

## “小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

## 《细胞—代谢》

## 科学家总结

## 肿瘤代谢异质性的机制和意义

美国得克萨斯大学西南医学中心 Ralph J. DeBerardinis 等研究人员在 9 月 3 日出版的《细胞—代谢》上发表综述,总结了肿瘤代谢异质性的机制和意义。研究人员表示,肿瘤表现出代谢重塑的活性,从而促进癌症进展。

人们目前对控制体内肿瘤代谢过程以及鉴定肿瘤代谢弱点的有效手段了解有限。虽然许多文献都侧重于刻板的、细胞自主的途径,但最近的工作强调了肿瘤间甚至在实体肿瘤不同区域内的代谢的异质性和灵活性。代谢异质性很重要,因为它会影响治疗的弱点并可能预测临床结果。

这篇综述描述了当前关于肿瘤代谢调节的概念,重点关注癌细胞固有的过程以及肿瘤微环境对癌细胞施加的因素。研究人员讨论了在临床前癌症模型中鉴定亚型选择性代谢弱点的实验方法。最后,研究人员总结了人们在原发性人类肿瘤中表征代谢的付出。这能在临床相关微环境背景下产生对代谢异质性的新见解。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.013>

## 《自然—遗传学》

## 单基因对人类顺式遗传率的贡献

## 约为 25%

美国加州大学旧金山分校人类遗传学研究所教授 Noah Zaiten 及其团队发现了超罕见的变异驱动人类基因表达的顺式遗传。该研究 9 月 2 日发表于《自然—遗传学》。

课题组人员开发并严格验证了一种联合评估所有等位基因(包括单基因)对表型变异的贡献的方法,将该方法应用于转录调控。科学家利用来自 360 个欧洲个体的全基因组 DNA 和淋巴细胞样细胞系 RNA 测序数据进行保守估计,单基因对顺式遗传率的贡献约为 25%,这使得其他频率的贡献相形见绌。大多数(约 76%)的单例遗传力来自于额外的数千个样本中缺失的超细微变异。科学家进一步开发了一个推理程序,以证明结果与普遍的纯化选择一致,从而塑造了大多数人类基因的调控结构。

研究人员表示,绝大多数人类突变的等位基因频率都在 1% 以下,其中多数只出现过一次(即单基因突变)。孟德尔疾病主要由罕见的等位基因引起,但其对复杂表型的累积贡献在很大程度上是未知的。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0487-7>

## 《自然—医学》

## CAR T 细胞疗法

## 可用于治疗儿童白血病

英国伦敦大奥蒙德街儿童医院 Persis J. Amrolia 研究小组宣布,使用低亲和力的 CD19 CAR 细胞治疗儿童患者后,体内的 CAR T 细胞都获得了增强扩增,持续时间也获得延长。相关论文 9 月 2 日在线发表于《自然—医学》。

嵌合抗原受体(CAR)修饰的靶向 CD19 的 T 细胞在复发/难治性急性淋巴细胞白血病(ALL)中表现出了强烈反应,但包括细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性在内的毒性,限制了其更广泛的应用。此外,40%~60%的患者复发是由于 CAR T 细胞持久性差或 CD19 克隆的出现。一些因素,包括单链间隔的选择、细胞外和共刺激域的选择,对 CAR T 细胞的功能和持久性有深刻影响。

该研究组制备了一种新的 CD19 CAR(CAT),其亲和力和低于许多临床研究中使用的高亲和力和结合剂 FMC63。与 FMC63 CAR T 细胞相比,CAT CAR T 细胞在体外的增殖和细胞毒性增强,在体内和体外的抗肿瘤活性增强。在一项临床研究中,14 例复发/难治性儿童 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者应用 CAT CAR T 细胞治疗后,12 例获得了分子缓解。在最后一次随访中,14 例患者中有 11 例表现出持续性,与公布的数据相比,CAR T 细胞扩增增强、毒性低、无严重 CRS。一年的总体生存率和无事件生存率分别为 63% 和 46%。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0549-5>

## 《柳叶刀》

## 社区综合干预

## 降低高血压患者心血管风险

加拿大麦克马斯特大学 Jon-David Schwalm 与合作者进行了一项大型试验,探讨通过社区为基础的综合干预降低高血压患者心血管风险的效果。研究论文 9 月 2 日在线发表于《柳叶刀》。

HOPE4 是一项开放的、基于社区的、随机分组的对照试验,在哥伦比亚和马来西亚 30 个社区招募了 1371 名新发或控制不佳的高血压患者,均随访 12 个月。

干预措施包括非医务人员通过电脑评估心血管风险和咨询治疗方案、推荐免费降压药和他汀类药物并由医生进行监督、家人朋友对其支持以提高药物依从性并保持健康生活方式。研究人员采用弗雷明翰风险评估对两组患者 10 年心血管疾病的风险进行评估。

对照组的 10 年心血管疾病风险降低了 6.40%,干预组降低了 11.17%,差异为 -4.78%。干预组患者的收缩压平均降低了 11.45 mmHg,低密度脂蛋白平均降低了 0.41 mmol/L,差异显著。干预组中有 69% 的患者血压控制低于 140 mmHg,显著高于对照组(30%)。干预组中未发生任何安全问题。

相关论文信息:

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31949-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31949-X)

更多内容详见科学网小柯机器人频道:

<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>

## 日本进行首例再编程干细胞角膜手术

## 患者视力在术后有所改善

本报讯 一名四十多岁的日本妇女成为世界上第一个用重新编程的干细胞修复角膜的人。

在 8 月 29 日举行的新闻发布会上,大阪大学眼科专家 Kohji Nishida 表示,这名妇女患有一种疾病,导致其修复角膜(覆盖并保护眼睛的一个透明层)的干细胞消失。这种情况会使患者视力模糊,并可能最终造成失明。

为了治疗这名妇女,Nishida 说,他的团队利用诱导多能干细胞(iPS)细胞制造出了角膜细胞的薄层。这些细胞是通过来自捐赠者的成熟皮肤细胞重新编程为胚胎样状态得到的。它们之后可以转变成其他类型的细胞,例如角膜细胞。

iPS 细胞是通过对成熟体细胞“重新编程”而培育出的干细胞,拥有与胚胎干细胞相

似的分化潜力。与利用患者本人 iPS 细胞相比,用异体 iPS 细胞培育成组织细胞后再移植,所需费用和时间会大幅减少,因此相关研究在医学界备受关注。

Nishida 说,自从一个月前接受移植以来,这名妇女的角膜依然很清晰,并且视力也有所改善。

目前,眼角膜受损或发生病变的患者通常使用已去世捐赠者的角膜组织进行治疗,但在日本,等待移植此类组织的患者的名单很长。

日本在批准 iPS 细胞的临床应用方面走在世界前列。京都大学干细胞生物学家山中伸弥曾因这项研究获得了诺贝尔奖。

日本医生还曾使用 iPS 细胞在很多医疗领域进行了研究。

## ■ 科学此刻 ■

## 歌声“出卖”

## 座头鲸

旅行时,口音会不时地“出卖”你。同样的道理似乎也适用于座头鲸——它们的歌声特征可以揭示其最初来源。更重要的是,当座头鲸旅行时,它们的歌声会随着其听到的来自不同地区的同类的歌曲而改变。相关成果日前发表于英国《皇家学会开放科学》。

2015 年 9 月至 10 月,英国圣安德鲁斯大学的 Ellen Garland 和同事录制了座头鲸经过南太平洋克马德克群岛附近时的歌声。录制地点还包括座头鲸集中觅食和繁殖的地方,这些地点横跨西太平洋和南太平洋中部,以及澳大利亚东部和西部。

该团队将每首歌曲分成若干像音符一样的单元和短语。单元组合在一起形成短语,重复出现的短语则组成一个主题。要形成一首歌,需要演唱若干主题。

他们从 52 名座头鲸“歌手”中发现了 3 种类型的“歌曲”。第一种主要分布在太平洋中部,包



鲸的歌声揭示了其老家。

图片来源: Tony Wu/naturepl.com

括库克群岛和法属波利尼西亚。第二种在西半球最为常见,包括新喀里多尼亚、汤加和纽埃。第三种仅在澳大利亚东部海域有记录。

随后,研究人员将这些歌声与迁徙中转站——克马德克群岛附近座头鲸的歌声进行比较。在那里,他们发现了第一种歌曲类型的两个不同版本。这些“歌曲”随着座头鲸的传唱而变化,添加了一些即兴片段或音符。

根据这些记录的相似度占比,研究人员可以确定克马德克群岛的座头鲸来自哪个岛屿。通过

对会唱歌的座头鲸的基因和照片进行鉴定,这些发现得到了证实。来自克马德克群岛的“歌曲”没有一首与来自西澳大利亚的相匹配,也很少有“歌曲”与来自法属波利尼西亚和东澳大利亚的类似。

Garland 表示,很有可能其他地方,如克马德克群岛,来自不同地区的座头鲸在迁徙路线或觅食地相遇并传唱它们的歌声。(宗华)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1098/rsos.190337>

## 气温上升 香蕉减产

积最大的 10 种作物之一。过去 60 年间,随着全球变暖,香蕉产量每年每公顷增加了 1.37 吨。目前香蕉产量约为每公顷 10~40 吨。

但英国埃克塞特大学的 Dan Bebbier 和同事开展的一项最新研究表明,随着持续的气候变化,香蕉年产量增幅将开始下降。到 2050 年,这一数字可能降至每公顷 0.19~0.59 吨。

Bebber 和印度班加罗尔国家生物科学中心的 Varun Varma 基于 27 个国家 1961 年以来的数据库,并结合温度和降雨量记录,建立了一个香蕉生产最佳条件模型。从全球来看,香蕉生产的理想平均温度约为 26.7℃,但各国的最佳水平并不相同。预计未来的气温将遵循联合国气候科学小组提出的两种最糟糕的假设。

香蕉在高收入国家很便宜,因此生产者很

可能受到产量变化的严重影响。“对于农民来说,即使是很小的损失,也是一个问题。”Bebber 认为。据估计,有 4 亿人将香蕉作为主粮作物,因此这也涉及到粮食安全问题。

英国谢菲尔德大学的 Robert Caine 表示,发展中国家可能需要利用现代技术对抗气候变化对农业的影响。

Bebber 介绍,最近在拉丁美洲出现了一种被称为 TR4 的致命真菌,对香蕉来说是一种更直接、更严重的威胁。但他认为,真菌威胁可能不是一个大问题,因为它可以通过杂交或基因工程解决。随着全球变暖,适应更热的地球需要改变香蕉的整个生理机能,这将成为未来重点关注的问题。(徐徐)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0559-9>

## 把“潘多拉魔盒”变成“济世悬壶”

(上接第 1 版)

与 EDIT—101 不同,TRED 疗法不仅用基因编辑工具破坏突变基因,还通过引入 MS2—RecA 复合蛋白系统,促进突变位点的同源重组,从而实现基因矫正和细胞功能修复的目的。

“CRISPR/Cas9, 正像它的绰号‘基因魔剪’那样,是一把能剪开基因的剪刀。”仇子龙说,“比较两种针对眼科疾病的基因编辑疗法,EDIT—101 是通过基因编辑对由基因突变导致的异常基因剪切位点进行修复;TRED 则是先剪开异常基因,再像打补丁一样,把正常的基因修复上去。”

在当前的技术水平下,单纯使用 CRISPR/Cas9 剪切破坏基因序列的成功率比较高,而机体自发的同源重组进行修复的成功率则非常低。薛天认为,EDIT—101 这种治疗方案针对 LCA10 型这一特殊遗传疾病,仅需破坏一定的基因序列,巧妙避开了目前同源重组修复效率低下这一普遍技术难题。因此,EDIT—101 很适合作为一个打开 CRISPR/Cas9 基因编辑

治疗之门的先导方向。

然而,像 LCA10 型这样只需要剪切异常基因就能治好的遗传性疾病毕竟是少数。“绝大多数遗传疾病,还是需要把 CRISPR 基因剪刀和其他的修复工具配合在一起发挥作用。因此,怎么提高修复效率,是科研人员未来必须攻克的问题。”仇子龙说。

## 打开方式正确就不是“潘多拉魔盒”

EDIT—101 并不是第一个获批进入临床试验的基因编辑治疗方案。

早在 2018 年 5 月,欧洲就首次批准了利用基因编辑技术治疗 β 型地中海贫血的临床试验,这也是欧洲批准利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术治疗的第一种人类疾病。这种名为 CTX—001 的治疗方案是对患者的造血干细胞进行体外基因编辑,验证无误后再移植进患者体内。

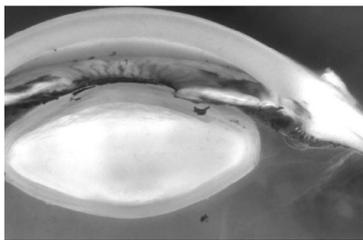
华东师范大学研究员吴宇轩曾参与这一研究。他对《中国科学报》说:“包括多种眼科疾病、β 型地中海贫血、镰刀状细胞贫血等在内,

目前开展的基因编辑临床试验大都以当下无药可治的遗传疾病为攻克目标,如若成功,可以立即造福病人与社会,同时也可以反馈信息以促进基因编辑研究的进一步发展。”

然而,与传统的医疗技术相比,基因编辑疗法似乎更容易触动公众的敏感神经。有人视基因编辑为“潘多拉魔盒”,对 CRISPR/Cas9 这把“基因魔剪”逐渐从实验室走向更广泛的人类生活感到不安。

对此,几位受访专家均表示,有必要严格区分对人类胚胎、生殖细胞的基因编辑和对成体细胞的基因编辑。前者不仅会通过遗传传递给下一代,进入全人类的基因库,还会影响个体身上的全部细胞。这对单纯的治疗来讲,不仅没有必要,还会大大增加预期外不良表型的风险。因此,在可见的一段历史时期内,还应禁止开展人类胚胎和生殖细胞的基因编辑研究。

“目前来看,基于成体细胞的基因编辑疗法才是值得提倡的策略。”吴宇轩说,“但前提是实验设计规范严格、伦理问题考虑周全,技



透明的角膜保护眼睛免受伤害。

图片来源: Ralph C. Eagle Jr

实施下一例手术,并希望 5 年后能在诊所里进行这样的手术。(赵熙熙)

## 美欧卫星险相撞

据新华社电 欧洲航天局日前对一颗所属卫星采取紧急变轨操作,避免了一场可能与一颗美国卫星相撞的“太空交通事故”。被指责“放任不为”的美国太空探索技术公司 9 月 3 日称,通信不畅导致其未采取行动。

欧航局 9 月 3 日发布声明称,大约一周前,美军军数据显,9 月 2 日欧航局“风神”气象卫星可能与“星链 44”卫星发生碰撞。欧航局太空碎片办公室 8 月 28 日联络了“星链”团队,该团队在一天内回复说没有计划采取行动。

欧航局指出,相撞的可能性达到万分之一,是确定采取行动的临界值。9 月 1 日,碰撞可能性升高到约千分之一。9 月 2 日,欧航局根据早先的交流记录判定美国卫星不会变轨,于是发出指令,使“风神”卫星三次点火变轨,避免了事故的发生。

太空探索技术公司 9 月 3 日在一份声明中说,8 月 28 日与欧航局联络时,碰撞风险只有五万分之一,没必要采取行动;后来美国空军提示碰撞风险超过万分之一,公司通信系统出现故障,导致技术人员没有看到后续事态进展的邮件。如果“星链”技术人员看到了相关通信内容,肯定会联系欧航局,确定最佳的协助方案或自己采取避让操作。

欧航局太空安全主管霍尔格·德拉格指出,此事件中双方都没有错,但这表明迫切需要开展适当的太空交通管理,保证卫星运营方沟通顺畅,并发展航天器自动避让技术。(周舟)

## 营养学家警告 素食饮食不利于大脑健康

据新华社电 日前有营养学家指出,素食为主的饮食可能会影响对大脑健康至关重要的营养物质胆碱的摄入。

来自咨询机构“营养观察”的埃玛·德比希尔博士在新一期《英国医学杂志—营养、预防与健康》期刊上发表文章指出,胆碱这种主要存在于动物性食品的营养物质,对大脑健康,尤其是胎儿大脑发育至关重要,还会影响肝功能。但人体肝脏自行产生的胆碱不足以满足需要,还需从饮食和补充剂中获得。

胆碱主要来自牛肉、鸡蛋、乳制品、鱼和鸡肉等,从坚果、豆类 and 西兰花等十字花科蔬菜中也能获得少量胆碱。目前一些提倡限制全脂牛奶、鸡蛋和动物蛋白摄入的饮食指南可能会影响对胆碱的摄入。

德比希尔说,美国医学研究院自 1998 年起建议女性和男性每日胆碱最低摄入量分别达到 425 毫克和 550 毫克,孕妇和哺乳期妇女需达到 450 毫克或 550 毫克;欧盟食品安全局也在 2016 年发布了胆碱的最低建议摄入量,然而在北美、澳大利亚和欧洲一些国家的膳食调查显示,人们日常胆碱摄入量仍低于建议标准。(胡丹丹)

术体系也要非常完善和成熟。”

众所周知,CRISPR/Cas9 基因编辑过程中存在“脱靶”现象,也就是“剪刀”剪在了错误的位置上。理论上讲,技术进步只能降低脱靶概率,却不能完全避免脱靶。但吴宇轩认为,只要设计严谨、前期验证实验周全,脱靶并不是一个很大的威胁——目前用于临床的基因编辑策略都基于 Cas9 RNP (Cas9 蛋白与合成的 sgRNA 在体外孵育形成的复合物),Cas9 蛋白会在编辑完成后很快降解,脱靶的概率也随之大大降低。即便发生脱靶现象,在多数情况下也不会产生副作用。

“一切医学手段都是获益和风险的权衡。”薛天说,“重要的是当一种疗法走向临床试验,被直接用于人体时,必须有专业的伦理委员会去评估它的潜在风险是否可以接受、值得接受。”

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0327-9><https://doi.org/10.1038/s41591-019-0401-y><https://doi.org/10.1126/sciadv.aav3335>