

封面故事

可修复中风险组织损伤
局部补体抑制



《科学·转化医学》
2018.5.16

当患上缺血性中风后,补体系统会被激活以促进组织修复,但这种长期性全身激活会导致神经损伤。美国南卡罗莱纳医科大学微生物与免疫学科学家阿里·阿拉维等人,利用小鼠模型研究表明:特定的局部补体抑制可以降低中风引起的细胞死亡和炎症,促进功能恢复。他们通过将补体抑制剂与一种能识别新表达位点的抗体结合,并在鼠脑缺血区域短暂表达靶向性补体抑制。这次研究还发现,中风小鼠的脑组织缺血区域表达了靶向性新抗原,新抗原或能在人体临床上发挥有效作用。

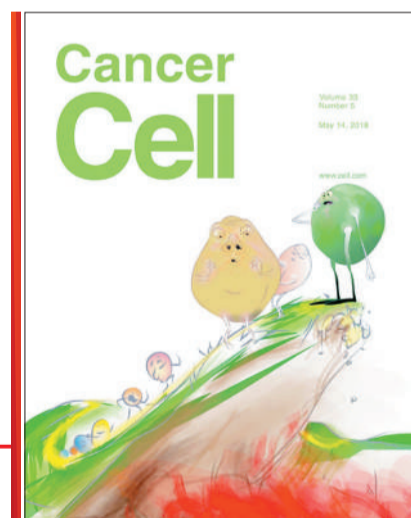
适应高二氧化碳环境
新叶绿体酶能



《植物学》
2018.5

核酮糖-1,5-二磷酸羧化酶也叫加氧酶(Rubisco),是一种高度丰富的叶绿体酶,由8个大亚基和8个小亚基(RbcS)组成,可以将大气中的二氧化碳固定到有机化合物中。比利时鲁汶大学生命科学研究所马克·布特利及其同事,研究了一种包含异常小亚基的Rubisco版本,这种新叶绿体酶似乎在高水平二氧化碳环境下适应能力更强,并回收由这种适应性代谢产生的二氧化碳。这种被命名为T群的不寻常小亚基,与之前名叫M群的小亚基非常不同,其主要表现在蕨类和苔藓等远古植物中,由叶肉或束鞘组织中表达的小亚基聚集而成。

黑色素瘤存在漏洞
免疫疗法治疗



《癌细胞》
2018.5.14

对于恶性黑色素瘤,当在临床上将黑色素瘤细胞作为免疫疗法或酶抑制剂时,这些疗法会通过去分化来产生一种抵抗机制。然而,这种抵抗机制带来了新的漏洞。美国加州大学洛杉矶分校詹妮弗·措伊等科学家称,他们在研究中发现了一种抵抗机制存在漏洞,黑色素瘤细胞在去分化过程中易受脂质过氧化和铁死亡(一种程序性细胞坏死)的影响。当与铁沉积的药物结合时,黑色素瘤细胞试图从去分化路径中逃脱,影响治疗效果。

(本栏目主持人:陆成宽)

(本版图片除标注外来源于网络)

分子分型 催生癌症问诊“新语系”

本报记者 张佳星

“布满黄豆、绿豆大的小结节”“切面呈灰白色,坏死处呈灰黄色”……外观变化、色彩暗淡等因素一直以来被临床医生用作对癌症的判断依据。与此同时,癌症的发生,自然而然地依据癌变部位划分治疗方法,肺癌、胃癌等分属不同的科室进行不同的诊断与治疗。

癌症分型依据在与时俱进

“透明细胞乳头状肾细胞癌”“甲状腺滤泡样肾细胞癌”……在2016版世界卫生组织(WHO)肾脏肿瘤分类中,肾脏癌症包括不同的亚型,从名称中可以看出癌症细胞的解剖学外形被用作癌症分型的重要依据。

有资料显示,WHO肿瘤分型标准是公认的肿瘤分型方案,通常以肿瘤主要组织学类型(>50%的组织结构)进行分型诊断,并且针对不同组织器官癌症,如肺癌、肠癌、胃癌等都有对应的分型标准文件。

在传统分型中,也并不是WHO的分型标准“一统天下”。不同的器官也有自己特色的不同分型标准,如胃癌,Lauren分型是在研究中广泛采用的。“Lauren是北欧病理学家,他在1965年提出Lauren分型,依据自身的诊疗经验和研究对好发年龄、好发性别、生长及转移方式等都进行了分型。”上海交通大学医学院附

分子技术产生全新“语系”

“肿瘤分子分型的概念出现于上世纪90年代末美国国立癌症研究所公布的研究项目中。”于颖彦说,它首次提出了要用分子技术为肿瘤分类提供更多的信息。

在信息获取的过程中,科研人员通过基因组学(DNA)、转录组学(RNA)、蛋白质组学、



视觉中国

瘤病例进行研究,发现一些不同器官上的癌症具有很强的分子相似性,而有的癌症虽然发生在同一器官,但却拥有完全不同的分子亚型。

随着基因组测序水平的提高,人们通过探索“癌变”DNA分子水平的变化,证明“同官异质、异官同质”的现象确实存在。人类对生命认知的深层次,使得之前用表现特征描述癌症的“旧语系”可能由于表达准确度的不足,面临着分子水平的“新语系”的冲击。“新与旧”的相互影响和对接又会对现存的临床和研究产生怎样的影响呢?

属瑞金医院教授于颖彦表示,这一分型从实践中来,由于易于掌握,不同的医生可重复性高而得到了胃癌研究领域的推崇。

于颖彦曾针对中国的诊断病例进行大样本队列的Lauren分型研究,经过对600多位患者长达5年的随访得出研究结论:以Lauren分型指导临床治疗能够起到评估胃癌预后效果的作用。

“WHO分型方案优于Lauren分型方案的特点是与时俱进。”于颖彦说,WHO会根据病理学发展、免疫病理学和分子病理学研究的最新进展,对已经出台的分类方案进行修订,在近些年的修订中也会出现分子机制上的阐述。

可见,对癌症的分型准确与全面是一方面,容易掌握、不同医生依据标准作出同一判断,将决定该分型是否拥有更大的实践价值。

代谢组学等技术对癌症进行不同层次的研究。也就是说,从最深层次的基因突变开始,一层层找出导致癌变的机理,通过所获的“全方位、多层面”信息进行分型。

随着技术的深入和广泛应用,更大范围的、以精准医疗为目标的一揽子计划启动,华

大基因执行副总裁朱岩梅介绍,2015年1月美国启动的精准医学计划实际上是瞄准癌症的第二个人类基因组计划,计划中非常强调个人基因组在精准医疗中的作用。

研究工作中涉及到探针的获得、特定分子标记物的获得,突变或缺失片段的确定等工作,也涉及到这些遗传基础物质的变化对RNA、细胞通路等水平产生了哪些影响,同时包括它们与器官、病理学的对应关系。

TCGA是第一个在分子层面上针对广泛类型癌症研究的项目,但并不是唯一。

亚洲癌症研究组(ACRG)2015年5月也曾发表过一项大样本的胃癌分子水平研究数据。研究对韩国三星医学中心的胃癌标本进行了基因表达谱、基因变异等分析,对胃癌进行了与基因相关的分类。通过长时间的随访,研究也证明了该分类方式在“怎么治疗才能产生更好的效果”这个医生最关心的问题具有预示作用。

“中国也启动了相关研究,以医院、医科院等体制内医疗单位为主。”朱岩梅介绍,华大基因与上海、广州等多家科研单位有合作,也与国

新旧“语系”对话,迫切需要“同传”

传统分型基于影像和病理的阐述,是“看得见、摸得着”的,对于临床医师而言,在实际诊断工作中通过对病患的诊断,即可获得“所见即所得”的信息,用于指导治疗方案,简便易行。

分子分型却是全新概念,除了打破既有观念中的“意识关”之外,使用中的成本和便利性也是一道必过的“关卡”。“测序技术的价格仍处于高位,难以普及应用。”于颖彦说,“分子分型的高端仪器设备并非普通医疗机构临床检验的常规设备。”

不只硬件“拦路”,“软件”也差强人意。

事实上,3年多以前TCGA就发表过对于胃癌的全新分子分型,并给出用于判断的分子探针。“但并未被胃癌临床治疗广泛采纳。”于颖彦说,“究其原因,是肿瘤基因组检测与临床诊治两个领域缺乏有效的对话,临床医师难以判断分子亚型和自己耳熟能详的临床病理有

怎样的对称关系。”

“需要介于两者之间的遗传信息解读者、或者遗传信息翻译者。”于颖彦认为,病理学家可以担当这一角色,将分子分型与传统的临床病理学类型对接,在出具病理报告时,既展现基于基因变异的分子分型结果,也呈现组织病理学分型结果。“这样的报告,就好像电影的‘中英字幕’版本,可以方便临床医师选择合适的分子靶向治疗方案。”

此外,分子分型研究本身也存在着尚未构成完整体系的问题。于颖彦认为,新分型体系应该与临床病理学信息紧密结合,既可以反映分子水平变化,又对临床诊断和个性化治疗或预测预后具有指导意义。

外医疗机构有合作,互通有无,共同从基因层面加深对肿瘤的研究。

大样本、长时间、高投入是肿瘤分子分型研究的“三座大山”,因此经常采用多研究中心合作的方式共同研究。

2017年5月,美国食品与药物管理局(FDA)首次批准了针对某种特定遗传标记的跨癌种免疫治疗药物:PD-1单抗 pembrolizumab和nivolumab,不论患的是肺癌、肾癌还是肠癌、胃癌……这被视为官方认可的分子分型在临床上最直接的应用。

然而该分子标记并不能包括大部分的癌症病人。”北京大学肿瘤医院副主任医师鲁智豪解释,例如在四期肠癌中,只有5%的患者被纳入该类治疗类型中。

于颖彦掌握的数据也同样说明了“少部分人受益”的问题,“在现行美国国内开展的肿瘤基因靶向治疗中,经过肿瘤基因组测序等分子技术,有30%—50%的病人可找到驱动性的基因突变,但其中只有3%—13%的病人能够找到对应的已上市治疗药物。整体计算,获益者仅不到病人的5%。”

“作为一门发展日新月异科学,生物学的干细胞应用,是典型的实践走在理论前面的实例。比如,肿瘤干细胞疗法,干细胞定向诱导分化,干细胞引入后跟组织的作用等等问题没有彻底搞清楚,就开始了干细胞的应用。我个人认为,在动物身上的实验尚未充分完善之前,大家不要着急用于人体。同时,克隆人是不可以的。”中科院遗传与发育研究所生物医学研究中心高级工程师姜韬告诉科技日报记者。

姜韬解释,在应用上,社会各界想象力很丰富,但科学家首先将其作为新材料,对早期胚胎发育、细胞分化、模式建成等重要基础问题进行研究。或许社会上部分商业公司会开发人体应用,这比较令人担忧。

“这项成果的重要意义在于又有了全新的材料和视角,研究哺乳动物早期胚胎发育中细胞分化和模式形成的细胞和分子机制,有助于科学家研究清楚哪些重要因素引导了一个对称的球形受精卵,怎么可以发育出呈不对称结构的早期胚胎这个根本问题。”姜韬说。

“最快在3年内就能获得可用的人造小鼠胚胎,但人类胚胎的出现还需等很长时间。”瑞福隆说,“但我不认为应该用囊胚来繁殖人类,这在伦理上很成问题,可能会出现某个活人的克隆体。人类克隆是被完全禁止的。”

任金琪认为,目前研究只是以小鼠为对象材

用类囊胚繁殖人类? 想多了!

第二看台

本报记者 马爱平

科学家距离在不使用精子和卵子的情况下制造出人工生命又迈出了一大步。近日,来自荷兰马斯特里赫特大学等的研究人员将两种完全不同的小鼠干细胞放在一个培养皿里,结果它们长成初期的胚胎形态。研究人员将其称为“类囊胚”(blastoid)。

研究人员表示,该技术将在3年内制造出不用精子和卵子培育的小鼠。不过,也有专家担忧,如果这项技术复制到人类身上,可能会带来新的威胁。真会如此吗?

“这项技术离应用还很远,所以应用上的伦理之争并不紧迫。目前,它对人类提出的最大挑战是,原来获取任何一个哺乳动物的胚胎,都离不开卵或者精子等生殖细胞,而这项技术已彻底不再需要生殖细胞了。此前人类已经掌握把体细胞诱导成为多能干细胞的技术,而这项技术可以进一步让这些来自体细胞的干细胞直接构建出胚胎。”20日,东北农业大学生命科学院教授、家畜胚胎工程实验室主任刘忠华告诉科技日报记者。

可用于生殖研究和药物筛选

囊胚是一团球形的细胞群结构,由滋养层、内细胞群和充满液体的囊胚腔组成。发表在《自然》杂志上的这项研究,获得的“类囊胚”主要用于药物试验和不育症研究。

“胚胎非常宝贵,而且如果没有足够的数量,就不可能用它们来试验药物。有了囊胚,就能获得足够的数量进行药物筛选性研究。”该研究负责人、荷兰马斯特里赫特大学教授尼古拉斯·瑞福隆说。

那么,这项技术是如何实现的?“人造胚胎的过程是把体细胞诱导成为两种不同类型的干细胞,一种是类似于胚胎早期的内细胞团的成分,另外一种类似于囊胚当中滋养层的状态,然后在科学家构建的三维培养环境中发育,通过相互作用成功构建出早期囊胚的类似物。”刘忠华说,“这项技术的难点在于,以前没有科学家能够直接从干细胞构建出胚胎。”

事情的转机发生在2017年,剑桥大学等科学家首次在体外合成了人造小鼠胚胎。他们利用小鼠的胚胎干细胞、滋养干层细胞以及细胞质基质,在培养基中成功地诱导合成了类小鼠胚胎结构。

用于人类还需等很长时间

“哺乳动物的受精卵在子宫着床前,需要先发育成囊胚。这个囊胚是由外层的滋养层细胞,包裹滋养层里面的内胚层胚胎干细胞形成。瑞福隆实验室把滋养层干细胞和胚胎干细胞混合起来,形成可着床的类囊胚。”美国KXTbio生物技术公司研究助理任金琪告诉科技日报记者。

“发育生物学所用的实验手段和胚胎培养条件比较苛刻,有很多难以控制的要素,需要长期大量的实验来摸索条件。”任金琪说,这项技术极大地鼓舞了鼠类囊胚细胞的发育研究。根据报道,瑞福隆实验室尚未成功观察到此类囊胚的子宫着床发育,所以用这些类囊胚孕育小鼠还要再等几年。但这项技术可提供大量的类囊胚,应用于人类的生殖研究和药物筛选,只是利用人类的干细胞材料获得类囊胚,预计困难重重。

“最快在3年内就能获得可用的人造小鼠胚胎,但人类胚胎的出现还需等很长时间。”瑞福隆说,“但我不认为应该用囊胚来繁殖人类,这在伦理上很成问题,可能会出现某个活人的克隆体。人类克隆是被完全禁止的。”

任金琪认为,目前研究只是以小鼠为对象材



扫一扫
欢迎关注
生物圈1号
微信公众号