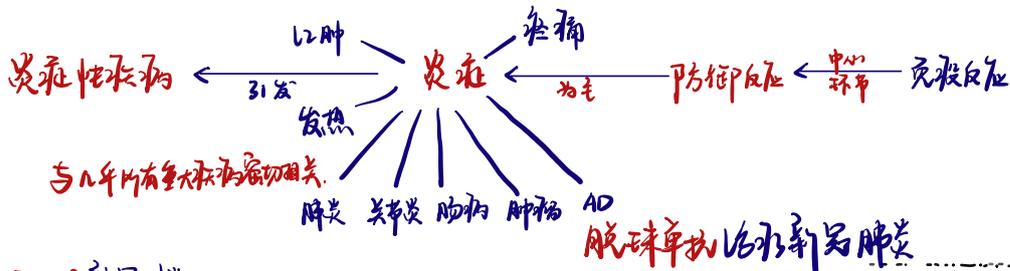
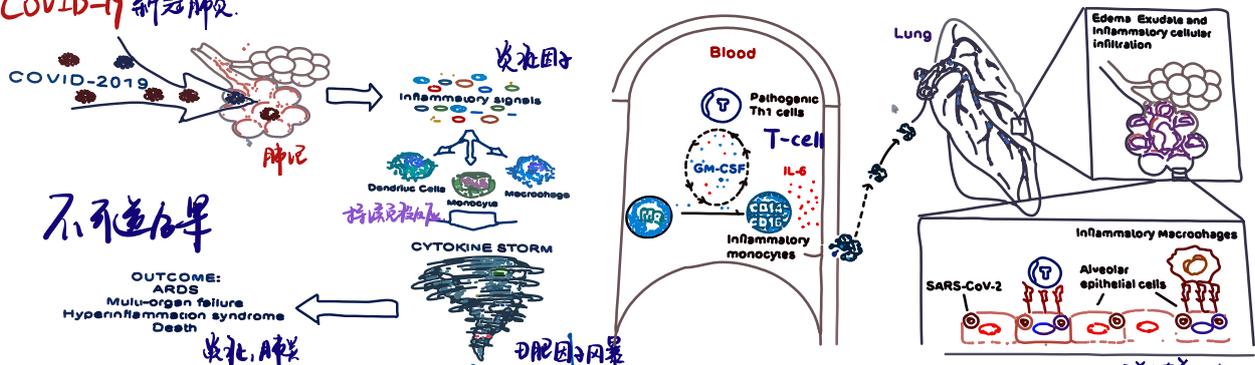


生命科学与医学导论

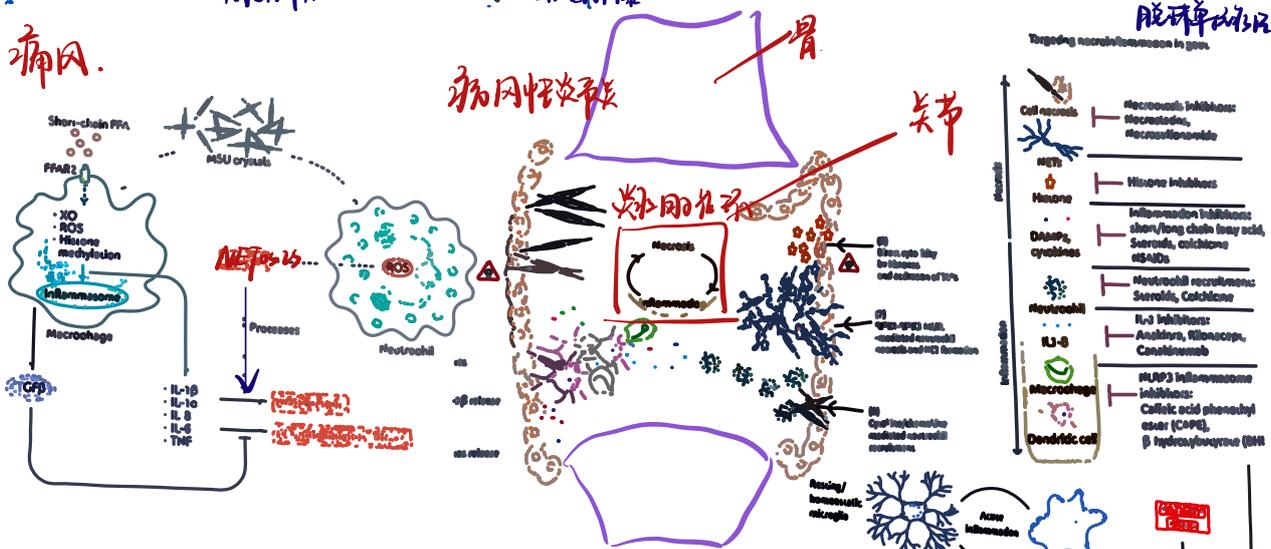
炎症与炎症性疾病 —— 周荣斌教授



COVID-19 新冠肺炎



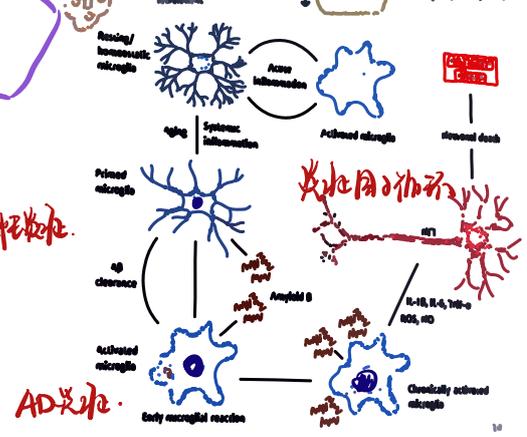
痛风



II型糖尿病 胰岛B细胞信号传导通道出现问题

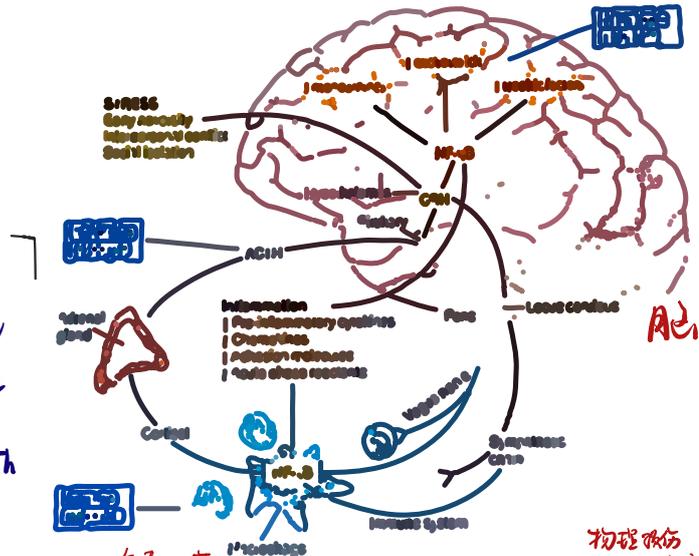
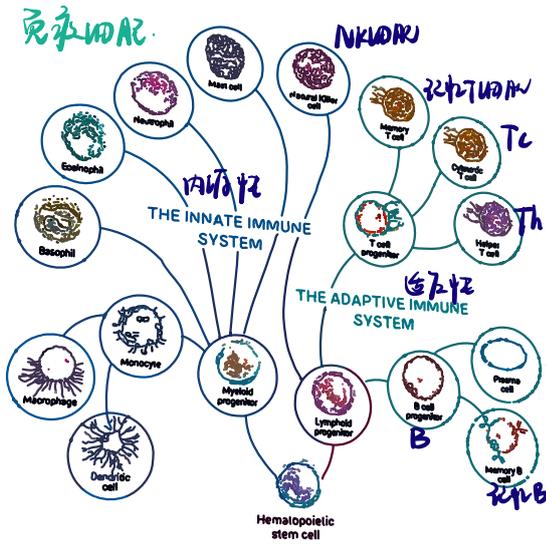
AD (1) Aβ 蛋白前体异常切割 (2) 小胶质细胞慢性激活

神经细胞出现斑块, 由炎症反应引发



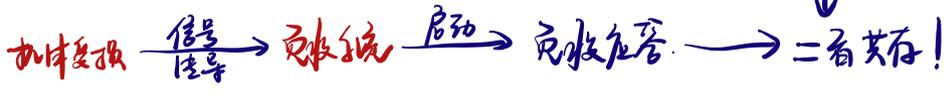
抑郁. 也与炎症反应有密切联系.
小胶质细胞慢性激活与神经回路改变

炎症反应如何工作? 免疫系统

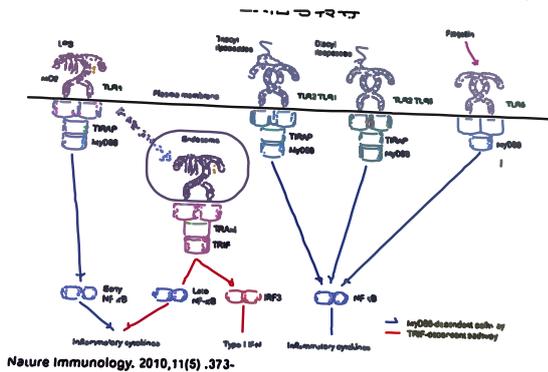


模式识别理论. 来自微生物信号. PAMP
1999 提出. 相对反应中 PRR

危险模式理论.
1994 提出



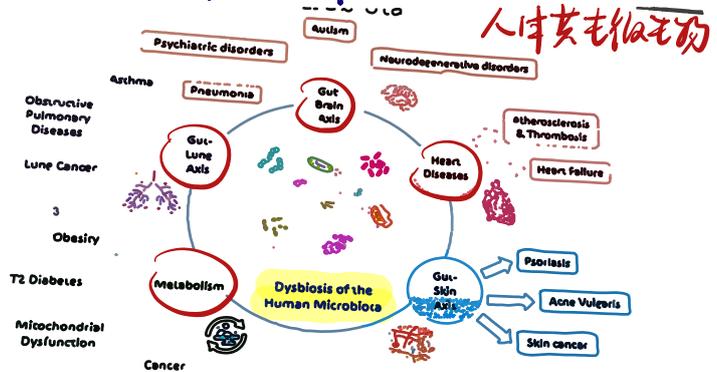
PRRs 是固有免疫细胞用于识别 PAMPs 与 DAMPs 的模式识别受体. 例: Toll 样受体 TLRs



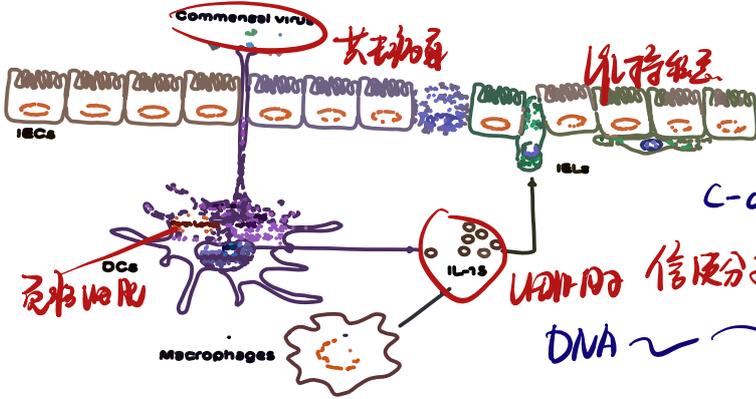
TLR5 缺失会使肠道微生物失调
去监控, 使得致肥胖因子

TLRs 表达对炎症反应密切相关.

肥胖与炎症: 抑制细胞信号可治疗.



共生病毒通过非经典 R2G-I 信号通路 IEL 感染



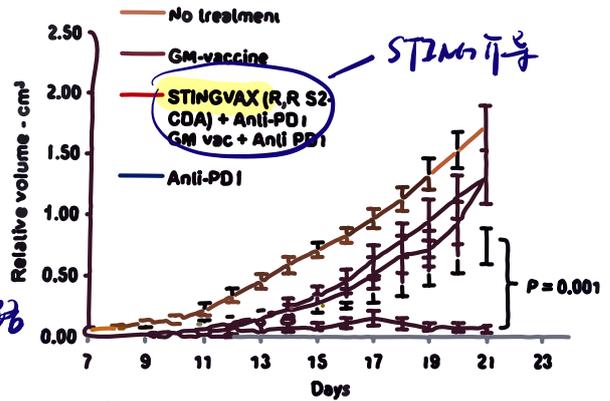
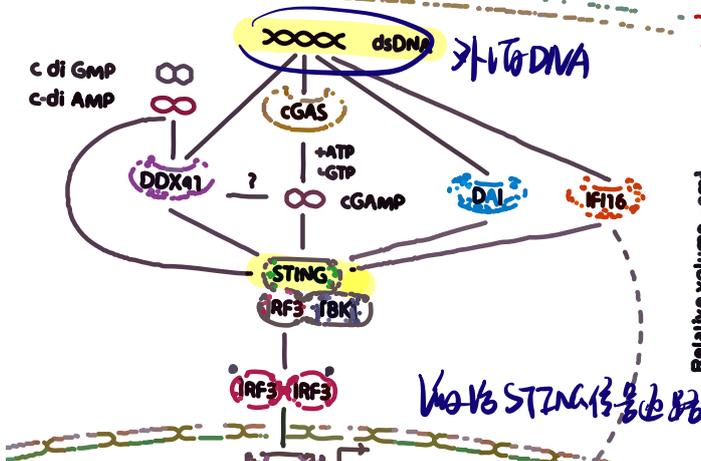
STING Protein

可诱导抗DNA反应, 特异性诱导DNA病毒免疫反应

C-di-GMP 为细菌中普遍存在的第二信使分子, DNA 利用细菌的 C-di-GMP 激活 STING



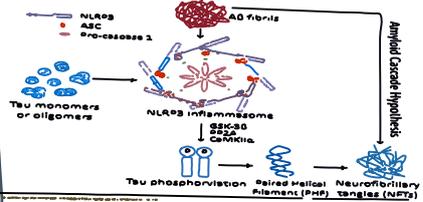
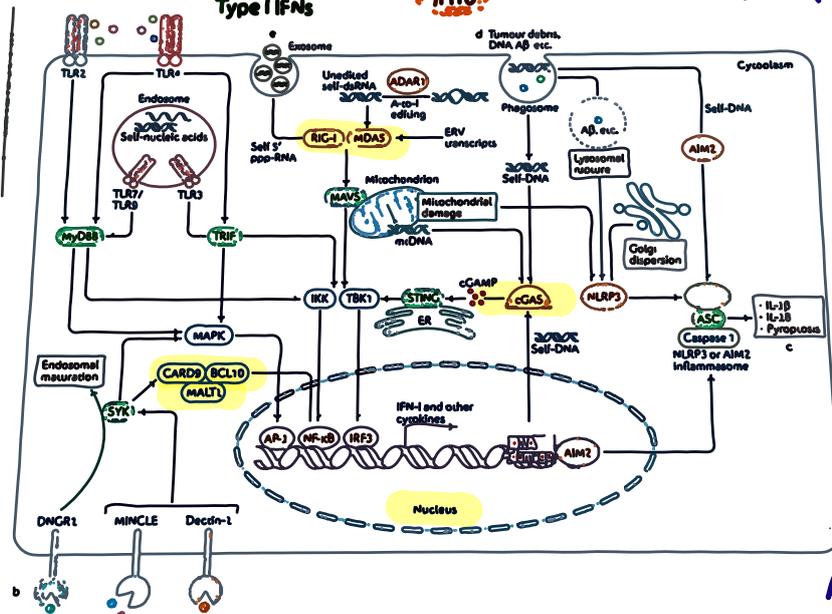
靶向 c-gas - STING 的肿瘤免疫治疗



非遗传性研究 仍然处于落后

非遗传性研究 NLRP3

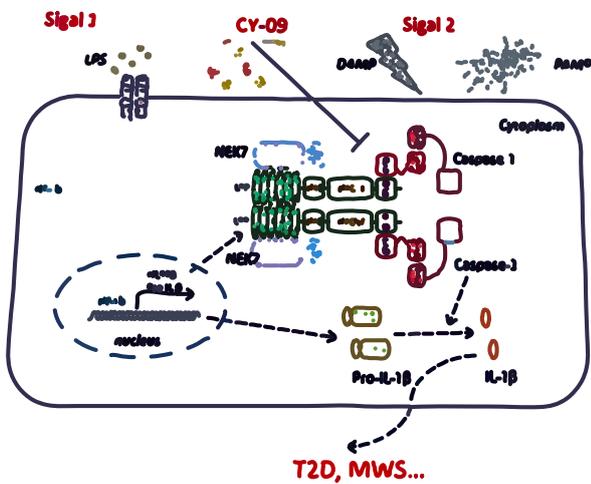
淀粉. 粉尘吸入慢性炎症在导致肺部呼吸不能和肺动脉粥样硬化. AD



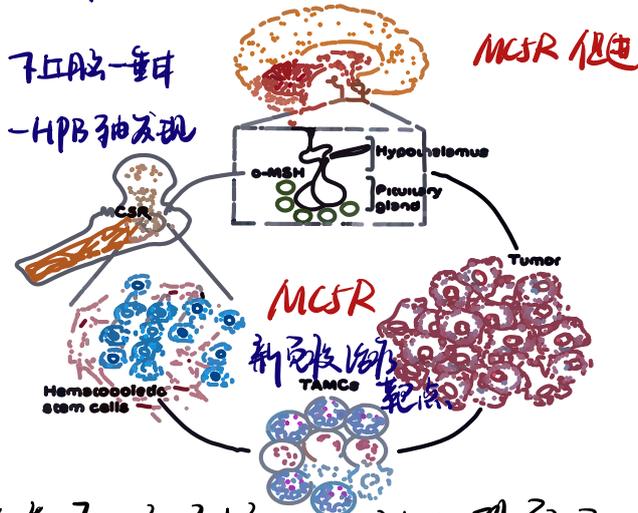
NLRP3 也会参与AD进程过程.

CY-09 直接靶向 NLRP3 抑制剂 炎性小体抑制剂

RRX-001 可直接激活 NLRP3

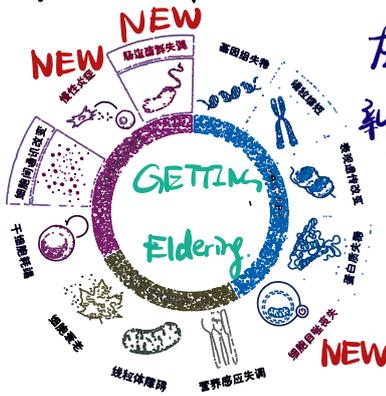


MCSR 或 2 种神经元的促进骨髓造血和肿瘤免疫抑制 Science



免疫治疗 前景广阔 (多种多样)

本节课主要探讨了炎症与炎症性疾病, 这不妨让人想起了施温俞院士之前做过的 线粒体与人类退行性疾病 的报告. 我们给出施温俞院士之前给出的论文, 探讨炎症与人类退行性疾病之间的关系.



左则是 Cell 在 2022 年给出的人衰老的几个生理特征, 其中新加入的特征包括 慢性炎症 等三次指标

Cell
Leading Edge

CellPress
OPEN ACCESS

Review
Hallmarks of neurodegenerative diseases

David M. Wilson III,^{1,12,*} Mark R. Cookson,² Ludo Van Den Bosch,^{3,4} Henrik Zetterberg,^{5,6,7,8,9,10} David M. Holtzman,¹¹ and Ilse Dewachter^{1,12,*}

¹Hasselt University, Biomedical Research Institute, BIOMED, 3500 Hasselt, Belgium
²Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA
³KU Leuven, University of Leuven, Department of Neurosciences, Experimental Neurology and Leuven Brain Institute (LBI), 3000 Leuven, Belgium
⁴VIB, Center for Brain & Disease Research, Laboratory of Neurobiology, 3000 Leuven, Belgium
⁵Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Mölndal, Sweden
⁶Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden
⁷Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK
⁸UK Dementia Research Institute at UCL, London, UK
⁹Hong Kong Center for Neurodegenerative Diseases, Clear Water Bay, Hong Kong, China
¹⁰UW Department of Medicine, School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA
¹¹Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders, Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA
¹²These authors contributed equally
 *Correspondence: david.wilson@uhasselt.be (D.M.W.), ilse.dewachter@uhasselt.be (I.D.)
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>

右侧论文指出, HDD 研究在神经特征, 生物标志物与炎症为 ND 特征的一个主要组成部分 (English: Hallmarks of neurodegenerative diseases)

ND 特征的一个主要组成部分 (English: Hallmarks of neurodegenerative diseases)

生命科学与医学导论

基因(组)编辑与治疗 —— 程恒利教授

Nobel Prize Genome Editing 基因编辑

Walter Isaacson The CODE Breaker

CRISPR-Cas9. A powerful method for specific DNA binding, cut & modifications

Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems
RNA-Targeted Human Genome Engineering via Cas9

Genome-Editing?

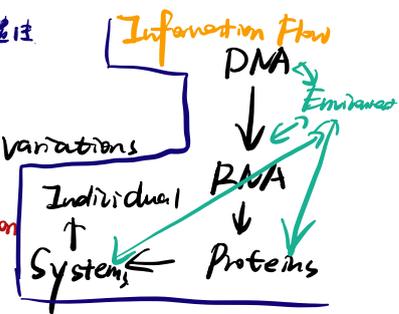
- 2 copies
- 3.1 billion haploid genome
- 20,000 protein-coding genes
- 3-4 million variants each other
- 1.2/1000 different from parents

Gene? basic elements of inheritance

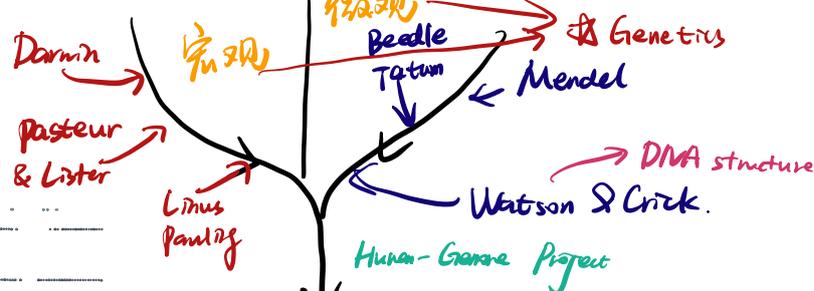
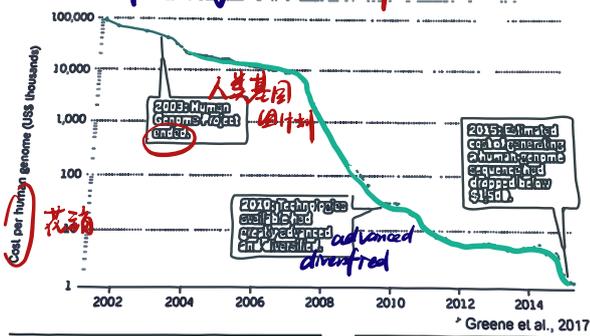
Genetics? Study of genes and gene variations

Genomics? Study of genomes

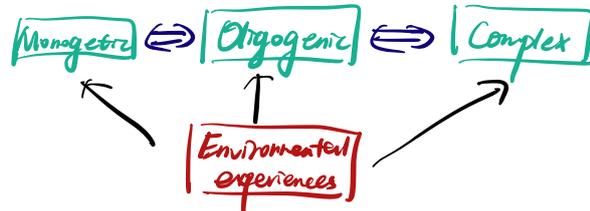
SCIENCE → Human
→ other cells



DNA Sequencing Better Cheaper



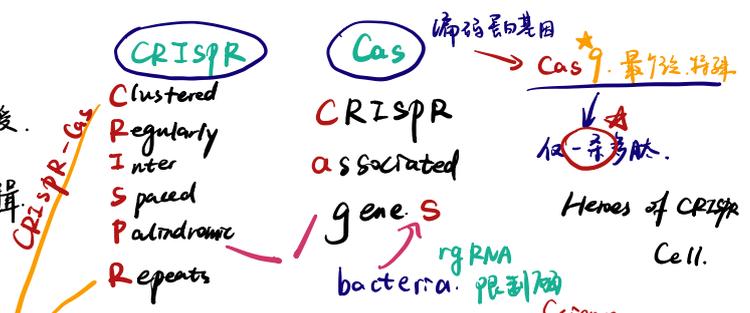
Challenges?



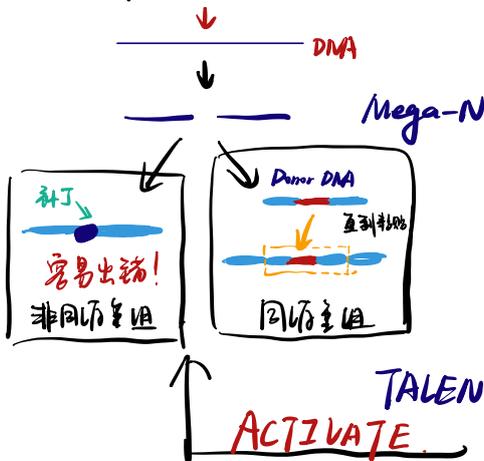
Sickle Cell Disease (镰刀状贫血) Beta-Thalassemia (β地中海贫血) Hemophilia (血友病)

Opportunities • next sequencing • Big data analys. • iPS Cell • Gene Editing

将序列插入基因组 → 交叉合作! 10⁻⁶



DNA断裂本理方式

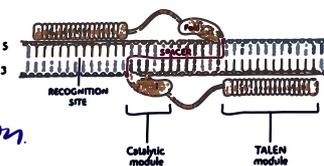


2013年基因编辑方法

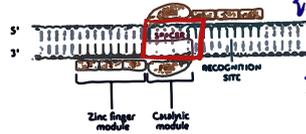
A Homing endonuclease-meganuclease Monomer
Recognition sites: >18 base pair specificity



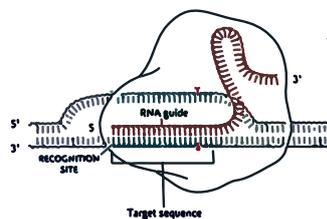
C Transcription activator-like effector nuclease Dimer
Recognition sites: 12-20 base pairs (x2)
Spacer between nuclease binding sites: 12-20 base pairs



B Zinc finger nuclease Dimer
Recognition sites: 9-18 base pairs (x2)
Spacer between nuclease binding sites: 5-7 base pairs



D Cas9-gRNA nuclease Monomer
Recognition sites: 19-22 base pairs



ZFN
识别DNA序列
Zn
与限制酶的融合蛋白

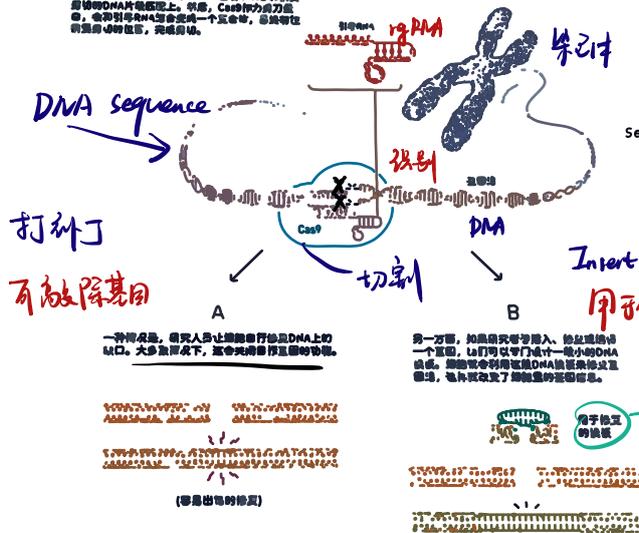
CRISPR-Cas9

CRISPR/Cas9 Introduction

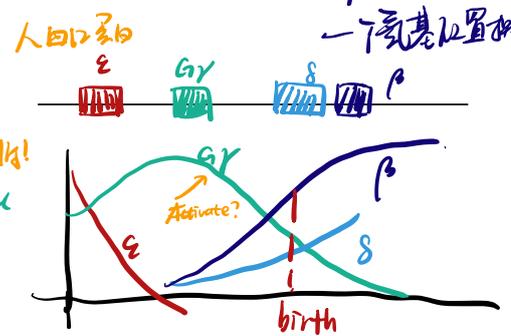
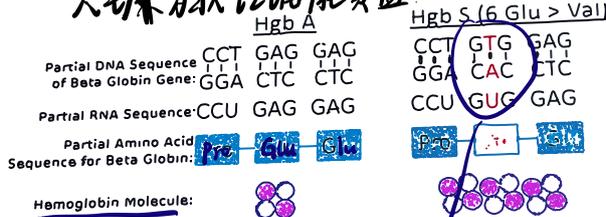
2020 Nobel Prize

CRISPR/Cas9基因剪刀

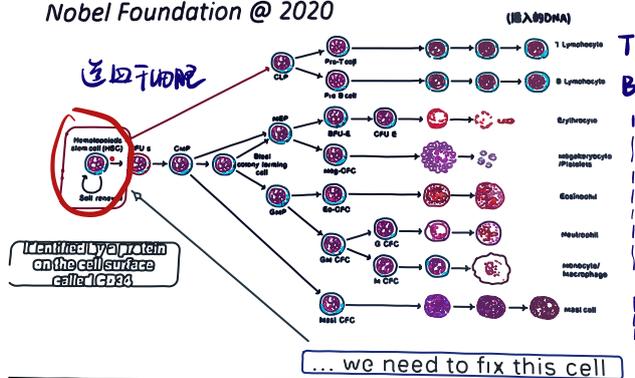
科学家们发现细菌基因组中有一组遗传物质的片段，它们会人工制造一些引导RNA，这些RNA会指导细菌的DNA片段被切割。然后，Cas9作为剪刀，会切割DNA片段，产生一个切口，然后细菌会将新的DNA片段插入，完成修复。



人类镰刀状细胞贫血



Nobel Foundation @ 2020



In vivo Ex vivo CAR-T CAR-NK
贺建奎, Jian-Kui (HK) He
基因编辑婴儿
Jennifer Doudna

CRISPR-Cas9 课自行探索. Cellpress 论文阅读

CellPress

Molecular Cell
Perspective

Expanding the Biologist's Toolkit with CRISPR-Cas9

Samuel H. Sternberg¹ and Jennifer A. Doudna^{1,2,3,4,5,*}

¹Department of Chemistry

²Department of Molecular and Cell Biology

³Innovative Genomics Initiative

⁴Howard Hughes Medical Institute

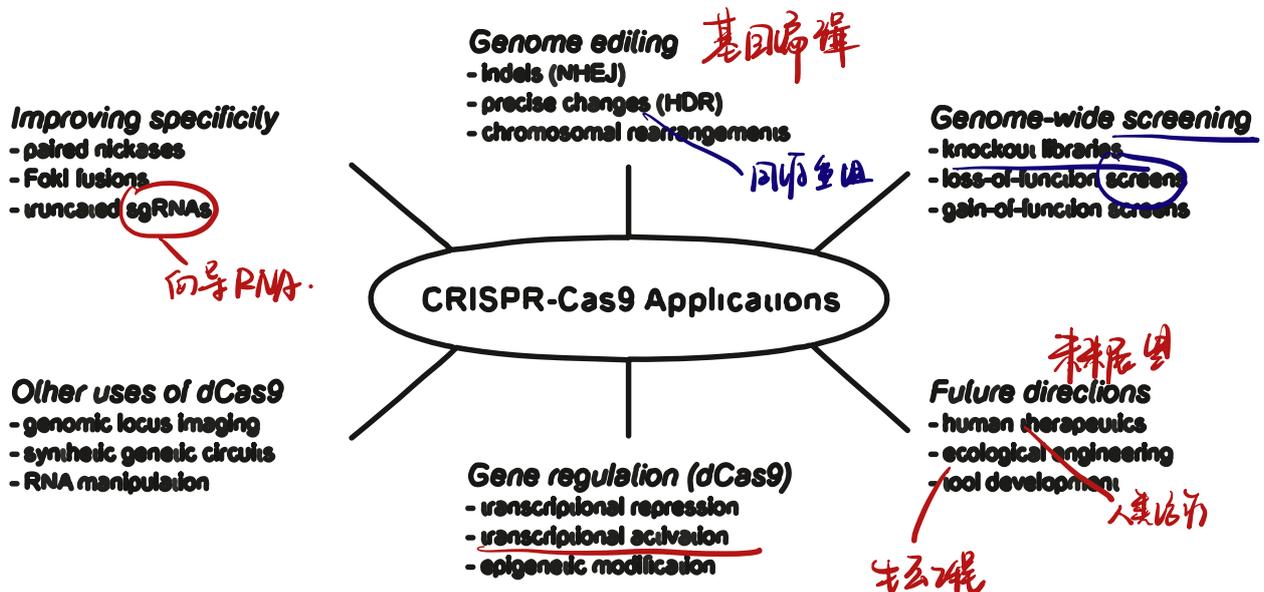
University of California, Berkeley, Berkeley, CA 94720, USA

⁵Physical Biosciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, CA 94720, USA

*Correspondence: doudna@berkeley.edu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.02.032>

Few discoveries transform a discipline overnight, but biologists today can manipulate cells in ways never possible before, thanks to a peculiar form of prokaryotic adaptive immunity mediated by clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR). From elegant studies that deciphered how these immune systems function in bacteria, researchers quickly uncovered the technological potential of Cas9, an RNA-guided DNA cleaving enzyme, for genome engineering. Here we highlight the recent explosion in visionary applications of CRISPR-Cas9 that promises to usher in a new era of biological understanding and control.



生命科学与医学导论.

生命科学的使命——张海明教授.

DNA 双螺旋结构发现.

Cambridge → 圣德酒吧 → Watson, Crick.

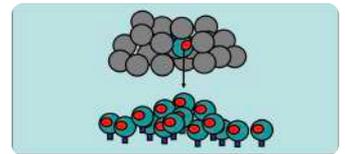
Franklin. DNA 晶体衍射照片“51号”

Pauling DNA 三链结构 (模拟) X Q: 为何不行?

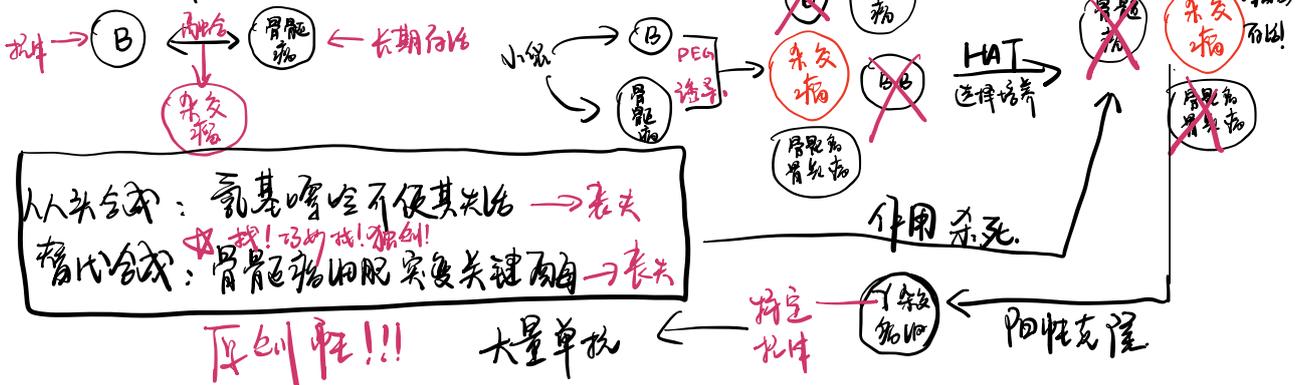
Watson Crick DNA 双链结构 搭建. → Nature 发表.

单克隆抗体制备与反应

Burnet 克隆选择学说. 很多淋巴细胞 $\xrightarrow{\text{抗原}}$ B $\xrightarrow{\text{大量增殖}}$ 产生大量抗体



证明? → 用单个 B 细胞 证明. $\xrightarrow{\text{培养细胞?}}$ Köhler, Milstein.



① 证明 克隆选择学说 ② 巨大医药药物!

基因工程: 抗体基因 $\xrightarrow{\text{反转录}}$ cDNA $\xrightarrow{\text{PCR}}$ VH/VL $\xrightarrow{\text{插入人/鼠骨架}}$ 基因工程抗体 → 治疗

CD3 → 免疫排斥 等... 单抗 + 基因工程.

基因工程诞生.

P. Berg λ-噬菌体与 E. Coli 半乳糖苷酶 插入整合.

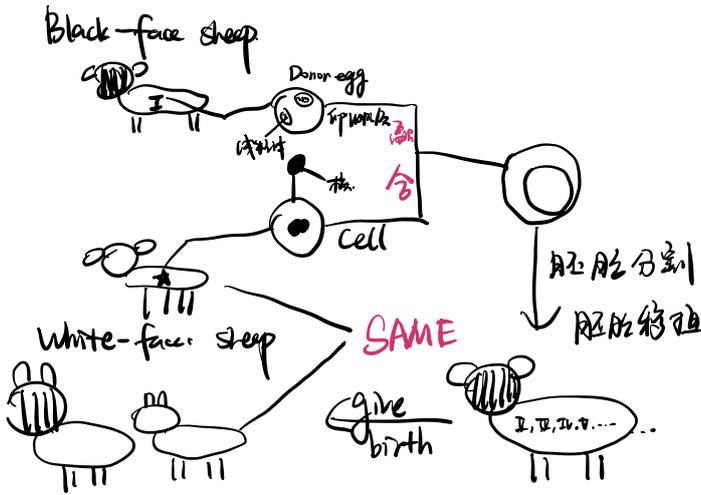
Cohen (Stanford): 质粒 $\xleftrightarrow{\text{复制/开会}}$ Boyer (California) EcoRI 限制酶.

Annie x Robert. 实验. 电脉冲 → 果然成功!

Boyer 合作 Swanson → Genetech Inc. → 1977 在长爪喜鹊卵细胞 1982 豚鼠卵 1985 小鼠卵 1986 干抗子a-2 用于抗体

Mullis PCR. 聚合酶链式反应

克隆羊多莉诞生!



试管婴儿诞生!

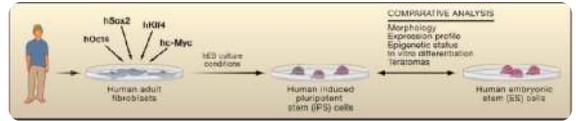
体外受精-胚胎移植技术: Edwards

1. 促排卵
2. 采集卵子
3. 体外受精
4. 培养受精卵
5. 胚胎移植



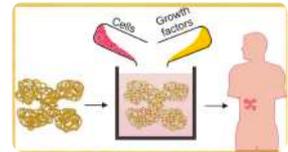
干细胞工程与组织工程. 系到 MIT Harvard

IPCs (iPS) 诱导多能性干细胞.

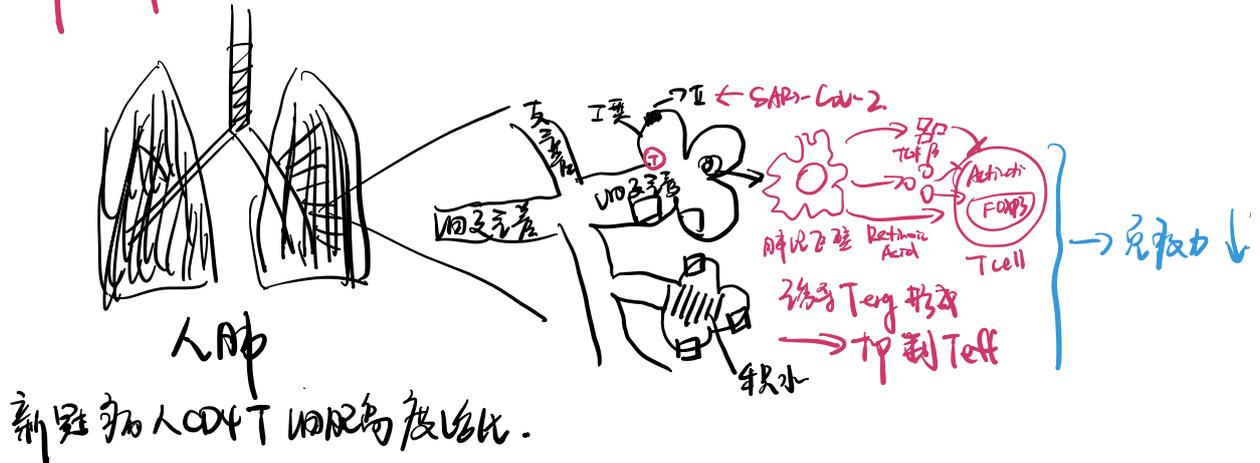


PD-1分子 肿瘤免疫检查点 Hanjo → PD-1抗体

MIT & Harvard 组织工程. Cell + Growth Factors → 成型 → 移植



新冠肺炎免疫药品 (USTC) 极海明反馈!



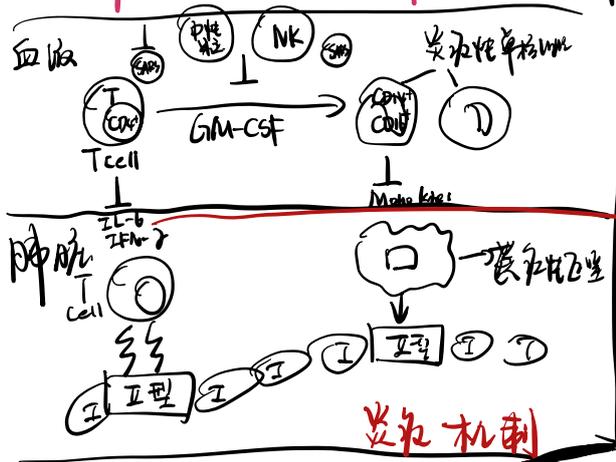
新冠病人CD4+ T细胞高被消耗.

正常 1000 H1N1 感染 20000 SARS-CoV-2 更(性) (L6b状态)

L6b → 耗损 (PD-1) → 不让免疫细胞杀 SARS-CoV-2 感染细胞.

持续L6b → CD4, CD8 ↓ ↓ → 外周血T细胞大量减少.

此外出现 CD4⁺ GM-CSF⁺ 细胞 → 炸 II型肺上皮细胞. ^{单核细胞} ~~白~~ → 肺细胞受损



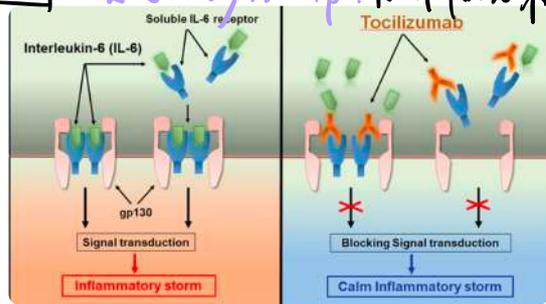
直接阻止IL-6!

可行! ↑ USTC方案
2020 2:25 晚 向武汉 "急救方案"
阻止已经, 抑制炎症!
写入诊疗指南. 脱氧核苷方案.

走向国际. IL-6 托珠单抗疗法.

对于Tocilizumab单克隆抗体疗法的理解 (根据右图)

正常情况下, IL-6与Soluble IL-6 receptor结合, 与gp130跨膜蛋白发生作用, 造成信号传导, 最终造成



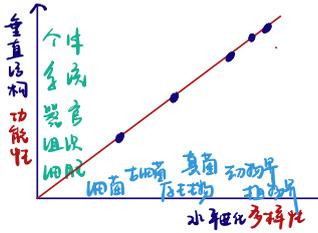
细胞因子风暴; Tocilizumab单克隆抗体可以与IL-6竞争性结合Soluble IL-6 receptor, 抑制IL-6与Soluble IL-6 receptor的结合, 最终导致信号无法传导, 抑制细胞因子风暴的形成。

生命科学与医学导论

基因组时代的生物进化论 —— 沈星教授

进化

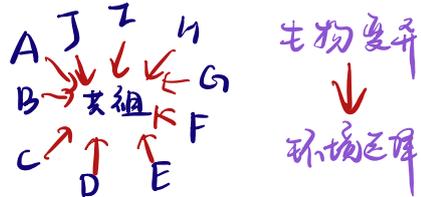
达尔文进化论 达尔文 博物学家、历史学家、实践者 (曾为基督徒)



物种变, 渐变 变异 突变

自然选择 适者生存

资源有限 可遗传 生存竞争



生物变异

环境选择

达尔文 vs 拉马克

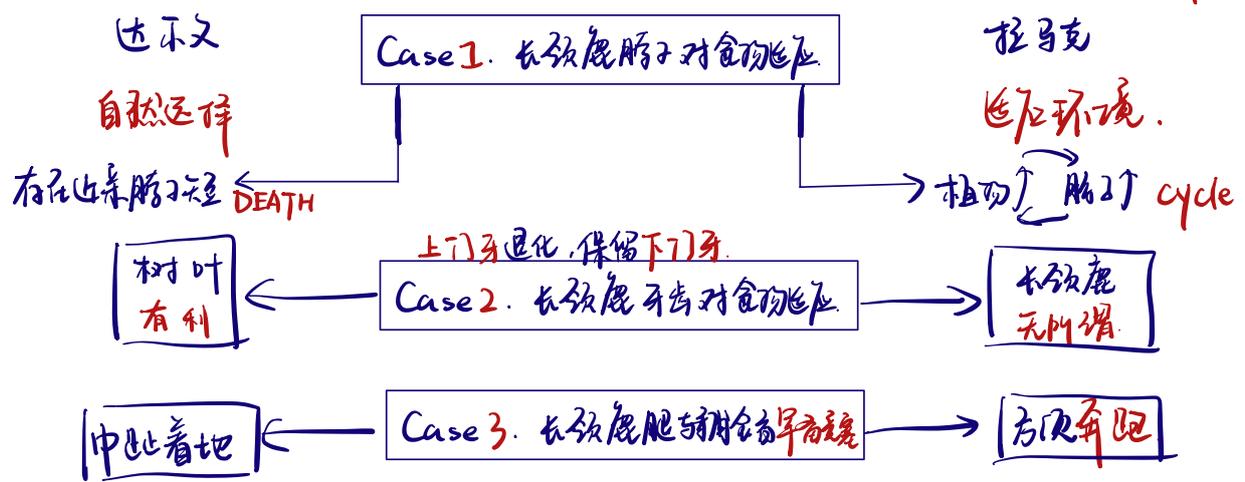
达尔文

应对双选 接受

拉马克

- 进化在先, 变异在后
- 环境直接影响 用进废退
- 获得性遗传

→ 获得性遗传 是是非非
Support 米丘林 用环境驯化, 动摇遗传性
Object 魏斯曼 22代切断实验 曲线?



综合进化论 种群是生物进化的基本单位; 生殖隔离 基因重组 与自然选择

QUESTION I

古生物学研究: 进化非习速

分子生物学

QUESTION II 基因表达调控相关

"渐变" - "轻云" 假说

发育生物学 研究 基因家族 发现有飞跃

→ 生物大爆炸假说

突变 Pax6 移动眼睛位置
突变 Hox 中节发育异常 → 飞翼 来源于 调控基因组之突变

解释: 生物进化中的“飞跃”来自于 单个调控基因的突变

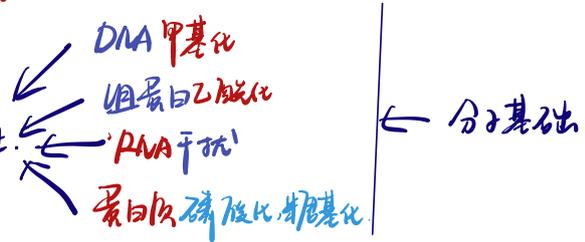
生物发育基因时空调控是贯穿网络过程。调控基因 → 秀丽线虫。

2013 Science. DNA 以来第二套遗传信息系统。

拉马克主义复活。

表观遗传。不仅是DNA序列的可遗传特征。

获得性遗传的遗传平台。



Nature 2004. 既有行为的表现遗传编码。

上海植物所。

逆境生物学。生命在逆境下的适应过程与分子机理

中科院植物逆境生物学研究中心
→ 加百叶?!

Cell 2021. 生物进化时现在细胞膜进化。细胞膜生物分子糖链RNA 被发现

环境对生理诱导作用

• 人乳糖酶基因扩增 黑猩猩 17 人类不同种群 2-157

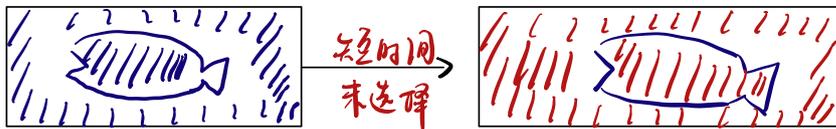
• 乳糖母基因幼年“用进废退”



• 人乳糖酶基因开与关 长期喝牛乳可以改善乳糖不耐受症状。

生物应对环境 主动进化。

• 牙鲆拟态主动适应环境。环境视觉刺激。——牙鲆保护色变化



并无自然选择
并无繁殖过假

Classical

• 桦尺蠖 对环境适应是表观遗传而非基因突变。

• 猪笼草结构对环境新适应 引导其更以叶片结构

$$P = G + E + GE = \text{非可塑型} + \text{表型可塑型}$$

表型 基因型 环境 基因型与环境互作 可遗传 非可遗传

自然选择理论程如泰山。 • 基因组支持达尔文进化论

• 同义突变用于“维稳”。 $3 \times \frac{\text{非同义突变}}{\text{同义突变}} = \frac{1}{3}$ 维稳!

2022 Nature 突变非随机，而且具有明显区域特异性。

21世纪生物进化论。 系谱进化 & 破进化

破进化：信息内通方面进化，自然选择 智者生存。

遗传信息系统 \longleftrightarrow 心理信息系统 \longleftrightarrow 文化信息系统

所有生物共有

从脑神经布

人，部分灵长类

破进化机制

突变-选择 生殖重组 基因扩容 基因-心理翻译 基因-文化进化

突变 线粒体基因组 扩增 个体环境 先有环境转移产物

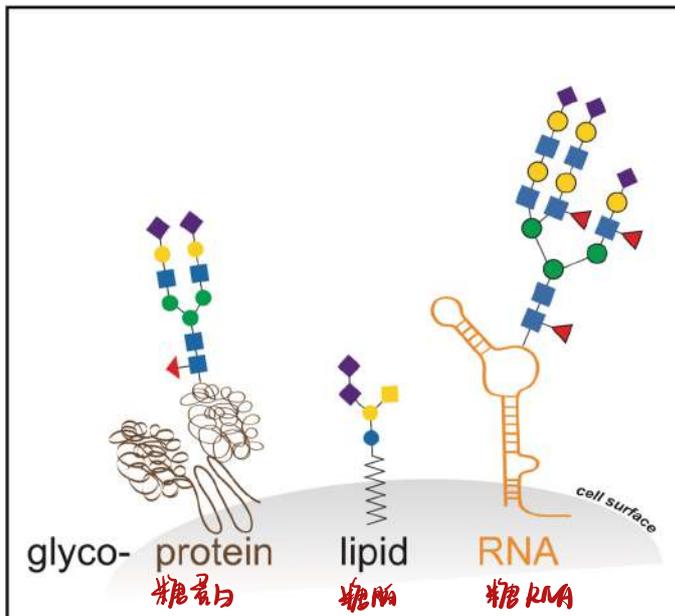
论文研究，GlycoRNA 被首次发现的 Cell 论文。

Cell

Article

Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells

Graphical abstract



Authors

Ryan A. Flynn, Kayvon Pedram, Stacy A. Malaker, ..., Peter W. Villalta, Jan E. Carette, Carolyn R. Bertozzi

Correspondence

ryan.flynn@childrens.harvard.edu (R.A.F.), bertozzi@stanford.edu (C.R.B.)

In brief

Identification of stable mammalian RNAs decorated with glycan structures opens up a new dimension for regulatory control of RNA localization and function by post-transcriptional modification.

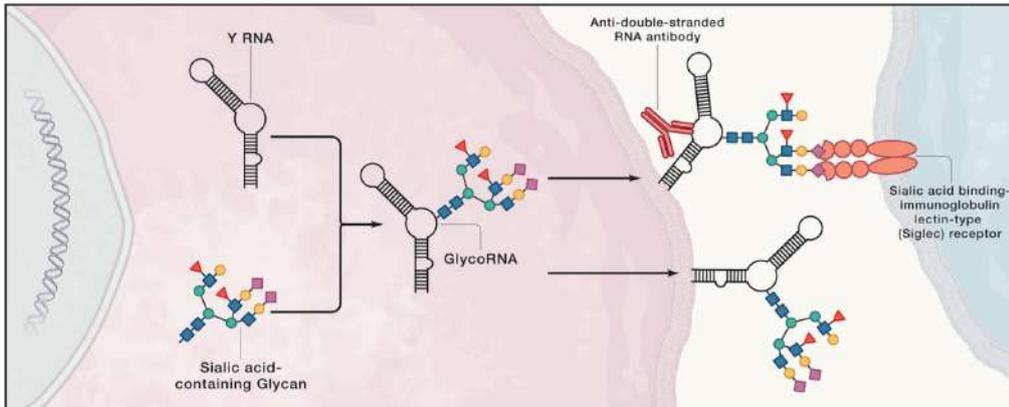


Figure 1. A new biopolymer, glycoRNA, is described in Flynn et al.
 The solid foundation demonstrating its presence on cell surfaces to affect molecular recognition will enable investigations to answer the next set of questions. What is the precise structure, how are they synthesized, and what is their biological function?

In the issue in Cell,
 Flynn et al., link
 glycol- and RNA
 biology with the
 discovery of a new
 biopolymer, glycoRNA, a

class of RNAs that are

glycosylated with sialic acids and fucose.

glycoRNA 在细胞表面的表达表明它可能在信号传导中起作用。人们一直认为，唾液酸的所有细胞表面相互作用结合免疫球蛋白凝集素型受体家族是由于其结合糖脂或糖蛋白。硅糖蛋白是人类最大的涎苷结合蛋白家族，它们在多种疾病中发挥重要作用，从癌症到自身免疫性疾病再到宿主-病原体相互作用。Flynn 等人表明，Siglec 家族的两个成员与对 RNase 处理敏感的细胞表面相互作用，表明 glyco RNA 介导了这些相互作用。




Previews
A glimpse at the glycoRNA world

Matthew D. Disney^{1,*}
¹The Scripps Research Institute, Department of Chemistry, Jupiter, FL 33458, USA
 *Correspondence: disney@scripps.edu
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.025>

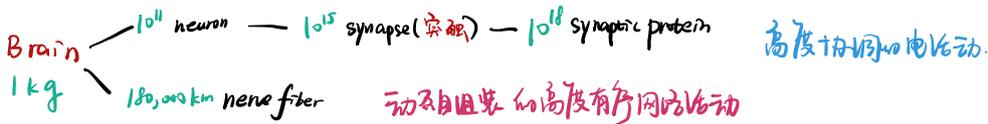
In the past several decades, there has been an increased appreciation of RNA modifications and their biological functions. In this issue of *Cell*, Flynn et al. describe the discovery of glycoRNAs present on the surface of cells. Like proteins and lipids, conserved non-coding RNAs are functionalized with carbohydrates.

上述文章是 Cell 的 Preview，展示了 glycoRNA 大有可为的研究方向。

生命科学与医学导论

给我来：从光子感知到修复失明 —— 薛天教授

• Neuroscience. "The potential payoff from neuroscience is incalculable." final from here.



Ancient believes

孟子 "心之官则思"

Goldgr's Method of Staining

Camillo Golgi (K₂Cr₂O₇ + AgNO₃ dyed)

Anatomy

Hemphilus

Galen

study the brain

the cerebellum controls the muscles

dying: - only random subset of cells are stained

- Once staining occurs, the entire cells filled

→ neutral staining

Leonardo da Vinci

Study of Brain Philosophy.

Santiago Ramon y Cajal Double impregnation (=双浸渍) Neuron Doctrine

网络相通

传递信息

Reticular theory



Cell theory

细胞组成

分离, 未直接导电

Neutral Electrical Activity.

Optogenetics (精确控制大脑)

Observation disturbing

薄类蛋白 → 动作电位

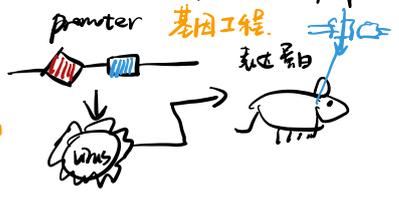
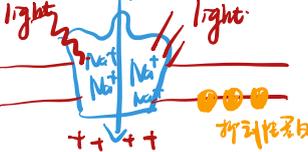
最大程度感知能力? 为感知

• Let there be light

Living organism : organized unit respond to stimuli



发出电脉冲活动与膜上离子流 → 电位变化 (用数学方程解释)

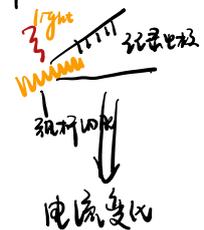
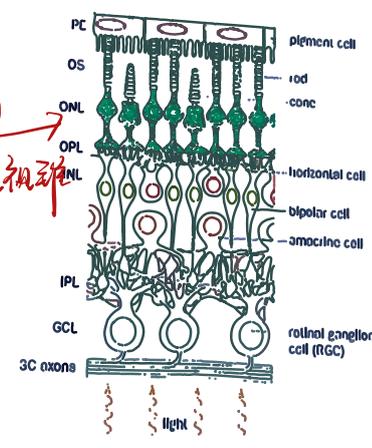
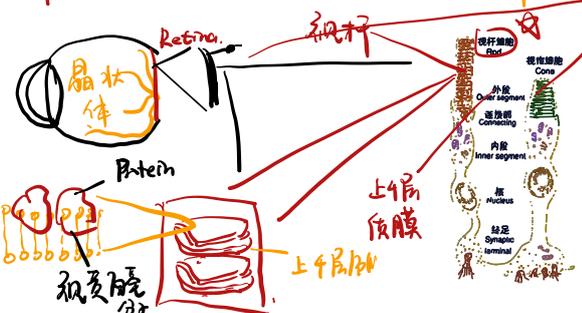


可见光 → 人可用

Issac Newton. Thomas Young Max Plank Einstein $E = \frac{hc}{\lambda}$ 光子 = 量子性.

"视觉神经系统" —— 感光物理基础.

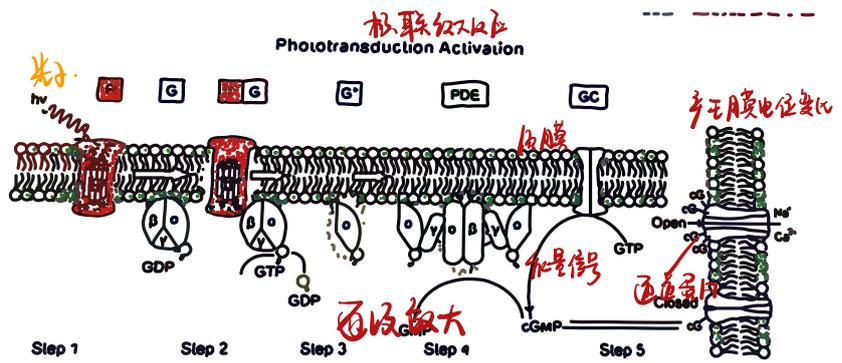
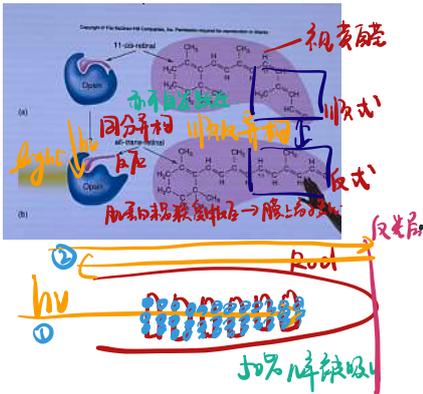
• 单光子感知. 眼球 —— 光感受器 (可感知单光子)



研究方法

分子热力学可吸收

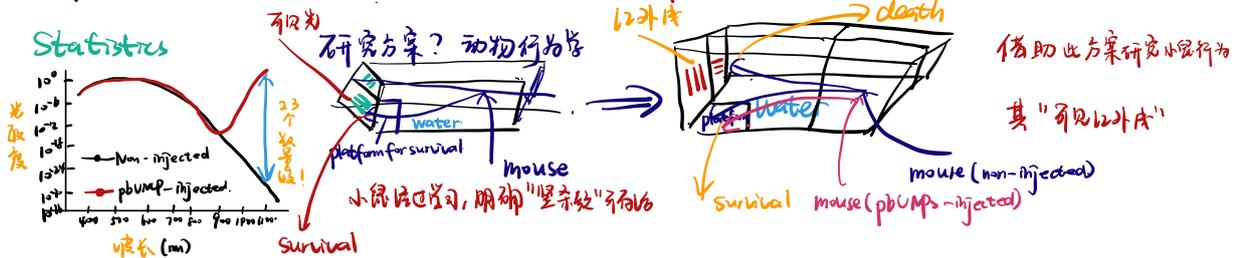
Rod 产生反应!



- See the invisible 红外视觉 为什么大部分生物看不见红外线? 吸收异构能差需要. 光化学反应产生 380~760nm 波长为, 紫外光, 红外线不可见. $E = \frac{hc}{\lambda}$ 入 $\uparrow E \downarrow$ 红外线 E 比 能量必须且迅速
- 为什么看不见紫外线? 紫外线照射使蛋白质变性. 大量吸收紫外线 \rightarrow 看不见入眼 \rightarrow 信噪比过低
- 摘除晶状体的紫外线和大幅度提高. 莫奈 \rightarrow 睡莲 \rightarrow 画面变化

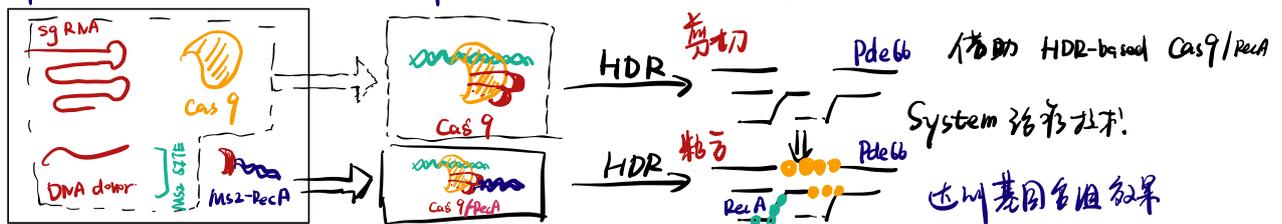
裸眼红外. 上转比内米材料 \rightarrow 红外线即可见 \rightarrow 小鼠注射

Experiment 将感光细胞语言的上转比内米颗粒 (pbUCMPs) 注入小鼠 可见光

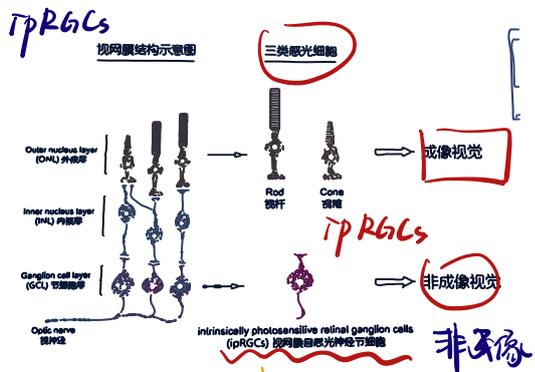


- 基因编辑技术证明. 基因 干细胞 阻止进化. 视网膜已经饱和 不可逆! 干细胞 切割材料 破坏易修复难!
- CRISPR/CAS-9 技术. 定点基因编辑. 特点: HDR修复 (同源重组)

Experiment. 在停止分裂的视网膜细胞中实现 HDR 修复视网膜色盲受体 pp 致病基因 Pde6b

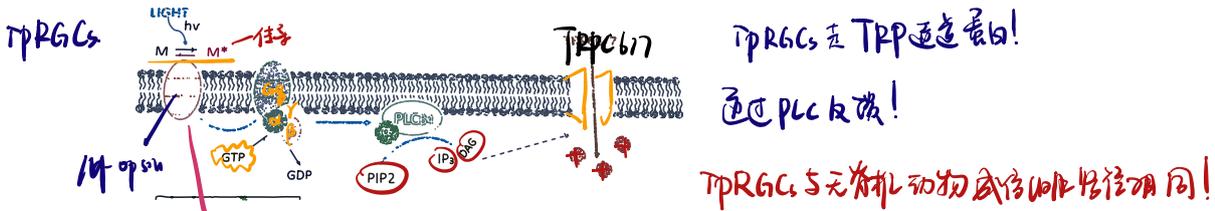


意识与无意识视觉



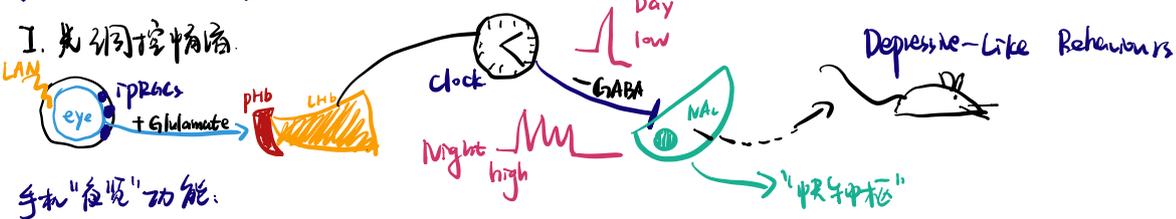
Vertebrate 成像视觉 $hv \rightarrow C\text{-opsin} \rightarrow G_t \rightarrow PDE \rightarrow cGMP \rightarrow cGMP \text{ close} \rightarrow \text{membrane potential}$.

Invertebrate 成像视觉 $hv \rightarrow r\text{-opsin} \rightarrow G_q \rightarrow PLC \rightarrow DAG \uparrow \rightarrow TRP \text{ open} \rightarrow \text{membrane potential}$.



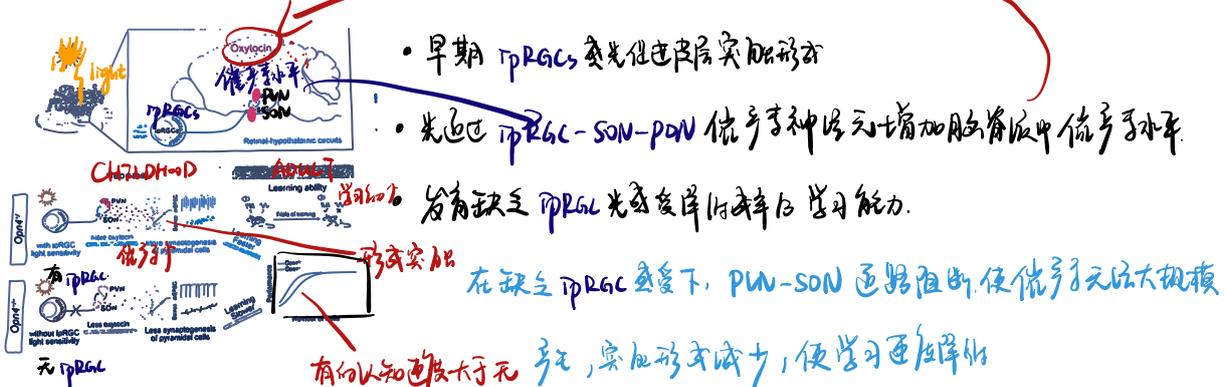
ipRGCs \rightarrow Melanopsin 感光蛋白 (OPN4) 昼夜节律光调节, 瞳孔对光反射, 光调控情绪.....

I. 光调控情绪

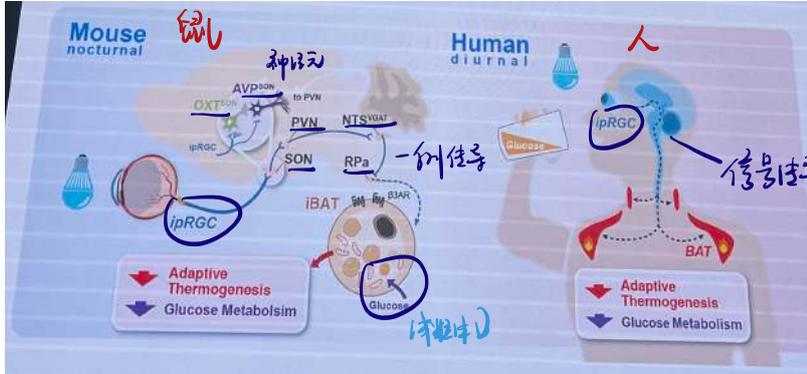


ipRGCs 对较长波长的光更为敏感, 夜晚环境增加较长波光, 进而情绪低落

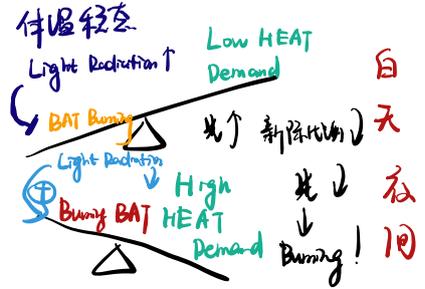
II. 光与脑发育



III. 光与血糖代谢 光会抑制血糖代谢



为什么光会抑制血糖代谢?

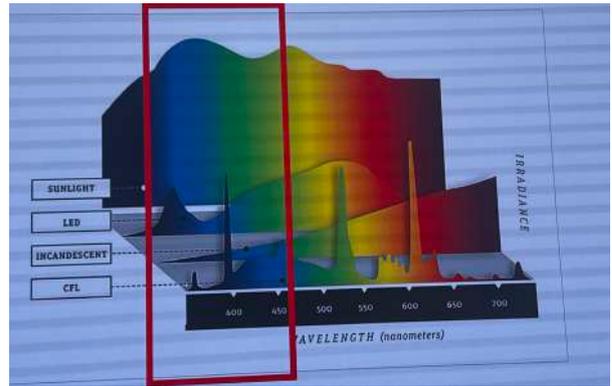


进而, 得到关于冷暖的启示: (自行到图)



ipRGCs 对蓝光敏感明显, 危害?

在自然光条件下, 各种颜色是均衡分布的, 不会在蓝光位置形成波峰, 这就导致ipRGCs激活程度正常, 不会导致异常情况, 但是, 由于LED等现代人造灯光等的特殊性, 其用RGB (红绿蓝) 三原色达到创造多种色光的效果, 这样会导致蓝光出现波峰, 引起ipRGCs的突出反映, 可能导致心情低落、新陈代谢慢、肥胖、II型糖尿病、高血糖等等代谢性疾病。



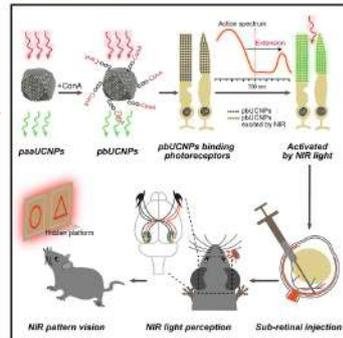
文献回顾: 即课上所述 pbUCNPs 的实验。

pbUCNPs 特性: 可将若干红外光子转换为可见光子! 电信号可经过小鼠作出反应。为了验证小鼠是否确实看见红外光。

- ① 瞳孔收缩实验
- ② 小鼠脱盲实验
- ③ 小鼠行为学实验

Cell Article Mammalian Near-Infrared Image Vision through Injectable and Self-Powered Retinal Nanoantennae

Graphical Abstract



Authors

Yuqian Ma, Jin Bao, Yuanwei Zhang, ..., Yang Zhao, Gang Han, Tian Xue

Correspondence

baojin@ustc.edu.cn (J.B.), gang.han@umassmed.edu (G.H.), xuetian@ustc.edu.cn (T.X.)

In Brief

Injectable photoreceptor-binding nanoparticles with the ability to convert photons from low-energy to high-energy forms allow mice to develop infrared vision without compromising their normal vision and associated behavioral responses.

生命科学与医学导论

免疫力与免疫治疗 —— 田志刚院士

免疫学? 免疫力?



规律描述: 1. 免疫功能 "健康" 疾病 2. "去而不死" 免疫功能 3. 生物学年龄 (免疫学年龄) 4. 免疫 → 源头

生死存亡: 母胎界面: 免疫而授 (无排斥) → 生 (因此胎儿无免疫排斥)

幼年: 母体环境蛋白 出生后自身尚未建立 → 孕晚期 (出生 67A)

新液? 虚胖? → 免疫力 (适当发育有利于免疫功能)

衰老: 免疫力 (动脉粥样硬化) 免疫系统清除异物堆积

骨质疏松? (免疫失衡) AD? → 淀粉样蛋白 蓄积 为器官衰竭 — 整体免疫缺陷

所有疾病起源于免疫系统失常 ← 万物皆因免疫力 ← 衰老 — 亚健康时期

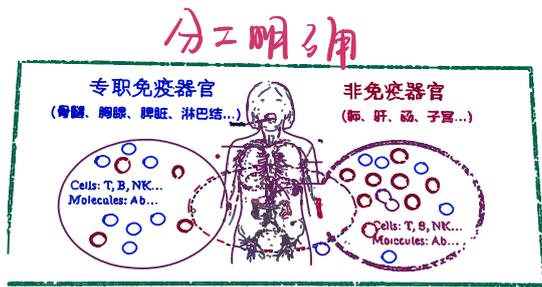


肿瘤免疫计分: (血液 + 肿瘤组织预后) → 免疫力体检

先知先觉? 外: 10^{17} 抗原 内: 10^7 细胞/天/s

(T) $\times 10^{15}$ (B) $\times 10^{12}$ $\approx 10^9$

外在表现 } 免疫防御 → 排外
内在指标 } 免疫监视 → 除异
 } 免疫自稳 → 维稳



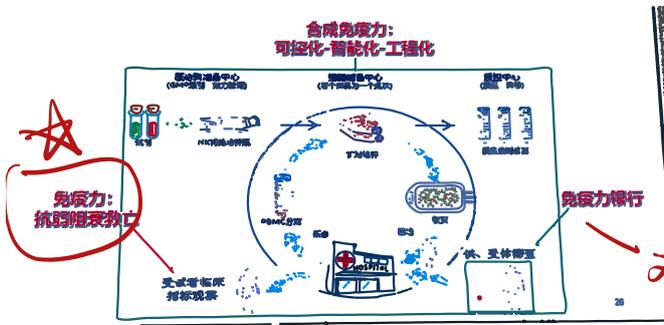
分子 → 细胞 → 器官 → 整体 动态

细胞自杀? → DEATH

免疫力低下? 例: SARS-CoV-2 为对象 多层次 多角度

合成免疫技术: 重塑免疫力 纠错失衡 再造系统
 3R 原则: Remoralization Redirection Reconstitution

自行制作?



合成免疫力 → 自动化工厂
 ↓
 归/纳/智能控制

不同细胞因子 生物工程 医学经济

治疗性疫苗?

免疫预防: 疫苗 Vaccine. 预防性疫苗 拯救生命.

部分增强免疫力 → 肿瘤疫苗.

巴斯德研究所
 灭活疫苗

霍乱 → 鸡的关联研究 (天然条件下灭活). AD疫苗 → 已批准

免疫检测: Rosalyn Yalow. 创立放射免疫检测法. Nobel Prize. 放射性同位素示踪法
 血常规

白细胞计数? 中性粒细胞? 嗜碱性粒细胞? 淋巴白细胞? 免疫球蛋白?

肿瘤标志物: AFP, CA19-9, CA15-3, CA125, CEA, PFR... 均为抗原对应抗体

免疫治疗: 免疫编辑 识别 → 抗原 → 清除 → 肿瘤. 抗体开创药 PD1抗体 → 清除肿瘤转移癌细胞 (to be continued)

2011. Nobel Prize: 发现 T 细胞以及抗原呈递细胞. 2018. 逆转 T 细胞功能耗竭 免疫治疗 → 首选治疗.

单用/联用 (口服/静脉/皮下) 细胞, 抗体, 小分子药物?

免疫药物. 首倡者: 血清疗法治疗白喉. 白喉毒素刺伤 → 血清注射. (COVID-19)

免疫药物: 免疫药物格局 CAR-T, CAR-NK, 单抗, 细胞, 小分子

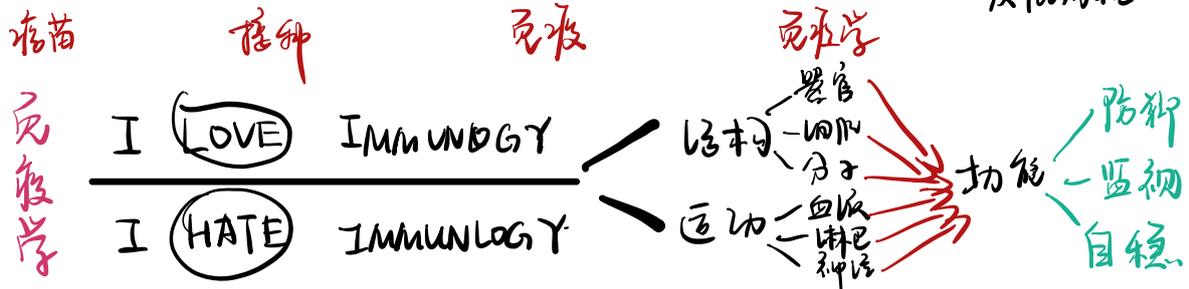
细胞药物 (cell) → 基因编辑 → (cell) → 作用 → 抗体

免疫保健: 熬夜, 烟酒, 肥胖, 压力: 免疫四大杀手. 环境污染 + 乱吃保健品 → 可杀免疫力.

免疫力表现: 不可抗拒, 可以延缓: NK Cell.



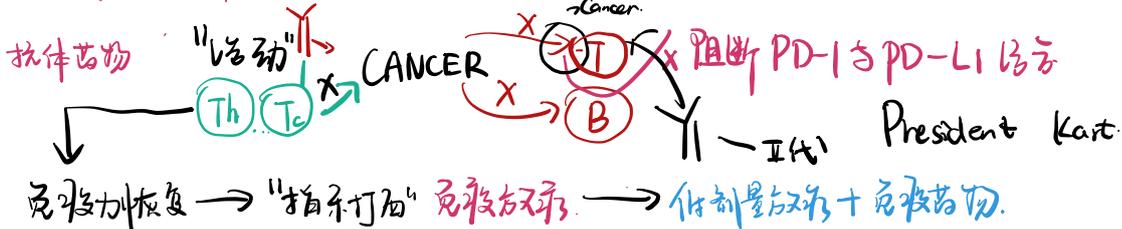
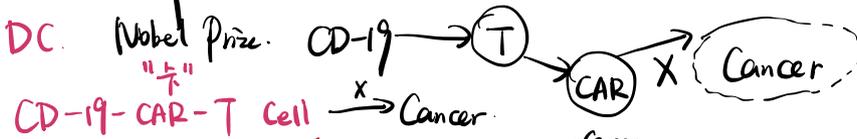
Vaccine → Vaccination → Immunization → Immunology — 发展历程



免疫治疗的创造奇迹

Coley 毒素. 骨痛手术 → 细菌感染 → 发烧 → 肿瘤坏死! → 免疫系统

→ 培养 (治疗) X 耐药出现 → 通识记 → 免疫治疗!



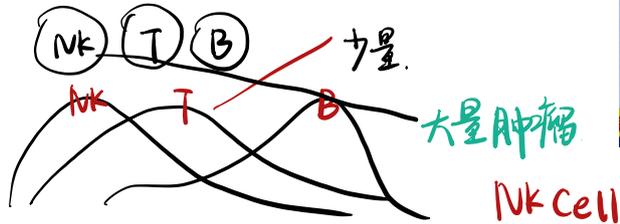
United States 癌症登月计划. NCI/NIH

人为操控? 工程化 "自然杀伤细胞"

NK Cell 半隆江山.

USTC

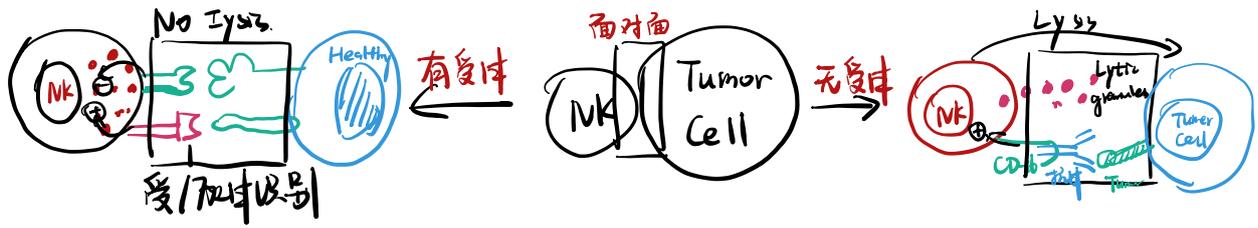
Natural killer → Cancer



NK 路径.

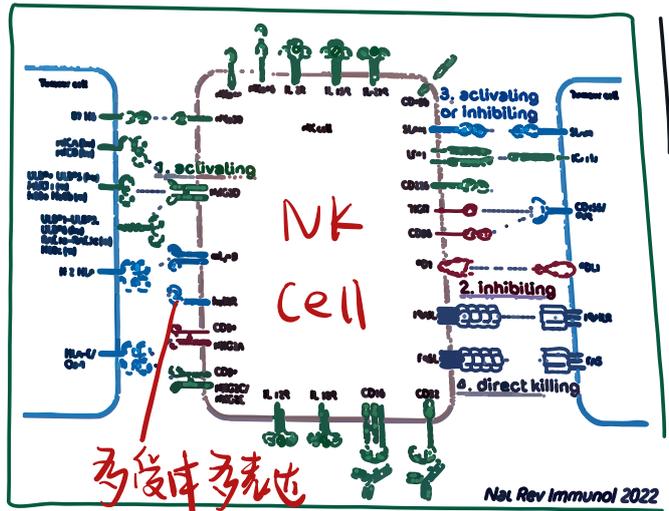
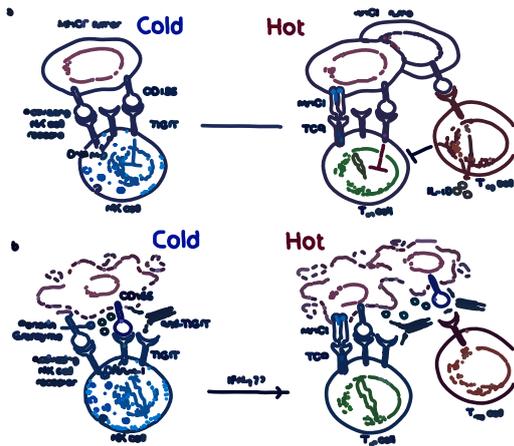
TIGIT 抗体 逆转 NK 耗竭 → 恢复抗肿瘤功能 检查点抑制.





NK细胞免疫检查点 (IO) 发现.

And Stojanovic and Adzhidze Car-ranks



为受体为表也

Nat Rev Immunol 2022

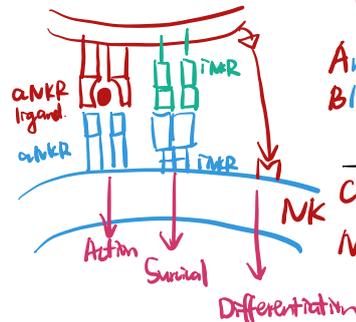
NK Cell 为何可以抗肿瘤.

NK 生长三信号学说.

构建 ABC-NKer[®]

NK 细胞受体作为感应器!

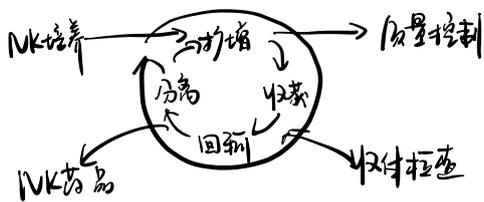
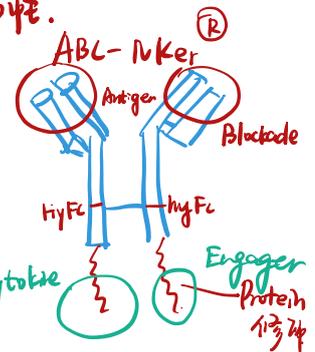
NK 细胞受体构建 → ABCDE-NK[®] 生产线: 最高产量 + 最智能的 NK 细胞药物.



NK 受体丰富性.

Antigen-targeting
Blockade of check₂

构建
Cytokine stimulator
NK cell engager

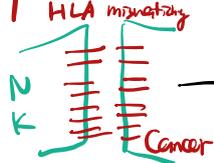


NK 挑战: CAR-T 自体 "一对一"

CAR-NK 批量 "一对多"

最具潜力 (CAR-T) PD19 → Nobel

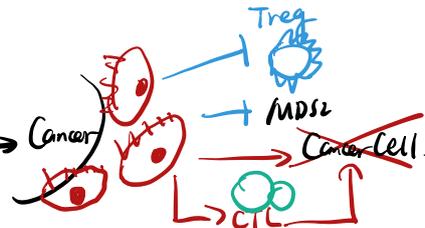
SynNK 合成 NK 细胞 集成电路观点. 抑制, 为功能增益, 工程化.



Parameter Array



导致 Cancer



最后简单地谈一下我对这节课的两个主题《免疫力与免疫治疗》《免疫治疗创造奇迹》的自己的看法。首先，田志刚院士谈了免疫力，用科普的形式，揭示了免疫力是什么？免疫力在人一生中的作用是什么？免疫力有多重要？如何提高我们的免疫力？这些问题的答案。他从免疫系统的结构出发，最终介绍了免疫学的相关应用。其中不乏“合成免疫学”“细胞药物”等一些前沿知识。

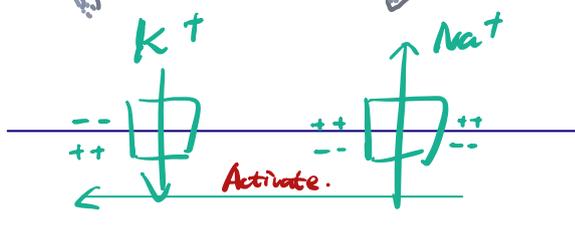
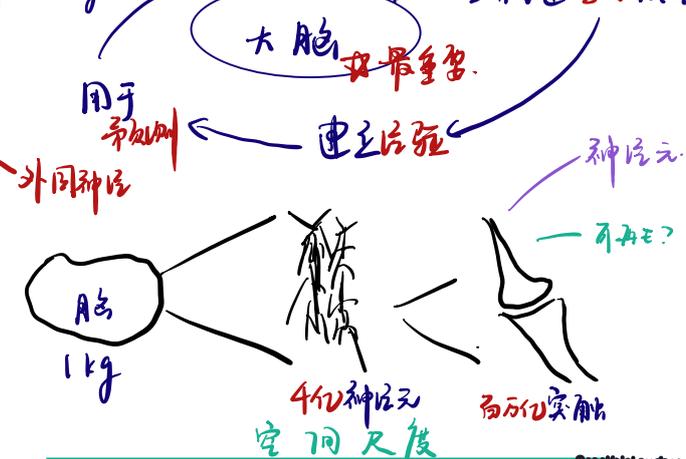
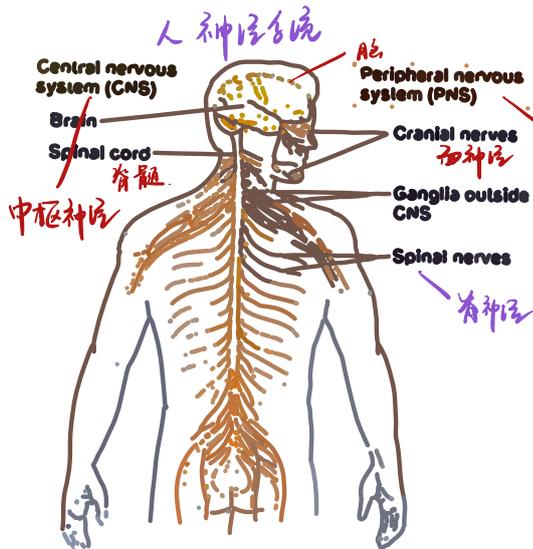
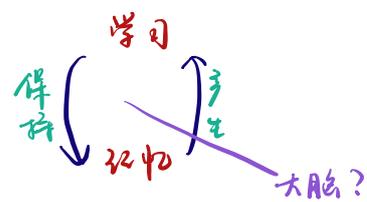
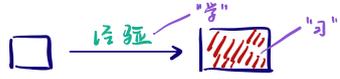
课程的第二个方面，田志刚院士介绍了免疫治疗的领域，首先回顾了免疫治疗的历史。分别介绍了Coley毒素，DC细胞，CD-19-CAR-T细胞等等重大研究成果，介绍了PD-1、PD-L1在肿瘤治疗的关键作用，最后介绍了他所带领的团队目前对NK细胞的研究工作，介绍了NK细胞的基本结构，信息传递方式，并与其与T细胞进行比较，介绍了NK细胞活化的三信号学说，介绍了ABCDE-NK技术和SynNK技术，展示了NK细胞研究领域有助于免疫治疗的光明前景。

这就引起了一个疑问：为什么NK细胞处理某些问题比T细胞更加具有潜力？如何将NK细胞广泛运用于免疫治疗？这需要在今后的学习中再去思考。

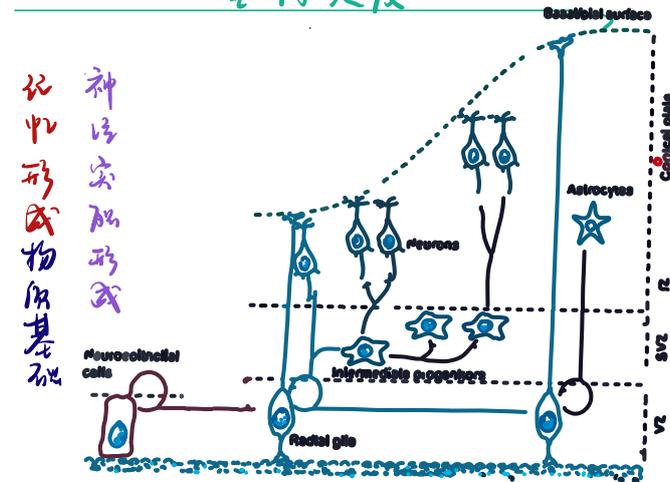
生命科学与医学导论

大脑学习记忆的形成与消失 —— 申舟教授、长江学者

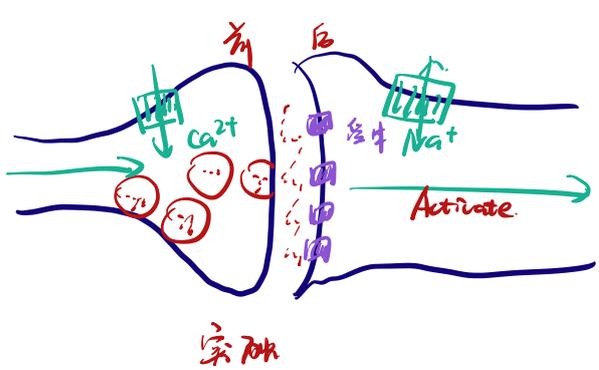
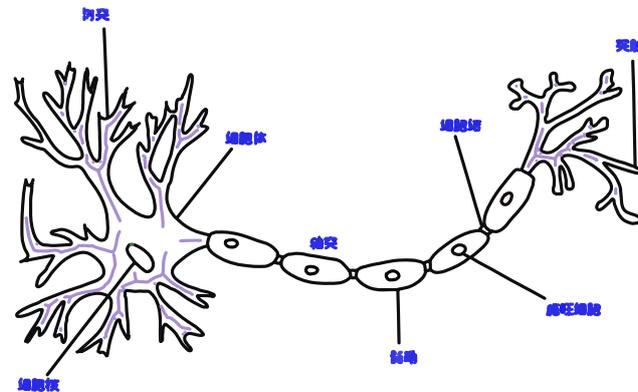
学习: 由经验产生的行为适应性变化。



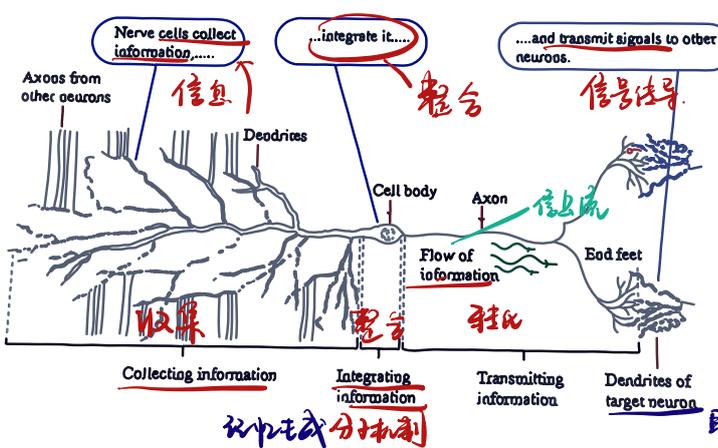
神经元电信号传导



记忆形成物质基础



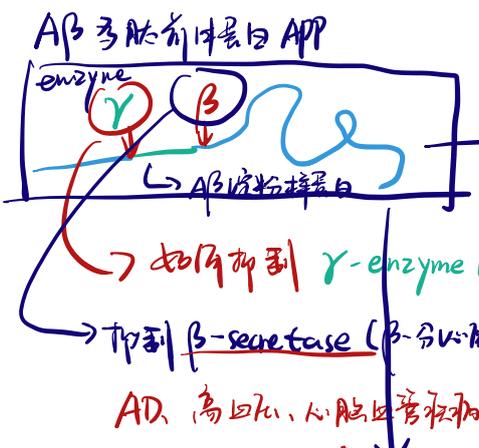
突触



神经元相互联系形成记忆
 储存? → 海马 (Hippocampus)
 哺乳动物均有
 空间记忆 储存 → 内嗅皮层
 "网格细胞"

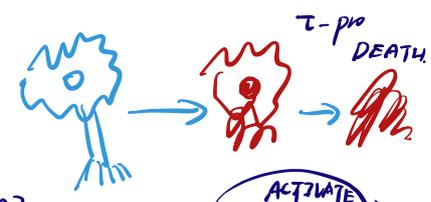
遗忘? (选择性, 必要性). AD: 非正常遗忘 (人类进行性痴呆, 施莱尔院士)
 Alzheimer 淀粉样蛋白与神经纤维缠结 (发达国家均有)

- ① 大脑皮层萎缩
- ② Aβ 蛋白沉积
- ③ T-protein 磷酸化
- ④ 炎症



伤害脑神经
 蛋白 致斑块 沉积 → AD
 切割 γ → 切割关键蛋白 → 炎症
 切割关键蛋白 → 死亡 - 非常密切相关, 不作为靶点
 抑制 β-secretase (β-分泌酶) - 遗传相关? 散发性 AD 脑内 BACE1 活性随年龄增加.

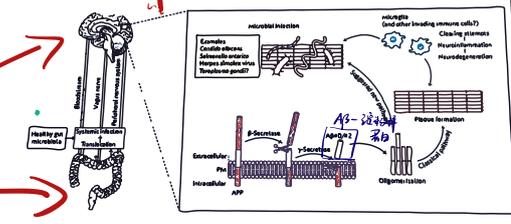
AD: 高血压, 心脏病, 糖尿病
 Aβ 级联假说 ← 唐氏综合征启发. (切割位点不同)
 T-pro 过度磷酸化. → 破坏 ↑ → 神经纤维缠结



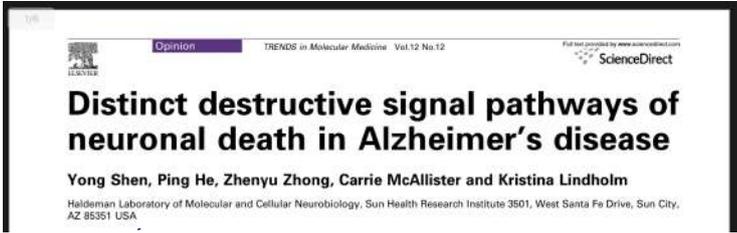
T-pro 磷酸化 → 轴突树突进行性萎缩

小胶质细胞. Activate → 炎症因子 ↑ → AD
 神经炎症. 激活 (ACTIVATE)

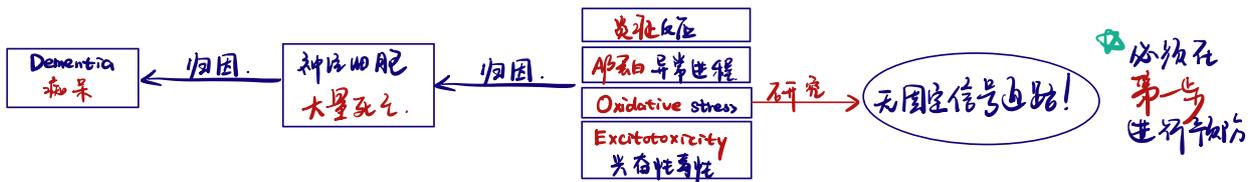
新月蛋白, 新抗体
 与光学研究交叉化
 脑迷菌群研究



课后研究——论文阅读

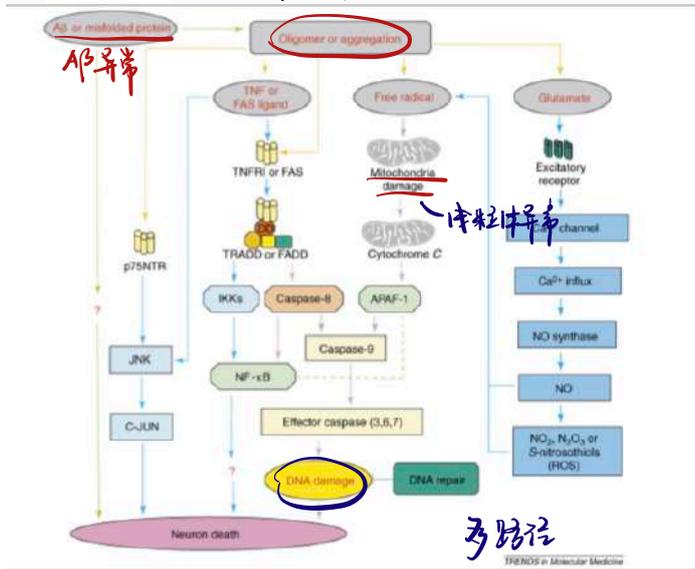


找到了申勇老师一作的一“不同毁灭性的AD中神经细胞死亡的信号通路”文章。发表于 ScienceDirect 杂志上。

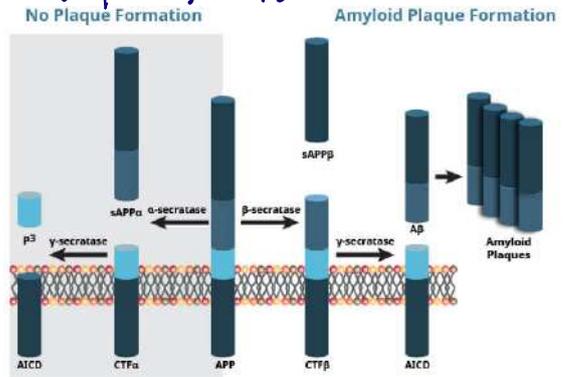


"The best treatment for cognitive decline is to prevent the toxicity that first sets the neuron on its path to destruction, which is the production of Aβ peptide (i.e. excess Aβ production, protein aggregation and misfolding, etc.)" 研究如何阻止Aβ蛋白出现异常是治疗AD的唯一可能路径。

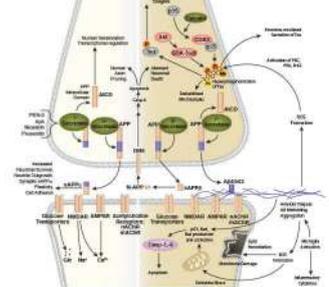
治疗AD → 研究Aβ蛋白 → 如何使其不产生? → 研究产生过程。



关于Aβ蛋白产生过程。



APP前体经β-secretase以及γ-secretase切割得到Aβ蛋白



生命科学与医学导论

线粒体与人类退行性疾病 —— 施蕴渝 院士

老龄化社会，退行性疾病 (II型糖尿病, 心血管病, 阿尔兹海默)

神经退行性疾病, AD, PD, ALS, MSA, HD, AMD

突触丢失, 神经死亡 → 认知功能 ↓ 痴呆等



2022 Cell



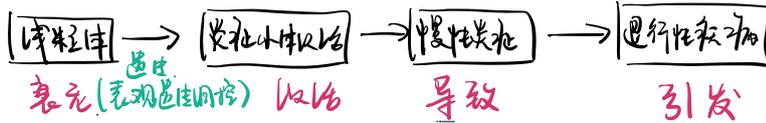
任何疾病都是 Unsolved.

分子机理 一查完?

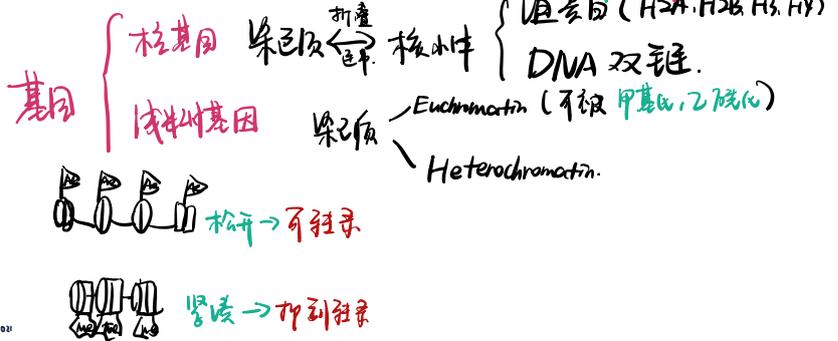
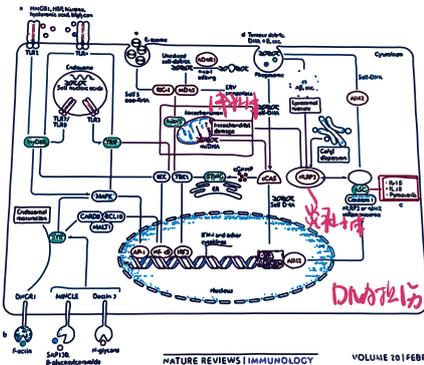
探究调控因素?

临床诊断 → 实验建构?

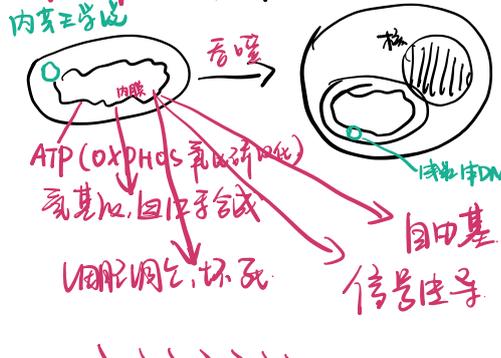
衰老引起慢性炎症 中国免疫系统衰老社论 NLRP3 激活



炎症 衰老
Inflammaging



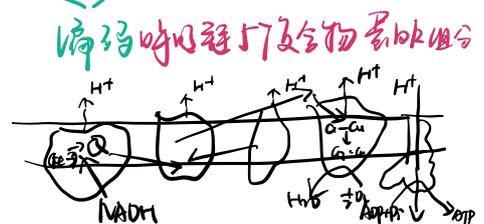
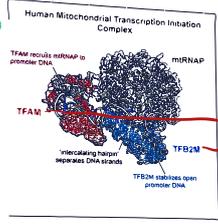
线粒体 人体线粒体DNA 11 mRNA, 21 rRNA, 22 tRNA

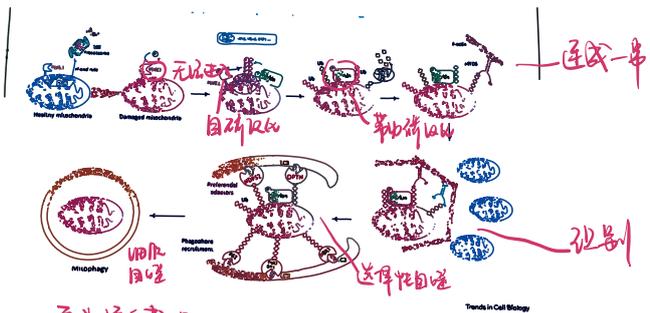


RNA聚合酶: 转录 DNA → mRNA

线粒体转录起始复合物

人体线粒体核糖体





PD (帕金森病)

工业化 → 环境污染. 多巴胺疗法.
 神经递质多巴胺发现. 多巴胺合成缺乏.
 而药物. 有遗传因素与环境因素.

红色为课后整理

文献: 第三届全国阿尔茨海默病研究高峰论坛.

文献阅读: Hallmarks of neurodegenerative diseases

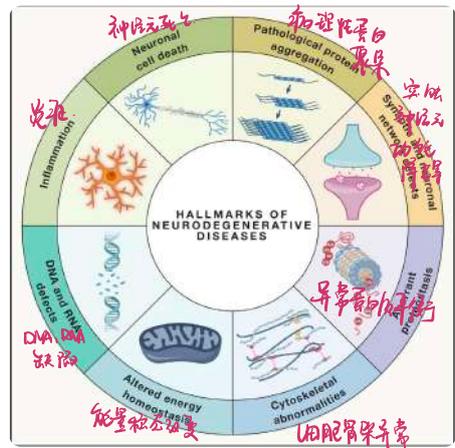
Cell
 Leading Edge

Review
Hallmarks of neurodegenerative diseases

David M. Wilson III,^{1,12,*} Mark R. Cookson,² Ludo Van Den Bosch,^{3,4} Henrik Zetterberg,^{5,6,7,8,9,10} David M. Holtzman,¹¹ and Ilse Dewachter^{1,12,*}

¹Hasselt University, Biomedical Research Institute, BIOMED, 3500 Hasselt, Belgium
²Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA
³KU Leuven, University of Leuven, Department of Neurosciences, Experimental Neurology and Leuven Brain Institute (LBI), 3000 Leuven, Belgium
⁴VIB, Center for Brain & Disease Research, Laboratory of Neurobiology, 3000 Leuven, Belgium
⁵Department of Psychiatry and Neurochemistry, Institute of Neuroscience and Physiology, the Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Mölndal, Sweden
⁶Clinical Neurochemistry Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Mölndal, Sweden
⁷Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK
⁸UK Dementia Research Institute at UCL, London, UK
⁹Hong Kong Center for Neurodegenerative Diseases, Clear Water Bay, Hong Kong, China
¹⁰UW Department of Medicine, School of Medicine and Public Health, Madison, WI, USA
¹¹Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders, Knight Alzheimer's Disease Research Center, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

*These authors contributed equally
 *Correspondence: david.wilson@uhasselt.be (D.M.W.), ilse.dewachter@uhasselt.be (I.D.)
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>

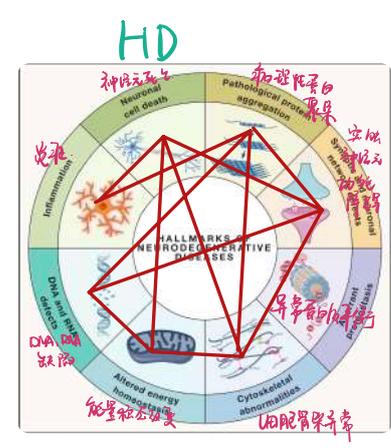
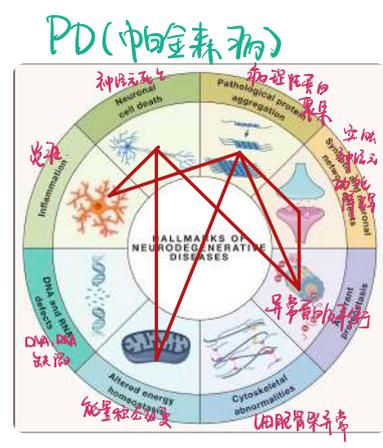
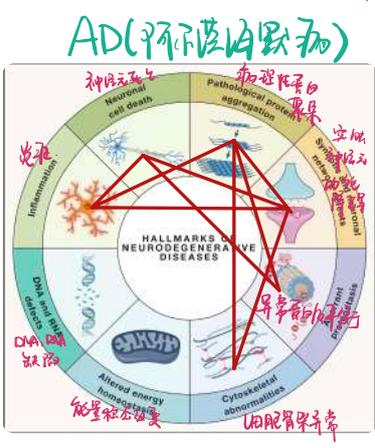


根据文献阅读整理:

- | | | |
|---|----------|--------------------------|
| } | 特征 | → 设置个性化治疗 |
| | 特征的无物标记物 | → 定义到病机制 |
| | 特征的作用 | → 对NDD进行分类
→ 对NDD患者分层 |

综述
 研究方案

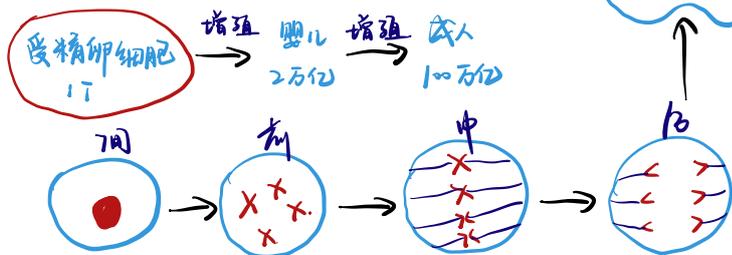
关于不同NDD相互作用机制的研究(用红色标出)



生命科学与医学导论

我们的细胞 —— 张华同教授

• 细胞是构成生命的基本单位



• 细胞执行特定功能

• 大脑细胞: 人脑GPs (位置细胞, 网络细胞, 神经细胞)

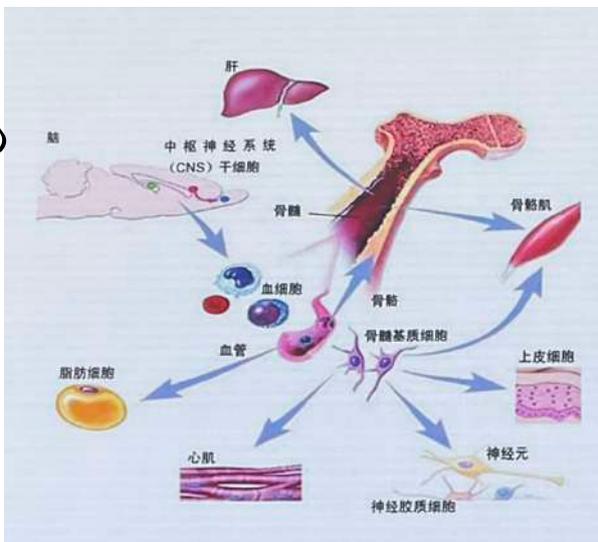
• 肺细胞: CO_2 exchange

• 胰岛β细胞: 胰岛素 → 调节血糖, I型糖尿病 防止胰岛素

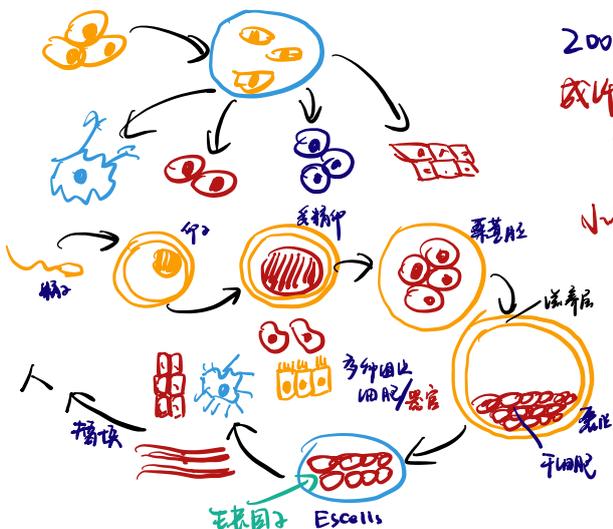
• 细胞数量, 大小: 10^{14} 2×10^{12}

$10 \sim 20 \mu m$ → 显微镜可见 不易直接看到

$100 \mu m$ 受精卵 / 轴突, 树突, 神经元



干细胞 1999 Science → 干细胞: 最重干细胞. 再生医学. ES cells → 组织 → 器官.

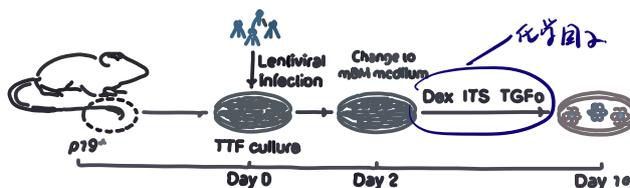


2006 cell (2012 Nobel Prize)

成纤维细胞 Fibroblast → 诱导多能干细胞 iPSC (Yamanaka factors: Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)

小分子化合物 iPSC → 培育出小鼠! 因细胞.

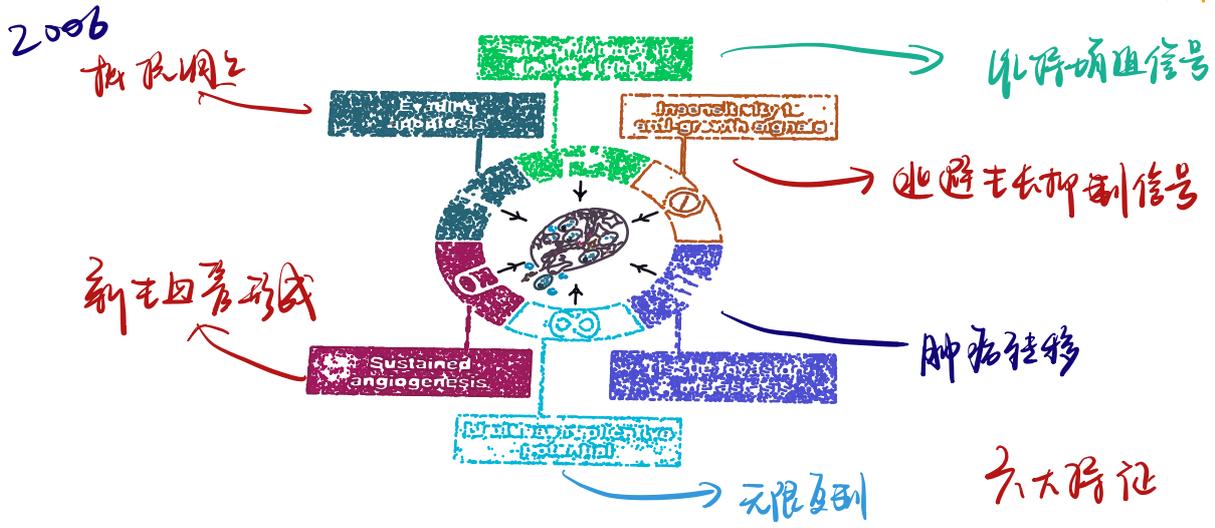
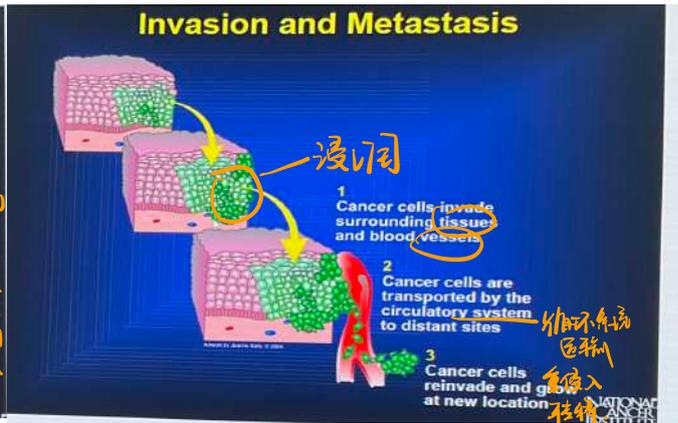
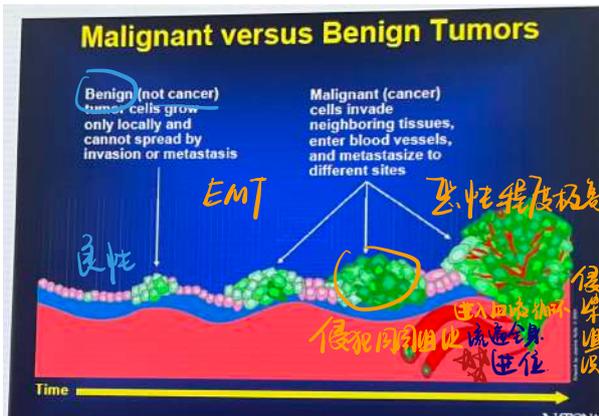
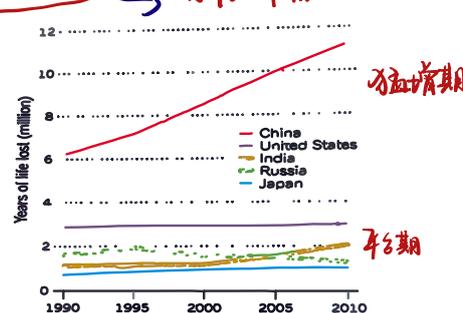
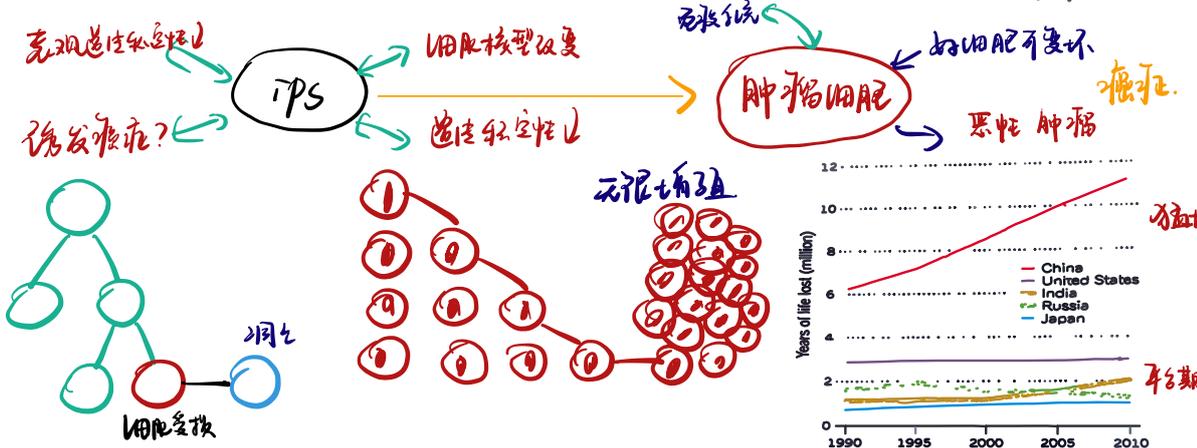
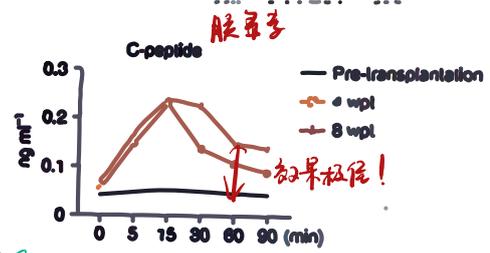
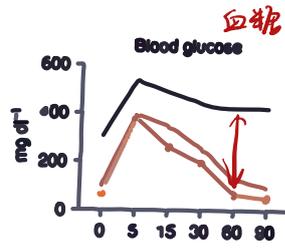
小鼠尾尖成纤维细胞 → iPSC → 小鼠肝脏

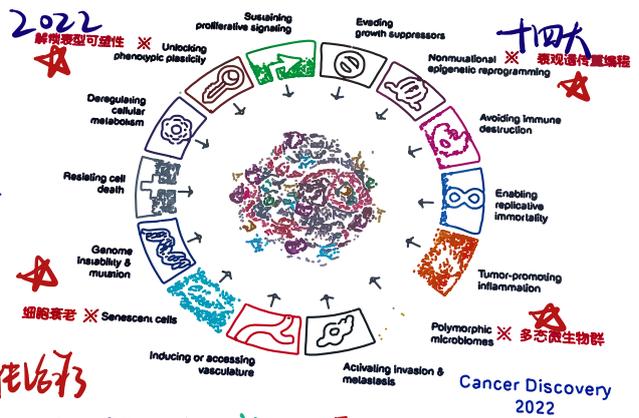
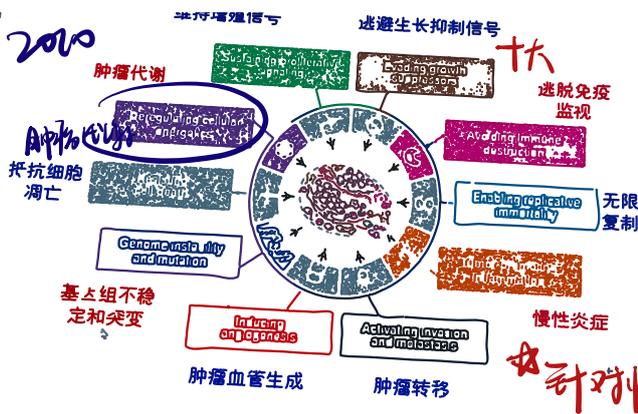


IPS → 胰岛细胞 → 治疗糖尿病

Nature 2012 种细胞制备技术

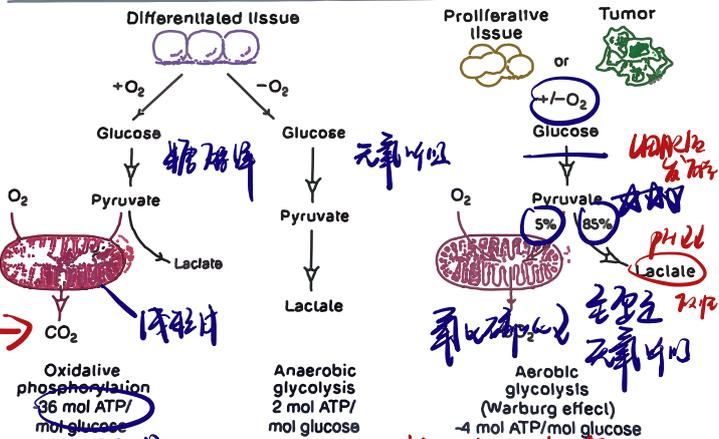
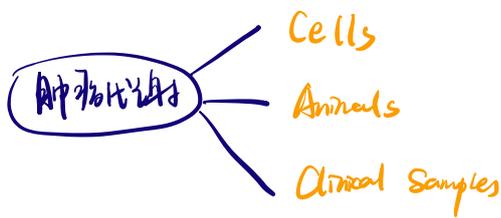
IPS → 种细胞 → 胰岛β细胞





• 生物学研究 —— 了解细胞，服务健康。

细胞代谢 ↔ 肿瘤细胞代谢



PET 扫描用于诊断肿瘤。

¹⁸F 标记糖，显信号

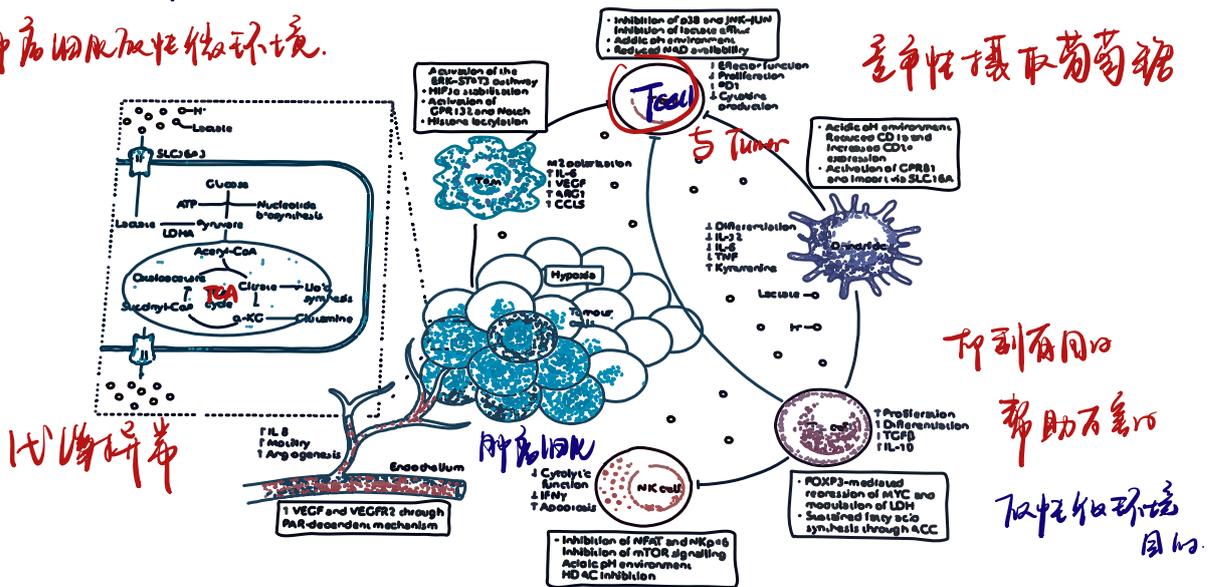
(肿瘤细胞耗糖高，此即为 PET 原理)

肿瘤细胞高表达葡萄糖转运蛋白并大量吸收!

¹⁸F 标记脱氧葡萄糖 → 无法代谢 → 肿瘤细胞内大量表达!

肿瘤细胞微环境。

竞争性摄取葡萄糖

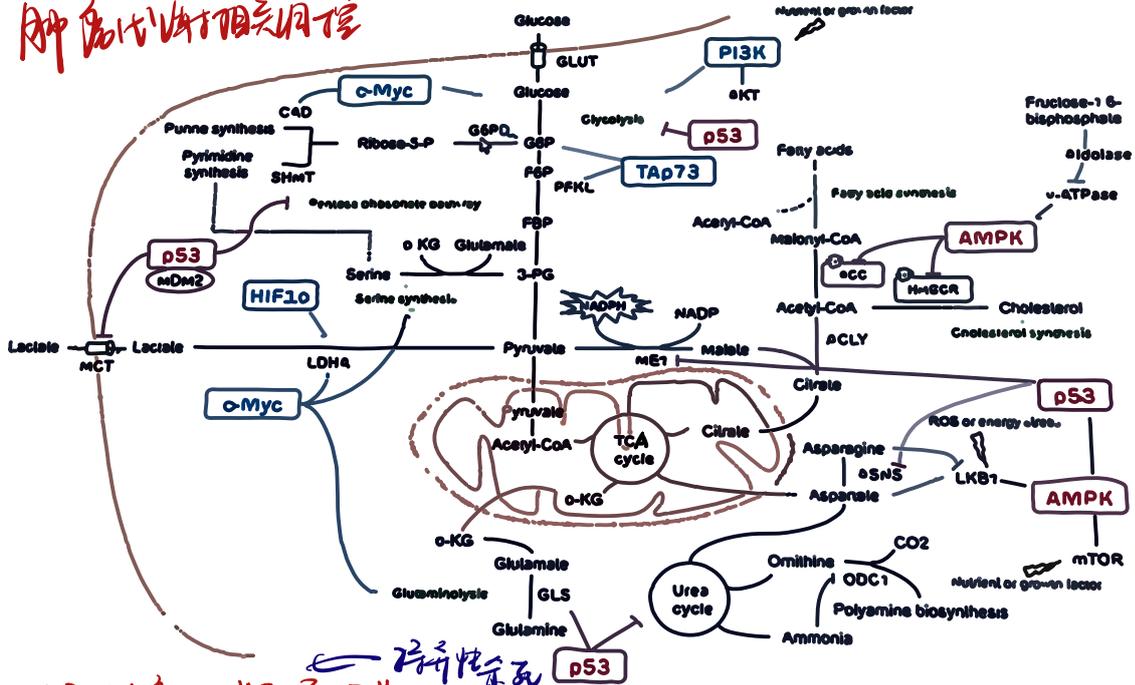


抑制有目的

帮助有目的

微环境目的

肿瘤代谢相关通路



找到肿瘤代谢“软弱点”

靶向性杀死

Yuan Y. et al. *Sci China Life Sci* 2021

靶向免疫治疗 CAR-T / CAR-NK 基因工程改造 T/NK 细胞

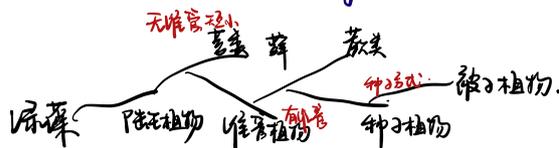
生命科学与医学导论

植物改变我们的生活 —— 赵忠、教授

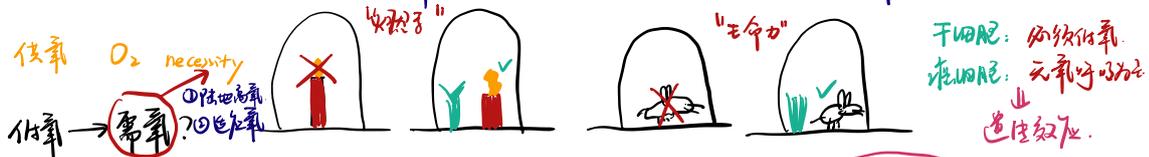
- why interesting? • what can be learned? • challenges? • do?

多样性 diverse

奇妙性 amazing



保基因组? 长寿? 生活方式? 运动方式? 生物学/医学(药理学)问题? 特殊生活环境?



能量 Energy. 自养? 异养? 摄食 光合作用 保持 biodiversity. 植物化学 Nobel Prize

以主代谢: 紫杉醇. 维生素 A, C 吗啡, 咖啡因, 青蒿素. 固定 CO₂ → 学习植物如何存活

Example 1. 植物研究揭示细胞本质.

胡克, 列文虎克 → observe + 细胞
范莱登 → propose. 细胞学说

搭建桥梁? → 干细胞 tools → theory.

Example 2. 孟德尔遗传定律的发现.

数学工具描述遗传规律. 运气 豌豆选择.
"博物": 描述. "木"? → 学! 生物学.

Example 3. McClintock 康奈尔 PhD

冷泉港 1944 肺炎链球菌转化实验: DNA 是遗传物质
1955 美国遗传学会议 1955 整合子发现! 不稳定!

1961 乳糖操纵子 → support Nobel Prize

tools ↓ logic ↑ ability ↑



Challenges? Threat?

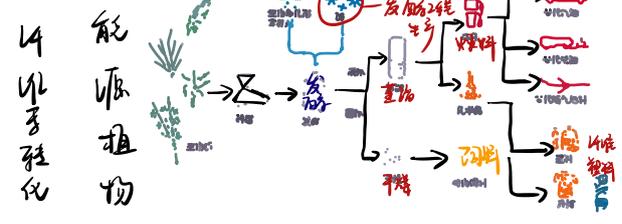
Energy Crisis. Oil → Alternate Energy.

清洁能源: 不枯竭, 对环境无恶化. (nuclear)

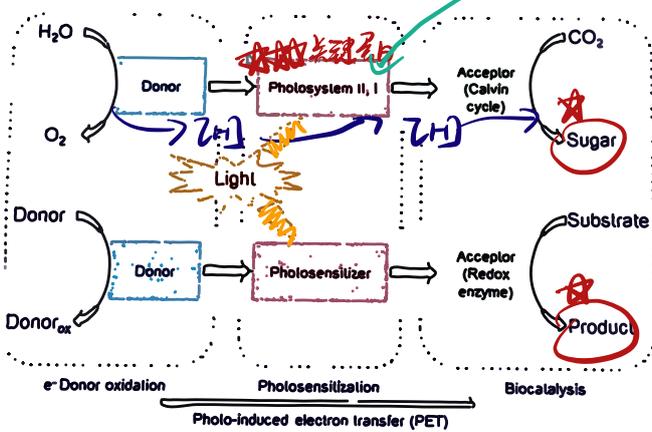
Biomass Energy. 生物质能 Sun → Plants → Starch

糖 (sugar) → 淀粉 (starch) (葡萄糖的巨大糖链 β, 1-4 糖苷键) 增稠剂
① 制作工艺 (traditional) ② 14C 原料食品添加剂. CocaCola 14C

能源植物: 玉米, 甜高粱... (并非用 14C 原料)

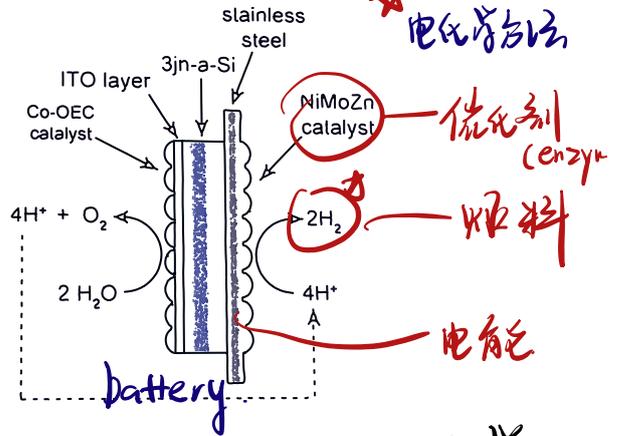


人工叶片 光合作用



1. 不稳定 2. 易损坏 → 提取过程

电化学方法



Biofuel 生物燃料. 利用蓝藻 transport → 管道 获得 → Energy.

China 粮食问题 ← 人口增量. 24亿为耕地.

10%土地 → 养 20%人口 (全球) 18亿为耕地红线.

Agricultural Revolution 农业革命. 绿色革命

采集 → 半驯种 → 驯养 → 机械化, 良种培育

新石器 青铜 铁器 英国工业革命

生态学



植物



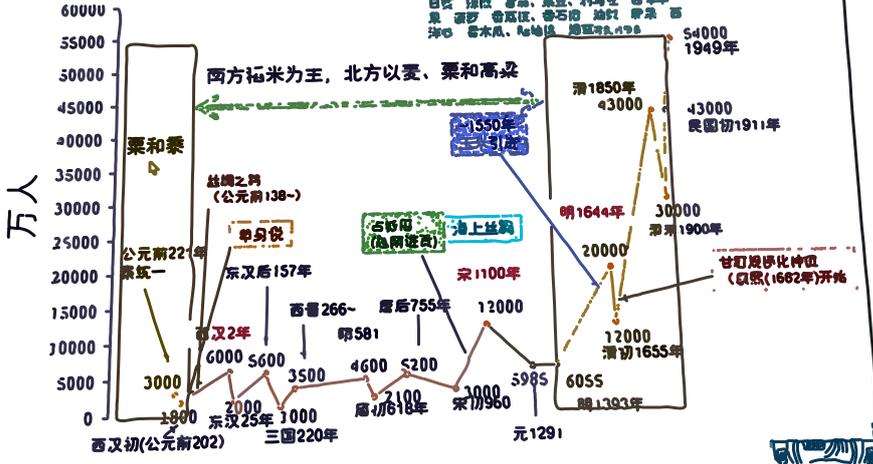
食物



社会

绿色革命

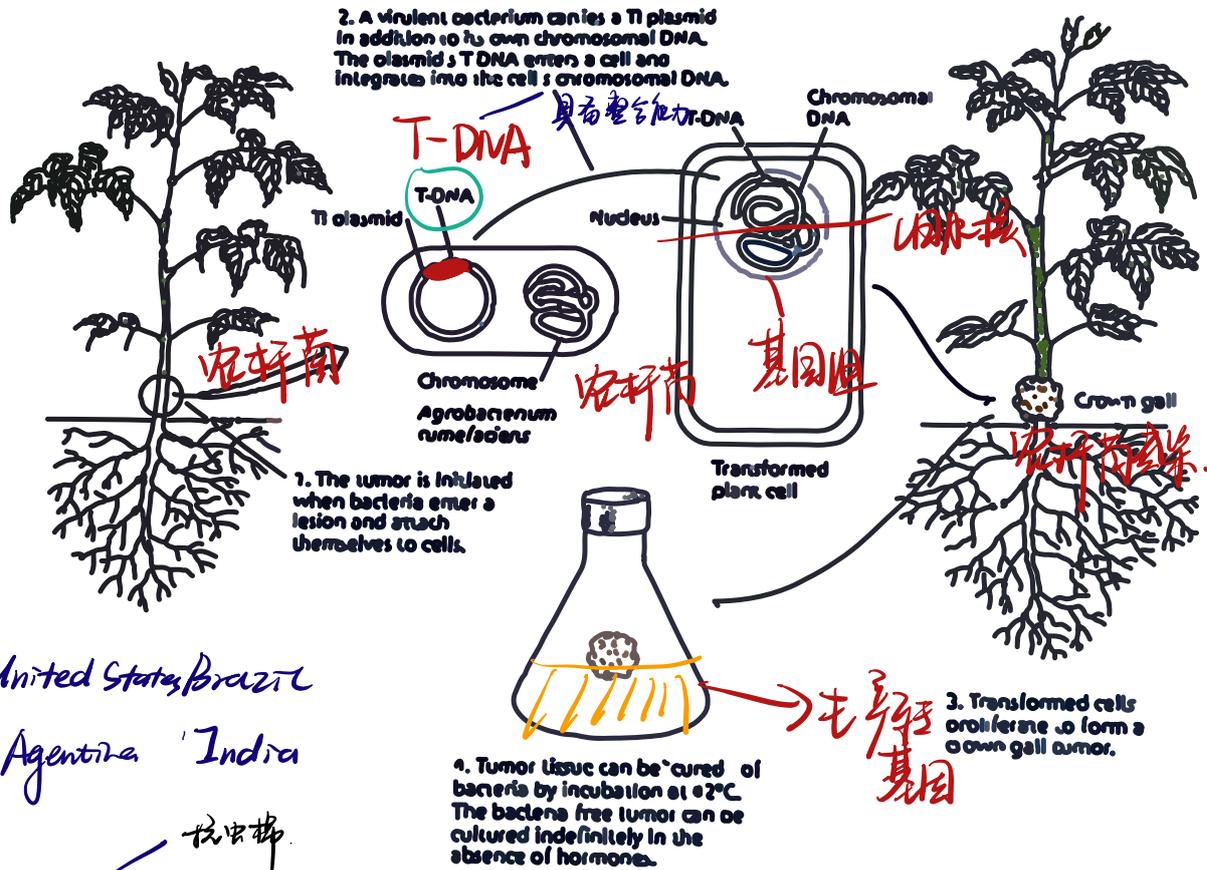
中华民族人口变化与作物种植



转基因生物学
第一以绿色革命

Development → 品种改良
杂交育种 基因编辑 分子生物学 功能基因组

转基因 (1983-) 农杆菌转化法 & 花粉转化法

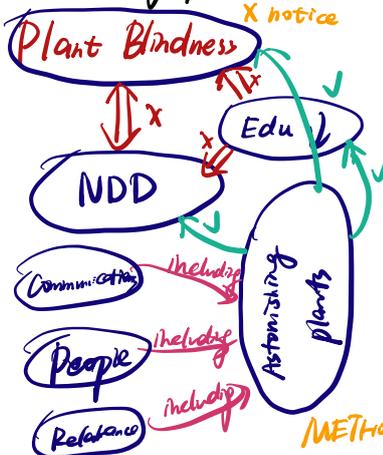


United States, Brazil
Argentina, India

China: 抗虫棉, 番木瓜

转基因阅读文献:

Astonishing plants 奇植



Trends in Plant Science



Science & Society

Astonishing Plants

Chris Thorogood^{1,*}

Our existence depends on plants, yet to many they are invisible, a phenomenon called 'plant blindness'. Addressing this is crucial in the face of unprecedented biodiversity loss and extinction. Digital engagement with astonishing plants can break the perception that they are uninteresting and take us steps forward in addressing disengagement.

Plant Blindness

Decreasing environmental awareness and disconnection with nature are symptoms of a growing societal problem described as 'nature-deficit disorder' (NDD) [1] that requires cultural examination and new com-

plants. Here I build on the idea that 'unusual plants can draw a crowd' [6] and suggest that plants that astonish are an effective means of challenging people's perceptions. Now, in the Digital Era, there are new opportunities for bringing such plants to the attention of wide audiences efficiently and effectively.

Communication in Botanical Gardens

There are over 2000 botanical gardens around the world, many of which are situated in cities and are accessible to diverse audiences [7]. They hold uniquely rich collections of plants from around the world, including those used by researchers in plant sciences and those used in the production of food, medicines, and clothing. These collections are visited by 300 million people per year [8], so the opportunities for engaging people with the importance of plants and plant conservation are significant. Like zoos, botanical

plants that botanical gardens hold, some are striking, unusual, or dazzlingly beautiful, and often unfamiliar to people. These have the power to astonish people and challenge their notion of how plants look and behave. However, they can be overlooked easily in a garden setting; moreover, the complex associations some have evolved with animals cannot be appreciated there. Therefore, highlighting astonishing specimens and their biology via online channels is an ideal opportunity for public engagement and an edge into broader dialogue about plants.

The 'Darth Vader flower' (*Aristolochia salvadorensis*) and monkey-face orchid (*Dracula*) (Figure 1A,B) are cultivated frequently in botanical garden glasshouse collections. Their extraordinary face-like flowers have the capability to startle and surprise people. Other plants bloom very rarely and for a short time only but are spectacular when they do; for example, giant

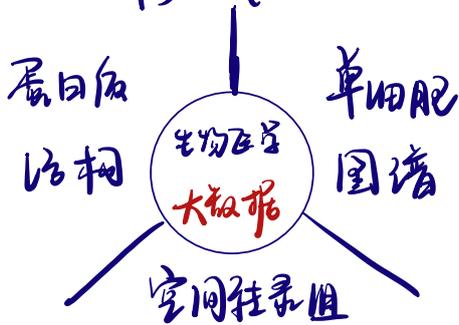
生命科学与医学导论

人工智能和大数据时代的生物医学 翟昆教授

Being Digital. Nicholas Negroponte 预测未来的最好方式是创造未来

蛋白质结构: X-Ray (MB) $\xrightarrow{\text{操作}}$ Cryo-EM (TB) $\xrightarrow{\text{数据量}}$ AlphaFold (PB) ^{算法}

基因组序: qPCR (KB) $\xrightarrow{\text{传统PCR}}$ Microarray (MB) $\xrightarrow{\text{数据量}}$ NextGen Sequencing (GB)

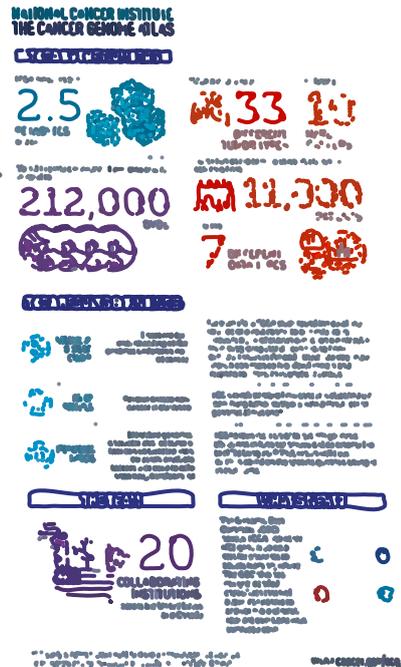
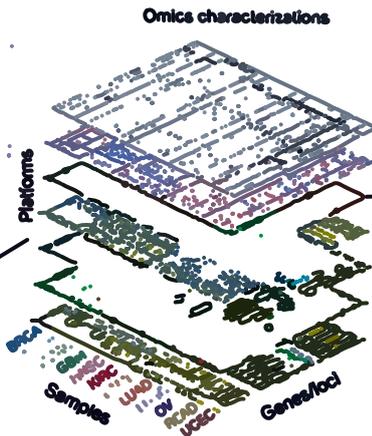
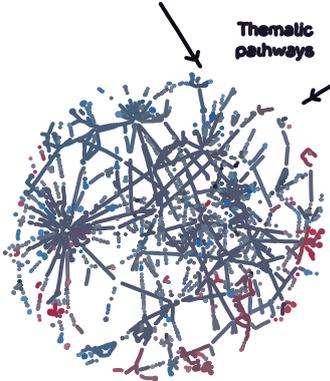
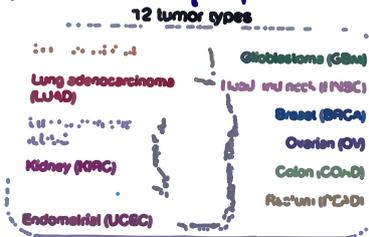


基因组序对以快于摩尔定律速度下降

生物医学数据大爆炸

精准医疗成为可能 FLT3基因修复

白血病 \rightarrow 久治不愈 \rightarrow 基因组序 \rightarrow FLT3异常表达 \rightarrow 靶向药物靶向
癌症基因组计划



人工智能已应用于处理医学影像数据。

Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks *Nature*, 2017.

(Research)

Nature, 2017.

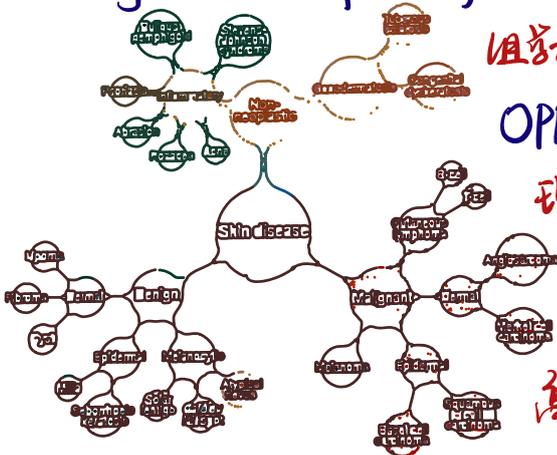
组学技术+人工智能对疾病诊断已取得巨大成功。

OPPORTUNITY & CHALLENGE? OPPORTUNITY!

理解生命仍是生物科学研究的中心。

大分子 → 亚细胞结构 → 细胞功能

高精度、大流量信息是必然需求。生命活动

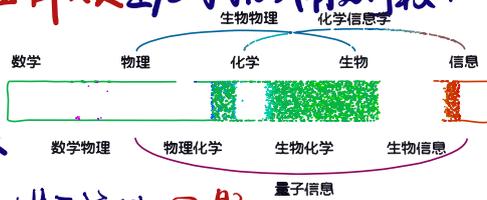


精确解读海量数据是巨大挑战。下一代医学研究看。

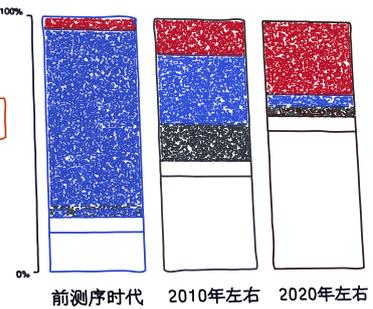
Cost on 基因组学。



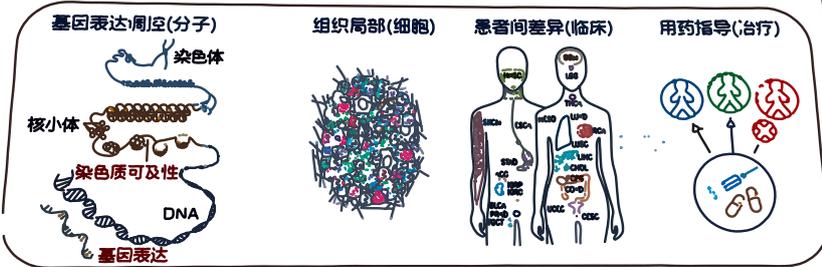
学科交叉是应对挑战有效手段。



样品制备 测序 数据管理 数据分析



学科交叉用多学科方法解决多学科问题。



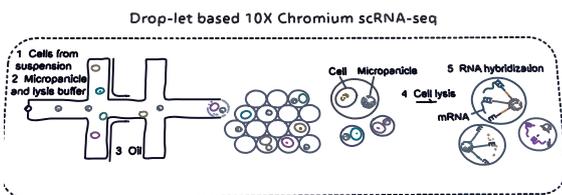
疾病的成因是百年过程。

组学技术结合大数据分析方法是

学科交叉研究的重要途径。

例: USTC 课题组研究新型冠状病毒致病原因。

基于微液控的单细胞转录组技术。



发展技术 获取数据

基于二代测序 单细胞转录组 和表观组技术

基于二代测序 的微量细胞表 观组检测技术

化学 生物

疾病的成因和演化



发展算法 分析数据

单细胞转录组 和表观组数据 分析算法和软件

群体细胞转录组 和染色质可及性 数据分析流程

数学 计算机

医学

Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks

André Esteva^{1*}, Brett Kuperl^{1*}, Roberto A. Novoa^{2,3}, Justin Ko², Susan M. Swetter^{2,4}, Helen M. Blau⁵ & Sebastian Thrun⁶

皮肤癌是最常见的人类恶性肿瘤，

主要通过视觉诊断，从最初的临床

筛查开始，随后可能进行皮肤镜分

析、活检和组织病理学检查。由于

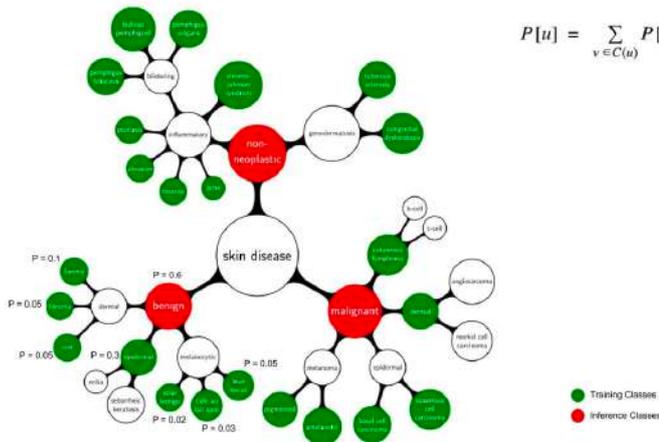
皮肤病变外观的细粒度可变性，使

用图像对皮肤病变进行自动分类是一项具有挑战性的任务。深度卷积神经网络(CNN)在许多细粒度对象类别中显

示出通用和高度可变任务的潜力。

Skin cancer, the most common human malignancy¹⁻³, is primarily diagnosed visually, beginning with an initial clinical screening and followed potentially by dermoscopic analysis, a biopsy and histopathological examination. Automated classification of skin lesions using images is a challenging task owing to the fine-grained variability in the appearance of skin lesions. Deep convolutional neural networks (CNNs)^{4,5} show potential for general and highly variable tasks across many fine-grained object categories⁶⁻¹¹. Here we demonstrate classification of skin lesions using a single CNN, trained end-to-end from images directly, using only pixels and disease labels as inputs. We train a CNN using a dataset of 129,450 clinical images—two orders of magnitude larger than previous datasets¹²—consisting of 2,032 different diseases. We test its performance against 21 board-certified dermatologists on biopsy-proven clinical images with two critical binary classification

images (for example, smartphone images) exhibit variability in factors such as zoom, angle and lighting, making classification substantially more challenging^{23,24}. We overcome this challenge by using a data-driven approach—1.41 million pre-training and training images make classification robust to photographic variability. Many previous techniques require extensive preprocessing, lesion segmentation and extraction of domain-specific visual features before classification. By contrast, our system requires no hand-crafted features; it is trained end-to-end directly from image labels and raw pixels, with a single network for both photographic and dermoscopic images. The existing body of work uses small datasets of typically less than a thousand images of skin lesions^{15,18,19}, which, as a result, do not generalize well to new images. We demonstrate generalizable classification with a new dermatologist-labelled dataset of 129,450 clinical images, including 3,374 dermoscopy images.



$$P[u] = \sum_{v \in C(u)} P[v]$$

Algorithm 1 Disease Partitioning Algorithm

```

1: Inputs
2:   taxonomy (tree): the disease taxonomy
3:   maxClassSize (int): maximum data points in a class
4: Output
5:   partition (list of sets): partition of the diseases into classes
6:
7: procedure DESCENDANTS(node)
8:   return {node} ∪ {DESCENDANTS(child) for child in node.children}
9:
10: procedure NUMIMAGES(nodes)
11:   return SUM(LENGTH(node.images) for node in nodes)
12:
13: procedure PARTITIONDISEASES(node)
14:   class ← DESCENDANTS(node)
15:   if NUMIMAGES(class) < maxClassSize then
16:     append class to partition
17:   else
18:     for child in node.children do
19:       PARTITIONDISEASES(child)
20:
21: partition ← []
22: PARTITIONDISEASES(taxonomy.root)
23: return partition
  
```

生命科学与医学导论

器官移植: 现代医学的璀璨明珠.

刘建新教授

神话故事: 移植思想, 已汇入各种古文明中, 成为最初的渴望

印度家神伽内什 → 非洲黑人面像 → 希腊半人马 → 古中国女娲 → 扁鹊换心

器官移植初探.



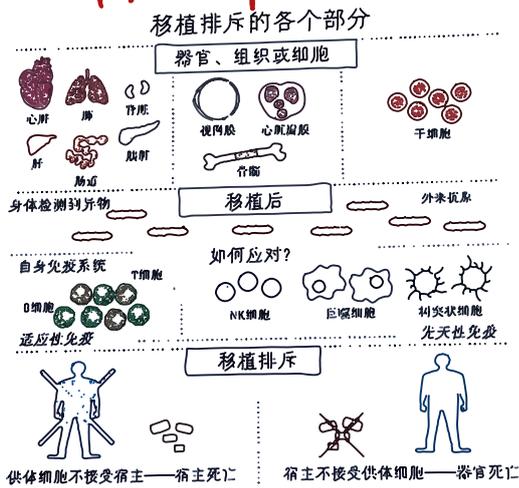
历史: ^{史实} 1905 / → ~~1906~~ → ~~1938~~ → ~~1939~~
 角膜移植. 异种移植(肾) 人体同种肾移植 骨髓移植

1954 → 1967 → 1967 → 1968
 成功同卵双胞胎肾移植 肝移植成功 心脏移植成功 骨髓移植成功.

关键技术发展: 血管吻合技术. ^{1902年} Alexis Carrel. 止血, 防狭窄, 避栓塞.

移植排斥机理研究与免疫抑制剂.

同卵双生 → 同种异体.



Nobel Prize:

1902. 血管缝合与器官移植.

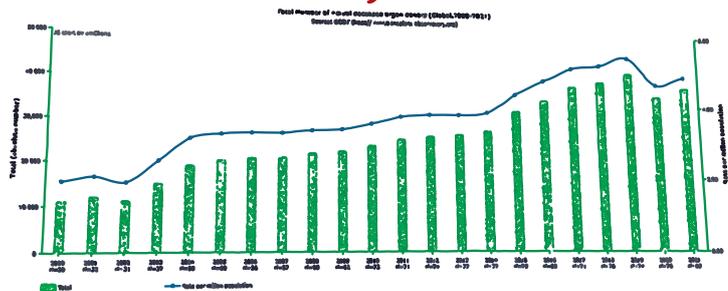
1990 骨髓移植与HLA配型

1990 肾脏移植.

国际器官捐献与移植.

2020: 36125 例

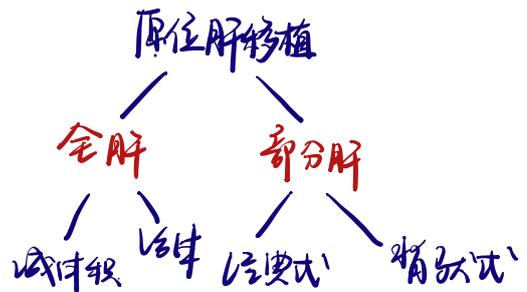
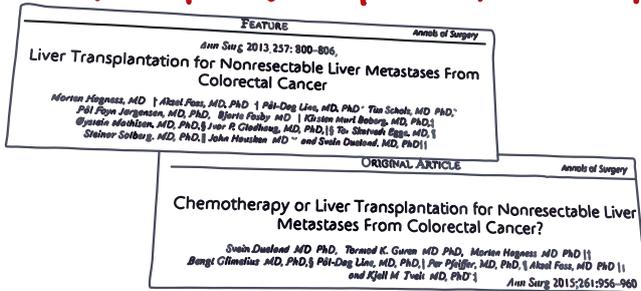
→ 2021: 38156 例



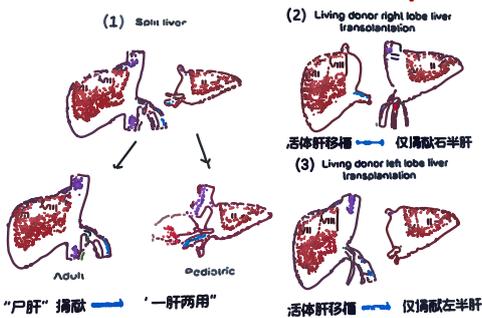
中国肝移植发展：中国器官事业已经走向世界舞台中央。

原发性肝癌、肝硬化失代偿和胆道肝恶性肝表（肝移植适应症）

结直肠癌肝转移的肝移植探索。 肝移植手术方式



劈离式肝移植



自体肝移植：用肝移植技术将肝脏离体或半离体，在低温保存及低温持续灌注条件下

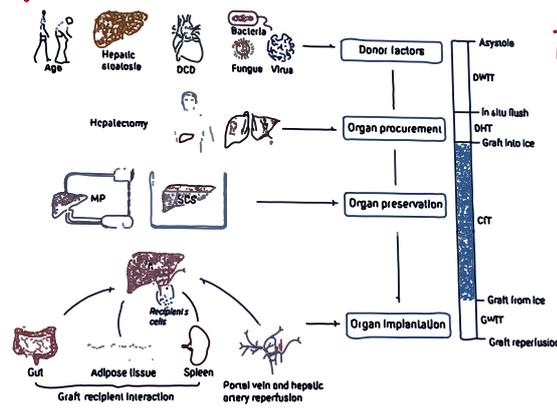
完成病灶的切除与余肝的修整，最后在手术室内重新移植回体内。

切除良性肿瘤的「弃肝」移植。

吻合口中大血管移植的血管吻合装置设计。

拓展边缘性肝应用

ECD使用是成为供肝重要渠道。

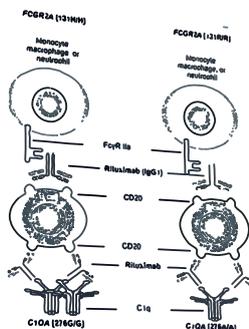


ECD供肝 容易缺血再灌注损伤

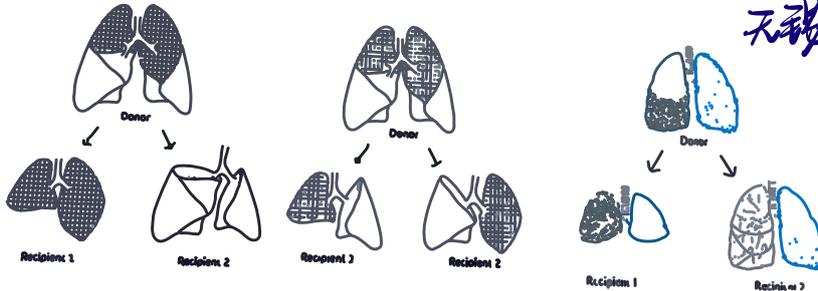
ECD器官弃用率高，严重限制临床使用

ABO血型不合是否可进行移植？ 可以！

Abbreviations: DCD donation after circulatory death; MP machine perfusion; SCS static cold storage; DWT, donor ischemia time; DHT donor hepatectomy time; CIT, cold ischemia time; GWTT, graft warm ischemia time.



肺移植的进展



无锡市人民医院院长 陈新瑜

肾移植进展 保留2个“坏肾”，仅拿1个“好肾”

课题研究：免疫抑制剂他克莫司

他克莫司 (Tacrolimus)，又名FK506，是从链霉菌属中分离出的发酵产物，是一种大环内酯类抗生素，为一种强力的新型免疫抑制剂，主要通过抑制白介素-2 (IL-2) 的释放，全面抑制T淋巴细胞的作用，较环孢素 (CsA) 强100倍。近年来，作为肝、肾移植的一线用药，已在日本、美国等14个国家上市。临床实验表明，其在心、肺、肠、骨髓等移植中应用有很好的疗效。同时FK506在治疗特应性皮炎 (AD)、系统性红斑狼疮 (SLE)、自身免疫性眼病等自身免疫性疾病中也发挥着积极的作用。

如果患者有他克莫司抵抗又该怎么办呢？

Molecular Therapy
Original Article



CRISPR-Cas9-Edited Tacrolimus-Resistant Antiviral T Cells for Advanced Adoptive Immunotherapy in Transplant Recipients

Leila Amini,^{1,2,3} Dimitrios Laurin Wagner,^{1,2} Uta Rössler,^{1,4} Ghazaleh Zarrinrad,^{1,2,5} Livia Felicitas Wagner,⁶ Tino Vollmer,^{1,3} Désirée Jacqueline Wending,¹ Uwe Kornak,^{1,4} Hans-Dieter Volk,^{1,2,3} Petra Reinke,^{1,2} and Michael Schmucke-Henneresse^{1,2}

¹Berlin Institute of Health (BfH) Center for Regenerative Therapies (B-CRT), Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; ²Berlin Center for Advanced Therapies (BeCAT), Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; ³Institute of Medical Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; ⁴Institute of Medical Genetics and Human Genetics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; ⁵Einstein Center for Regenerative Therapies, Charité – Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany

采用CRISPR/Cas9基因编辑技术使他克莫司抵抗型的人移植排斥。

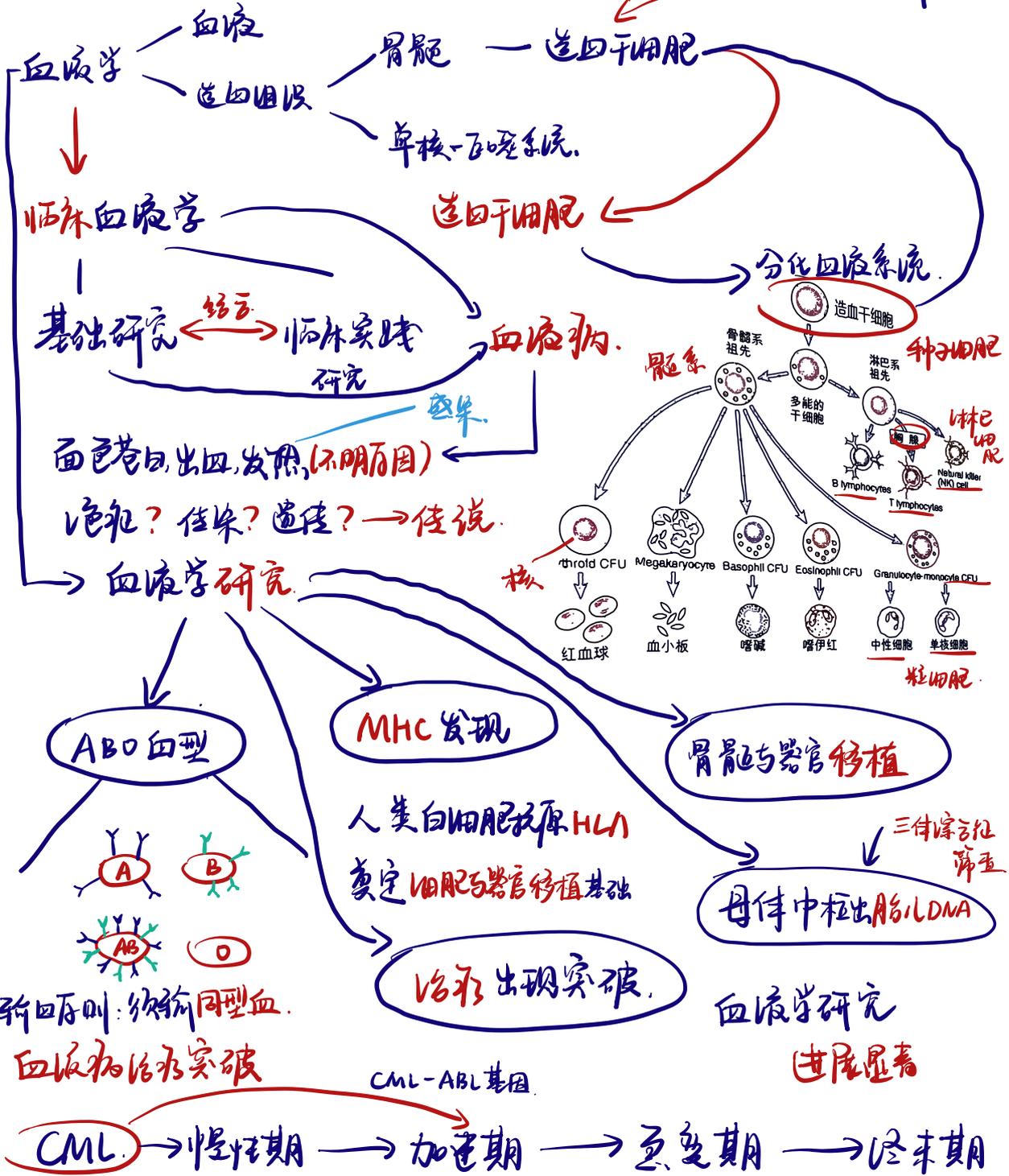
Viral infections, such as with cytomegalovirus (CMV), remain a major risk

factor for mortality and morbidity of transplant recipients because of their requirement for lifelong immuno- suppression (IS). Antiviral drugs often cause toxicity and some- times fail to control disease. Thus, regeneration of the antiviral immune response by adoptive antiviral T cell therapy is an

attractive alternative. Our recent data, however, show only short-term efficacy in some solid organ recipients, possibly because of malfunction in transferred T cells caused by ongoing IS. We developed a vector-free clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-Cas9-based good manufacturing practice (GMP)-compliant protocol that efficiently targets and knocks out the gene for the adaptor protein FK506-binding protein 12 (FKBP12), required for the immunosuppressive function of tacrolimus. This was achieved by transient delivery of ribonucleoprotein complexes into CMV-specific T cells by electroporation. We confirmed the tacrolimus resistance of our gene-edited T cell products in vitro and demonstrated performance comparable with non-tacrolimus-treated unmodified T cells. The alternative calcineurin inhibitor cyclosporine A can be administered as a safety switch to shut down tacrolimus-resistant T cell activity in case of adverse effects. Furthermore, we performed safety assessments as a prerequisite for translation to first-in-human applications.

生命科学与医学导论

血液学与白细胞



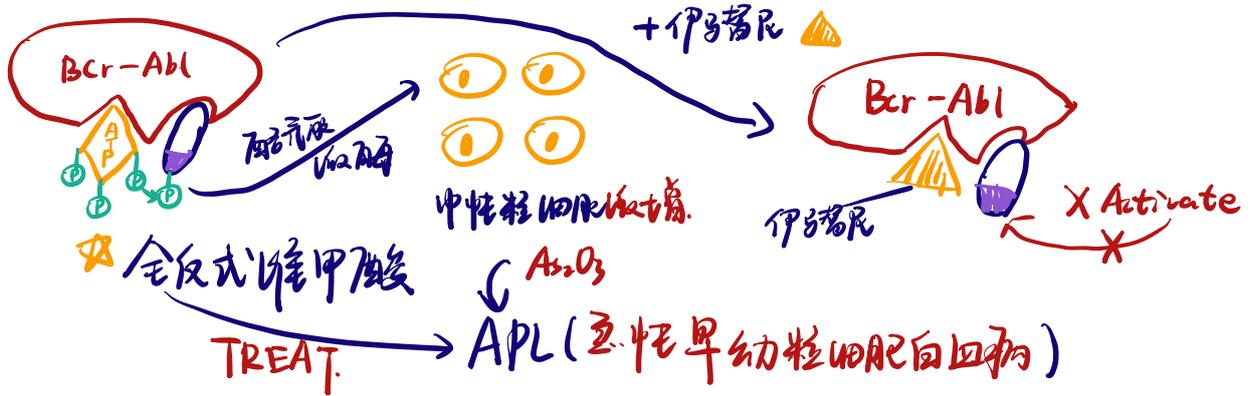
输血原则: 必须输同型血

血液病治疗突破

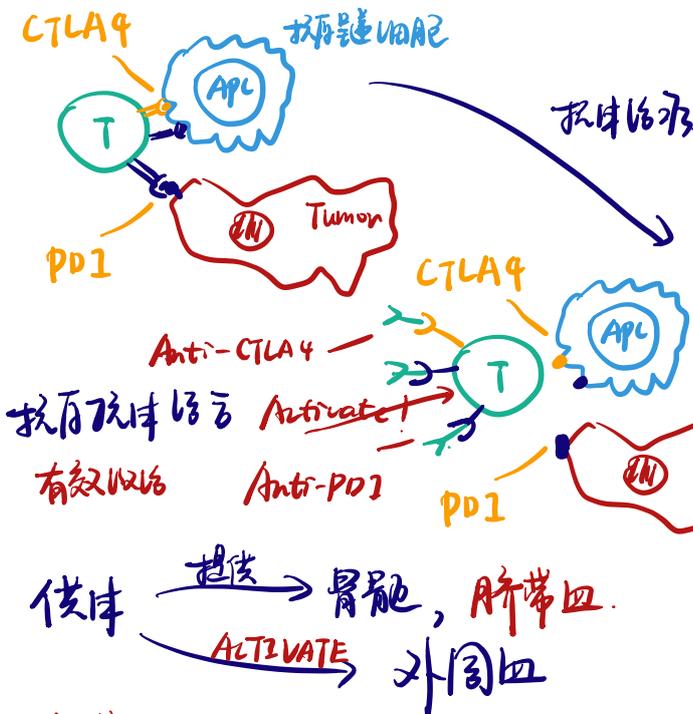
CML-ABL基因

CML -> 慢性期 -> 加速期 -> 急变期 -> 终末期

血液学研究 进展显著



免疫疗法 CTLA4 与 PD-1 抗体治疗



造血干细胞移植术.

HLA相合骨髓移植
成功: 重建造血与免疫功能.

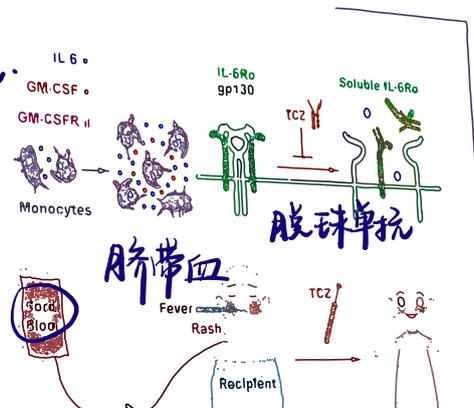


脐带血造血干细胞移植.

UCBT 治疗恶性血液病技术方案及不断优化.

CD34 剂量如何影响 HSC T 早期动力学?

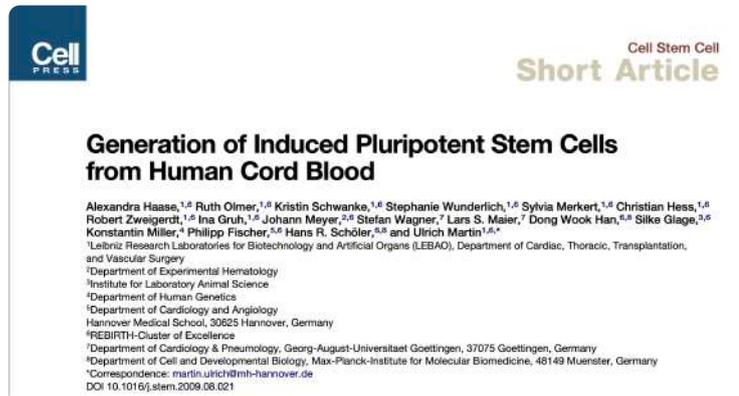
AML 造血干细胞移植后早期复发机制研究



干细胞研究

对于**脐带血 (Cord Blood)** 这一专题此前并未做过什么深入的了解，因此查找了相关的文章，发现了诱导多能干细胞 (iPSC) 和脐带血的特殊关系，表现为下面的论文。

文章指出，**诱导多能干细胞(iPSC)**是未来对于再生治疗的理想细胞来源。一个至关重要的问题是成体干细胞中突变的积累问题，可能导致相关的 iPS 细胞产生细胞功能缺失或癌变问题。文章认为，**利用脐带血中的干细胞产生的 CBiPSC 是可以克服上述重大问题的理想渠道**。文章设想，"For future therapeutic production of autologous and allogeneic iPSC derivatives, CB could be routinely harvested for public and commercial **CB banks** without any donor risk. CB could readily become available for pediatric patients and, in particular, for **newborns** with genetic diseases or congenital malformations."



文章经过了一系列问题，肯定了脐带血干细胞作为诱导多能干细胞来源的可行性。

另外，另一篇文章揭示了脐带血和我们的老朋友——NK 细胞之间的亲密关系。这篇文章指出，**CAR-T**



细胞免疫疗法对治疗 B 系癌症非常有效，但是代价是潜在的严重毒性。例如 CRS 和神经毒性。但是，转基因脐带血 CAR-NK 细胞可以在没有 CRS 或神经毒性的情况下诱导高比

率的非持久性临床反应。这是脐带血 CAR-NK 细胞另一个潜在的重要运用。