	2020.07	2021.03	2021.02	2021.06	2021.09



SHU

42

## 2023风云一: CAR-T降价 中国CAR-T上市产品 (截止时间2023.11)

企业	产品	靶点	定价
复星凯特	阿基仑赛注射液	CD19	120万元/支
药明巨诺	瑞基奥仑赛注射液	CD19	129万元/支
驯鹿生物	伊基奥仑赛注射液	BCMA	116.6万元/支
合源生物	纳基奥仑赛注射液	CD19	99.9万元/支
传奇生物	Carvykti	BCMA	46.5万美元/支 (美国)



SHU

41

## 2023风云二: FDA调查已上市CAR-T出现T细胞恶性肿瘤的严重风险

- 与所有使用慢病毒或逆转录病毒载体整合到宿主细胞基因组中的基因治疗产品一样, 是存在继发性恶性肿瘤的潜在风险的
- 目前看来FDA是认为CAR-T总体收益高于潜在风险, 只是要求更加严格的监测和长期观察安全性, 并没有撤回已经批准的这几项CAR-T产品。

Therapy	Company	Indications	Total Reported Cases	Serious Cases	Deaths Reported	Reported T-Cell Lymphoma Cases
Kymriah	Novartis	Large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and acute lymphoblastic leukemia	2,470	2,303	662	7
Yescarta	Gilead	Large B-cell lymphoma and follicular lymphoma	3,729	3,551	746	3
Carvykti	J&J and Legend	Multiple myeloma	408	251	28	1
Breyanzi	Bristol Myers Squibb	Large B-cell lymphoma	202	172	38	1
Abecma	Bristol Myers Squibb	Multiple myeloma	528	454	60	0
Tecartus	Gilead	Mantle cell lymphoma and acute lymphoblastic leukemia	609	570	136	0



SHU

44

## 2023年上半年中国上市抗癌新药已达18个, 包括6家公司的PD-1抗体药物共获批了8项新适应症

通用名 (商品名)	公司	适应症	NMPA 批准日期
替雷利珠单抗(百泽安)	百济神州	食管鳞状细胞癌	2023/5/19
信迪利单抗(达伯舒)	信达生物/礼来	非鳞状非小细胞肺癌	2023/5/6
替雷利珠单抗(百泽安)	百济神州	胃癌, 食管胃结合部腺癌	2023/2/21
卡瑞利珠单抗(艾瑞卡)	恒瑞医药	肝癌	2023/1/29
纳武利尤单抗(欧狄沃)	百时美施贵宝	尿路上皮癌	2023/1/18
斯鲁利单抗(汉斯状)	复宏汉霖	小细胞肺癌	2023/1/16
纳武利尤单抗(欧狄沃)	百时美施贵宝	非小细胞肺癌	2023/1/16
派安普利单抗(安尼可)	康方生物/正大天晴	鳞状非小细胞肺癌	2023/1/10



SHU

45

## 中国发展生物医药将惠及更多中国患者

- 2023年11月27日, 君实生物合作伙伴Coherus, 在向证券委员会提交的一份文件显示, 特瑞普利单抗 (PD-1抗体) 的定价每瓶8892.03美元, 约合人民币62465.62元。该产品同规格在中国售价为1912.96元。
- 11月30日, 根据中国癌症基金会官网, 百时美施贵宝的0药更新了胃、食管癌援助计划。新计划为14万包2年, 相比原计划最高能够减轻患者负担达50%。



SHU

46

## 11.2 细胞衰老 (cellular aging) 与 凋亡 (apoptosis)

### ◆ Hayflick界限

- 约110年前~1960年, 细胞“不死性”学说 (魏斯曼)
- 1961年, Hayflick和Moorhead: 人体细胞表现出明显的衰老、退化和死亡的过程:  
人细胞最高分裂次数: 60~80次;
- 细胞的增殖能力与供体年龄有关、早老症



47

### Cell senescence is determined by itself



48

## 11.2 细胞衰老 (cellular aging) 与 凋亡 (apoptosis)

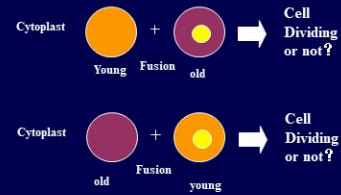
### ◆ Hayflick界限

- 约100年前~1960年, 细胞“不死性”学说 (魏斯曼)
- 1961年, Hayflick和Moorhead: 人体细胞表现出明显的衰老、退化和死亡的过程:  
人细胞最高分裂次数: 60~80次;
- 细胞的增殖能力与供体年龄有关、早老症
- 细胞核而非细胞质决定了细胞衰老的表达



49

### Cell senescence is determined by itself



50

## 11.2 细胞衰老 (cellular aging) 与 凋亡 (apoptosis)

### ◆ Hayflick界限

- 约100年前~1960年, 细胞“不死性”学说 (魏斯曼)
- 1961年, Hayflick和Moorhead: 人体细胞表现出明显的衰老、退化和死亡的过程:  
人细胞最高分裂次数: 60~80次;
- 细胞的增殖能力与供体年龄有关、早老症
- 细胞核而非细胞质决定了细胞衰老的表达
- 物种寿命与培养细胞寿命间存在确定的相关关系  
电细胞最高分裂次数: 90~125次;  
鸡细胞最高分裂次数: 15~35次;



51

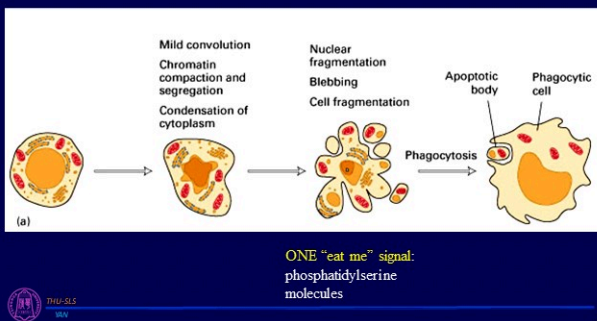
### ◆ 细胞凋亡 (apoptosis), 又称程序性细胞死亡 (programmed cell death)

细胞凋亡与细胞坏死不同

- 细胞凋亡是多细胞生物在发育过程中, 一种由基因控制的主动的细胞生理性自杀行为。

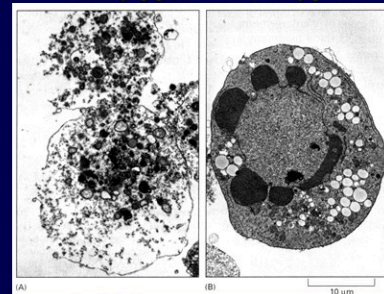


52



53

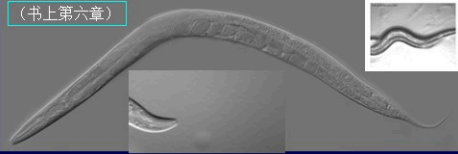
### Death by apoptosis is a neat, orderly process



55



(书上第六章)

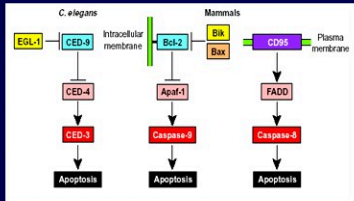


- 模式生物: 线虫, *C. elegans*
  - C. elegans*: a millimeter long, transparent body only a few cell types, from zygote to mature adult only in 3.5 days.
  - 发育过程中分裂形成1090 cells, 131凋亡, 余959 cells
- The Finding of CED3 mutant: Without losing any of their cells to apoptosis.

THU-SLS 54

了解

Pathways to cell death in *C. elegans* and mammals



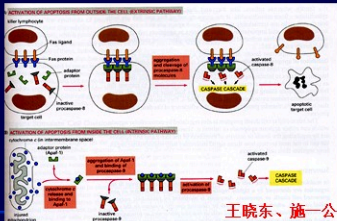
THU-SLS 57

了解

Molecular pathways of apoptosis

Two principle pathways

- Extrinsic pathway
- Intrinsic pathway



王晓东、施一公

THU-SLS 58

Hallmarks of Aging

Cell 153, June 6, 2013

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>



THU-SLS 59

Hallmarks of Health

Cell 184, January 7, 2021

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.034>



THU-SLS 61

作业:网络学堂

下节内容: 生命的起源与进化 (书7章)

Thanks for your attention!

THU-SLS 63