

“从未想过这能救命”

生物学家“意外”培养迷你器官

50岁生日时,Els van der Heijden 感觉身体更差了。她患有遗传性囊胞性纤维化(CF),van der Heijden 一直在努力与疾病作斗争。但这位生活在一个荷兰小镇的女性,经常感到“乌云压顶”。2015年,她开始感到疲劳并喘不过气,她预感也许生命快终结了。

后来,她从报纸上读到一篇文章,一个名叫 Fabian 的同样患有 CF 的孩子,他的生命是科学家从其结肠中提取组织样本后培育的一个“微型器官”拯救的。医生用这个小器官测试药物伊伐卡托。该药物非常昂贵,荷兰保险公司拒绝在没有证据显示它能帮助 CF 患者的情况下提供保险。

Fabian 的 CF 由一个极罕见的突变引起,因此他没有足够的证据提供给保险公司。但研究显示,他的迷你肠道对伊伐卡托出现了反应,而且他在服药后几个小时内症状就改善了。最终,他的保险公司同意报销药费。

类器官试药

van der Heijden 的医生也为她做了一个迷你肠道,实验显示,它对一种名为 Orkambi 的药物有反应。这种药结合了伊伐卡托和另一种化合物鲁马卡托。在开始使用这种药物组合后几周内,“我充满了能量,我第一次觉得身体就像它应该的那样在运作”。她说。

而这项改变生命的技术是在 Hubrecht 研究所所长 Hans Clevers 的实验室里开发出来的。十多年前,Clevers 就发现了一种肠道内的母细胞,可以产生所有其他的肠道细胞。在合适的条件下,他的团队将这些细胞培育成一个铅笔尖大小的 3D 类器官。它在功能上与肠道相似,并充满所有主要的细胞类型——这是一个类器官。

Clevers 于 2009 年报道了这一成果,并表示这极有可能成为个体化医疗的有力工具。而这种个性化制作的迷你肠道目前已被用于 CF 药物测试。这种疾病源于基因突变,导致离子通道障碍,破坏了肺部和肠道液体转运。

研究人员把不同药物加入由患者细胞培养出来的类器官中,如果药物能够打开离子通道,那么液体就能进入肠道内皮细胞,肠道类器官就会肿胀起来。Clevers 表示,用肠道类器官开展药物筛选工作要比对临床患者进行临床试验更便捷,而且成本更低。

这只是变革的开始。Clevers 等人还培养了其他类器官,例如胃、胰腺、大脑和肝脏。由于易于操作,类器官能揭示组织是如何发展和修复损伤的。但许多研究人员说,最令人兴奋的是,他们能以新方式对疾病进行建模。

研究人员正在从肿瘤细胞中提取材料制造类器官以模拟癌症,并将特定的突变引入由健康组织制成的类器官中,研究癌症是如何产生的。2015年,Clevers 团队与美国纽约冷泉港实验室肿瘤学家 David Tuveson 团队合作,用结肠癌肿瘤细胞培育了一批类器官,同时还用胰腺癌患者的活检组织培育了胰腺类器官。这两种类器官都可以用来筛选最佳抗癌药物。

“这些类器官极有可能改变许多严重疾病的疗法。”麻省理工学院干细胞专家 Rudolf Jaenisch 说。



生物学家 Hans Clevers 坦言自己从未预料到其成果能惠及广大病患。
图片来源: SANDERHEEZEN

站在最前沿

Clevers 觉得自己运气极好。作为一名生物学家,他从来没有想过与现实应用有关的问题。“我通常受自己的好奇心驱动。”他说,“而且 25 年里,我们发表的论文对这个星球上的任何人都没有实际意义。”

那是一个阳光明媚的夏日清晨,Clevers 在开实验室汇报会。当时,一个博士后展示了她为研究小细胞肺癌培养的一个类器官模型;另一个人则报告了利用人体肠组织培养激素分泌类器官的进展。

每当他们的研究让 Clevers 感受不到鼓舞时,他就会鼓励他们应更有雄心:“你为什么不去追求一些你不知道的东西呢?”

“Hans 有能力提出一些不会被预期答案所污染的问题。”乌得勒支大学医学中心(UMCU)儿科主任 Edward Nieuwenhu 说。“他有一个比大多数数人更灵敏的鼻子,用来嗅探和寻找有趣的东西。”荷兰内政大臣 Ronald Plasterk 说。他曾于 2002 年至 2007 年与 Clevers 担任实验室联合主任。

类器官是用干细胞在实验室里培育出的多细胞结构。肉眼看上去,这些比芝麻粒还小的小球似乎就是细胞无规则地聚集在一起。但将它们放到显微镜下,类器官却有十分复杂的结构;肾脏上有微小的细管,大脑皮层或肠道内有精妙的褶皱。它们虽然不是真正意义上的器官,但功能和生理反应相似。

实际上,早在 20 世纪初,胚胎生物学家就发现,将海绵细胞完全分散后,它们还能重新聚集到一起。但相关研究很快被人遗忘,直到 2008 年,日本科研人员成功地利用小鼠和人胚胎干细胞培育出了类似大脑皮层、有层次的细胞团。于是,科研人员开始尝试利用胚胎干细胞培育

各种组织和器官。

在经历了近 10 年的漫长实验后,Clevers 的博士后 Nick Barker 在 2007 年挖到金矿:他发现小鼠肠道内携带 LGR5 受体的细胞能发育成所有的肠道细胞类型,而 Wnt 信号通路中的分子会发出让这些细胞分裂的信号。

之后,Barker 发现其他器官中的 LGR5 阳性细胞也是如此。在肝脏等器官中,这些细胞通常具有活性,但只有当组织损伤时它们才增殖。当时虽然干细胞培养还很困难,但 Clevers 实验室的另一位博士后 Toshiro Sato 调制了生长因子混合物,诱导肠道干细胞在培养皿中进行复制。几个月后,研究人员在显微镜下看到的已经不只是细胞团了。

这些肠道干细胞开始分裂产生各种细胞,并且形成了有孔的球状结构。研究人员还在这种球状结构的内部发现了类似于肠道绒毛和隐窝的结构。“这看起来就和肠道组织一模一样,实在是太漂亮了。”现就职于日本庆应义塾大学的 Sato 回忆道。

而相关论文在发表前曾被拒多次,Clevers 回忆称:“没有人相信这是真的。”论文的另一位作者 Meritxell Huch 也表示,“这是一个激动人心的时刻,我们站在了最前端。”

急流勇进

其他实验室也争相开启类器官培养研究。就在 2009 年 Clevers 等人的论文发表前,斯坦福大学 Calvin Kuo 实验室的博士后 Akifumi Ootani 使用了其他策略培养了类器官。Kuo 使用了组织碎片而不是单个干细胞,并将样本放于凝胶中且一部分暴露于空气里,而非完全浸泡在营养液中。

大约同一时期,日本理化学研究所的 Yoshiki Sasaki 使用胚胎干细胞培育出首个大脑类器官。也有其他研究人员使用诱导多能干细胞培养出类器官。

2017 年,美国辛辛那提儿童医院研究人员利用人类多能干细胞培育出肠管状的组织,并在其中加入这种生长因子,成功启动了一段与身体结构相关的基因代码,促使细胞发育形成结肠“类器官”。在移植到实验鼠体内发育 6 到 10 周后,该“类器官”的形态、结构、分子和细胞特性等都与人类结肠相似。

这些不同的方法培养出的类器官各有利弊。Kuo 的类器官含有多细胞类型,可以“观察到肌肉收缩等高阶行为”,更适用于研究免疫疗法等治疗的靶向基质。而 Clevers 的类器官主要由上皮细胞组成,所以他的技术对大脑和其他没有上皮细胞的器官不起作用。他的类器官也不能用来测试针对血管或免疫系统的药物。

不过,迷你类器官与真实的器官相比还非常粗糙。而且,迷你器官缺乏血管系统,因此只能永远处于迷你和简单状态,科学家还无法培育出任何接近实际大小的体外器官。

但研究人员相信,类器官的出现至少给他们指明了今后努力的方向,他们的长期目标就是要在功能上尽可能地替代人体器官。

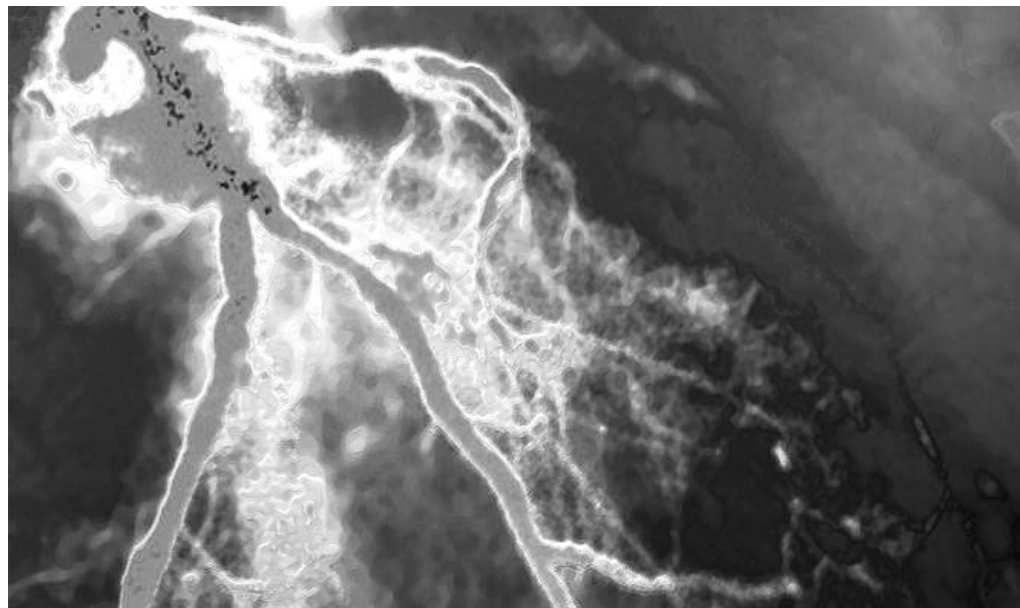
无论如何,Clevers 表示自己从“找到新奇东西的满足感”中得到了很大满足。即便最近的实验表明,当一个器官缺乏 LGR5 阳性细胞时,已分化的细胞也可能“去分化”和修复组织。“有些器官可能根本没有专门的干细胞。”Clevers 说。

在被问及看到自己的发现对 Fabian 和 van der Heijden 等病人有巨大的好处时有何感受,Clevers 只是简单地说:“我没有想到这一点。”

(张章编译)

抗炎药也“抗”心脏病

科学家首次证明心脏病与炎症有关



一种有针对性的抗炎药能减少心脏病发作或中风的风险。
图片来源:Zephyr/Science Source

研究的达特茅斯—希区考克医学中心心血管中心主任 Mark Creager 解释说,如今研究人员相信,“整个动脉硬化过程开始于炎症事件”。然而,炎症是否真的同触发心脏病——通常在动脉斑块令动脉破裂和堵塞时发生——存在关联,而不仅仅是漫长的炎症过程最终引发了心脏病?当 Libby 在实验室中马不停蹄地工作时,布莱根妇女医院的另一名心脏病专家 Paul Ridker 开始在人群中验证这一假设。Ridker 证

实,人体血液中高水平的炎症分子能帮助预测心脏病。其中一个此类标记物被称为 c 反应蛋白(CRP)。Ridker 在患者中发现,通过降低胆固醇预防心脏病发作的他汀类药物同样能降低 CRP 水平,从而表明它们能减弱炎症。而 Libby 也在动物中发现了类似结果。不过,并没有内科医生能保证,这种抗炎能力同他汀类药物的心脏保护作用存在任何关联。

与此同时,来自其他动物和观察性研究的结

果似乎在抗炎性药物如何影响人类心脏方面存在冲突。2004 年,一项大型临床试验对服用非类固醇性抗炎药物(NSAID)万络的关节炎患者进行了研究,并且发现该药物使心脏病发作的正常风险翻倍。此项研究使万络最终从市场上撤出。同时,若干研究证实,作为强有力的抗炎性药物,他汀类药物也没能防止出于其他原因服药的人群出现心脏病发作或中风现象。

Ridker 和 Libby 推测,抗炎性要发挥作用,就必须更具有针对性,而 NSAID 和他汀类药物对整个身体都能产生广泛影响。两人关注的是已获批准用于治疗青少年关节炎的单克隆抗体——康纳单抗,因为它能选择性地将一种被称为 IL-1β 的分子。IL-1β 是驱动动脉硬化通路的一部分。他们共同说服诺华公司资助此项研究。

招募的心脏病患者均拥有较高的 CRP 水平,并且获得了最好的治疗方法,包括强效的他汀类药物治疗。一半患者同时接受了每年 4 次的康纳单抗注射,剂量从 3 种里面随机选取。

最终,这些注射产生了影响。接受安慰剂注射的参与者在 1 年后再次患上心血管疾病的风险约为 4.5%,而对于接受中等剂量康纳单抗注射的人群,这一比例降为 3.86%。这意味着他们遭遇心脏病发作或中风以及死于心血管疾病的风险要低 15%左右。在约 3 年半的时间里,安慰剂组 3344 人中,有 535 人遭遇了此类“事件”。相比之下,接受中等和高剂量康纳单抗注射的 4547 人中,有 642 人出现这种情况。同时,被注射了康纳单抗的参与者需要支架或搭桥手术的几率降低 30%左右。这表明,抑制炎症有助于动脉维持健康。

(宗华编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

澳银行因未预测气候变化的金融风险吃官司



气候预测表明,澳大利亚将面临日益增多的严重干旱和森林大火。
图片来源:Daniel Munoz

一家澳大利亚法庭将于下个月开始听取来自一家银行股东的证词。他们已起诉该银行未披露其对气候变化的易感性。

该案例凸显了这样一个事实,即全球金融机构在承认气候变化会对基础设施、农业和房地产投资造成威胁方面表现得很迟缓。不过,研究人员表示,此次诉讼还表明,澳大利亚和很多其他国家目前尚无法预测气候变化带来的金融风险。

不久前,澳洲联邦银行的股东 Guy Abraham 和 Kim Abraham 发起了该诉讼。他们认为,该行 2016 年的董事会报告并未向投资者充分告知气候变化带来的风险。他们的诉讼还包括强制银行在未来的年度报告中不会出现同样遗漏。

悉尼气候系统科学卓越中心气候科学家 Andy Pitman 表示,研究人员已连续多年警告公司和政府部门有必要对向公众和私人用户提供预测和其他信息的气候建模和相关领域气候服务进行投资。Pitman 介绍说,其团队若想为银行提供所需的气候信息,需要大量投资以及 5 到 10 年时间。

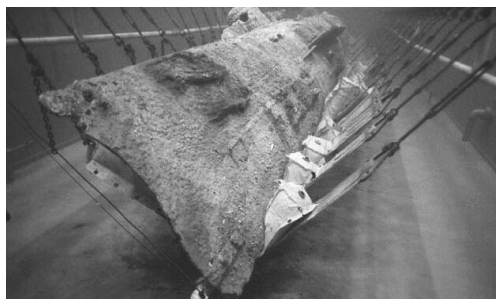
他同时表示,为让预测变得有用,就必须有专门针对商业或政府气候易感性的时间尺度,比如持续几个月到数年的时间段,或者诸如农场大小等狭小的空间尺度。“这非常具有挑战性。”Pitman 表示,“相当于一辆在悉尼附近行驶的汽车和一辆能赢得一级方程式大奖赛的汽车之间的差距。”

Pitman 介绍说,虽然理论上作出此类预测是可能的,但“实际上执行起来是一项浩大的工程”。这要高伦性能超级计算机产生大量数据。

美国哥伦比亚大学气候和社会国家研究所气候科学家 Simon Mason 表示,目前还没有哪个国家能产生这种尺度以及详细规划所需精确度的气候预测。即便是最好的预测也存在很高的不确定性,使其很难用于规划。

Mason 介绍说,比如,一家农业银行想知道农场可能经历旱灾的概率,对未来 10 年的预测或许显示更加频繁的干旱发生的概率有 60%。但这无法表明干旱将有多严重或者它们是否会导致庄稼歉收。“要回答这些问题,需要开展很多研究。”(宗华)

科学家破解美国内战潜艇沉没之谜



被保存起来的“汉利号”
图片来源:Friends of the Hunley

研究人员表示,他们破解了关于美国南北战争最令人费解的谜团之一:是什么导致“汉利号”潜艇的沉没。“汉利号”是历史上第一艘击沉敌方舰艇的作战潜艇。

1864 年 2 月 17 日,这艘属于南方邦联的船在刚刚摧毁查尔斯顿海港中的“豪萨通尼克号”战列舰后便和全体船员一起消失了。“汉利号”的残骸直到 1995 年才被发现。当它在 2000 年被从海底打捞上来时,8 名船员的骨架仍在各自的岗位上,没有任何试图逃跑的迹象。

自此,考古学家和生态环保人士开始专注于研究这艘保存在南卡罗来纳州克莱姆森大学修复研究所的潜艇,以寻找其毁灭的线索。主流的观点包括:“豪萨通尼克号”船员击中了它;同另外一艘船偶然相撞;潜艇自带鱼雷产生的冲击力使船员丧失行动能力并且可能立即死亡。

杜克大学损伤生物力学专业研究生 Rachel Lance 表示,现在看来,最后一种理论看上去是正确的。“爆炸产生的压力波被传播到潜艇内。它是如此强劲,以至于船员因此丧生。”

Lance 和其他研究人员通过弓弩大小只有“汉利号”1/6 且在农户池塘中沉没的 USS Tiny 比例模型,模拟了船员遭受的爆炸力。他们在日前出版的《科学公共图书馆·综合》上发表了这一成果。

曾在美国国家海洋和大气管理局负责海洋遗产管理的 James Delgado 介绍说,“汉利号”是美国内战中由南北双方研制的诸多早期潜艇之一。这艘 12 米长的船由高强度锅炉钢板构成,铆钉被捶打成片并且和外部表面齐平,从而使阻力最小化。船员利用齿轮传动的手动曲柄为船只提供动力,并且弯着腰坐在中间曲轴上面的凳子上。“汉利号”唯一的武器是填满黑火药的铜柱。Lance 介绍说,铜柱大小和啤酒桶相仿,并且和船头上一个 6.7 米的洞相连。

(徐徐)