

为癌症治疗提供科学依据

上海生命科学院在抗癌研究领域取得新进展

□本报记者 张双虎

癌症是严重危害人类健康的疾病之一,探寻有效预防和抑制癌细胞生长的方法是提高治疗质量的关键,也是科研人员和医学工作者努力的目标。在科技部、国家自然科学基金委员会、中国科学院等方面的资助下,中国科学院上海生命科学院研究员谢东课题组在抗癌研究领域取得系列进展。日前,该研究小组在国际学术期刊《肝病学》(Hepatology)和《抗癌研究》(Cancer Research)上发表两篇相关论文。

术后索拉非尼治疗效果更好

手术切除是目前肝癌治疗的首选方法,但是肝癌术后的5年复发率高达75%以上,严重制约了手术的疗效。

索拉非尼(Sorafenib)是第一个用于治疗晚期肝癌的口服药物。它通过抑制细胞内多种丝/苏氨酸激酶和酪氨酸激酶(如B-Raf和VEGFR等)的活性,来抑制肿瘤细胞生长和血管生成。现有的大型随机对照临床试验证实,索拉非尼对晚期肝癌患者的治疗十分有效。研究数据显示,索拉非尼可延长晚期肝癌患者生存时间超过40%。作为一种新药,虽然没有证据表明此作用仅针对晚期肝癌患者而对早期患者无效,但目前尚不清楚索拉非尼能否在通过手术治疗的早期肝癌抑制术后复发和转移。

对于肝癌治疗来说,国际上按照病情从早到晚,建议相应选择手术切除、消融治疗、化学栓塞治疗。当上述治疗无法施行或者失败时,才会考虑索拉非尼治疗。

“我们的研究表明,相比原发肿瘤,索拉非尼能更加有效地抑制复发肿瘤的生长。也就是说,手术联合应用索拉非尼治疗效果会更好。”谢东说。

谢东课题组与第二军医大学合作,利用荧光素酶标记的异种原位移植肝癌小鼠模型开展了研



究。冯宇雄、王涛和邓跃臻等研究人员设计了“种植—切除—复发”的过程,以模拟和探索索拉非尼对肝癌术后复发转移的影响。研究发现,索拉非尼能强力抑制小鼠肝癌切除术后肿瘤的原位复发和腹腔转移,并显著延长小鼠的生存时间。有趣的是,相比原发肿瘤,索拉非尼能更加有效地抑制复发肿瘤的生长。

“我们从肝癌患者体内取得肿瘤标本,进行活体荧光标记。因为要研究的是肝癌,所以我们也把原位‘种’在大鼠的肝上,这比通常‘种’在大鼠的皮下难度要大很多,这也是我们工作的一个特点。”谢东说,“经荧光标记过的标本在活体情况下都看得到,等肿瘤发后,我们将病变部分切除,同样在切除肝癌的情况下,通过对比用药和不用药两组大鼠的病情发展,我们发现有着显著的差异,用药的大鼠比不用药的复

论上应该死亡,但是由于某种机制而导致细胞不能死亡。所以了解肿瘤的生长和转移机制是抗肿瘤治疗的基础。

非小细胞肺癌是肺癌的主要类型,5年生存率仅为15%。因此,研究肺癌的意义十分重大。Eph家族作为最大的受体酪氨酸激酶家族,在早期发育和成年期中都发挥着重要的作用。近年来Eph家族成员在肿瘤发生发展过程中的作用也得到了广泛关注,人们发现Eph受体在多种类型的肿瘤中都有异常表达,如乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤等,其具体作用与肿瘤的类型有关。然而目前关于Eph家族在肺癌中的报道还很少,其成员之一受体酪氨酸激酶EphB3在非小细胞肺癌中的作用及其分子机制尚不清楚。

谢东课题组博士生季小丹和李果等发现,EphB3在非小细胞肺癌临床样本和肿瘤细胞株中都呈现高表达的趋势,并且其表达水平和临床病理参数密切相关,包括肿瘤大小、分化程度以及转移。

研究显示,在非小细胞肺癌细胞系中过表达EphB3能够促进细胞的生长和迁移,并且显著增强细胞在裸鼠体内的成瘤能力。如果通过RNA干扰引起EphB3沉默,则显著抑制了肿瘤细胞的生长、迁移以及在体内的成瘤和转移能力。

进一步的研究发现,干扰EphB3引起的生长抑制是由于DNA合成降低和caspase-8(一种抗凋亡诱导的凋亡途径所共同作用的结果。

另一方面,干扰EphB3会引起一种酪氨酸激酶和蛋白水平上升、黏着斑数目增加以及周转速度的减慢,从而导致细胞迁移能力的下降。这些工作揭示了EphB3作为非小细胞肺癌中的一个生存因子,通过刺激细胞的增殖和迁移,以及提高细胞的存活能力,促进肿瘤的生长和转移,为非小细胞肺癌的治疗提供了潜在的靶点。

基金简讯

飞秒光物理与介观光学研究取得进展

本报讯 近日,在国家自然科学基金创新研究群体项目、国家重大基础研究计划项目的资助下,北京大学“飞秒光物理与介观光学”创新研究群体采用周期量级飞秒激光系统和冷靶反冲离子动量谱仪装置,首次在实验中通过改变周期量级飞秒激光的载波相位,实现对一氧化氮分子二价电子态的非对称解离通道的控制,同时也实现分子三价离子的非对称解离通道的控制。

研究人员通过实验证实,在一氧化碳分子电离和解离过程中,电子再碰撞激发引起的解离以及电子再碰撞引起电离是主要过程,这两个过程是相互竞争的,并可通过改变激光脉冲载波相位进行调控。

该研究工作表明,通过超快光场控制电子再散射波包与分子离子的相互作用,可以在分子电子态水平上实现对分子高阶电离和解离通道的操控。研究工作发表在近期出版的《物理评论快报》上。(柯旺)

遗传发育所发现智力发育迟滞新机制

本报讯 在国家自然科学基金和科技部的资助下,中科院遗传与发育生物学研究所王朝晖研究组对导致智力发育迟滞的分子机制提供了全新的见解。该研究最近在国际学术期刊《神经科学杂志》(The Journal of Neuroscience)上发表。

酰辅酶A合成酶长链家族成员AC-SL4是脂代谢中一个重要的酶,它催化长链脂肪酸和辅酶A反应生成酰辅酶A。这个步骤使长链脂肪酸活化而进入脂类合成和能量代谢。因此,ACSL4对于许多代谢途径和信号途径都是必需的。这个基因的突变可导致智力发育迟滞,但其发病机制还不清楚。

王朝晖小组最先建立了该疾病的果蝇模型。在最新研究中,该小组张永清等人利用这个模型,进一步在果蝇的神经肌肉系统中分析了该基因的功能。他们发现,dACSL突变体的运动神经元轴突中存在大量突触囊泡蛋白的聚集,而线粒体和细胞粘连分子在轴突中的分布却没有变化。结合免疫染色和电镜,他们确定这些聚集物主要是晚期胞内体/溶酶体以及多囊泡结构等。而这些结构被认为是反向轴突运输的货物,提示dACSL突变体中反向轴突运输可能受阻。

研究表明,dACSL参与调控轴突的囊泡运输和突触发育。尤为重要的是,果蝇dACSL突变体在神经系统的表型都可通过表达人类ACSL4所挽救,说明人类ACSL4和果蝇dACSL的功能在进化上高度保守。这为将来治疗或缓解病人的脑功能障碍提供了理论基础。(柯旺)

白光 OLED 研究取得系列进展

本报讯 OLED作为一种固态照明光源,不但具有低耗、环保和安全等特点,还具有平面发光、超薄、任意形状、大面积、无需散热和加工简单等优点,被认为是最理想的照明光源。OLED不仅可以用作室内外照明、背光源和装饰照明等,还可以用来制备富有艺术性的柔性发光墙纸、单色发光或彩色发光的透明窗户以及可穿戴的发光警示牌等,具有广泛的市场应用前景。OLED照明技术特别是白光照明技术已经成为当前OLED研究领域的一大热点。目前国际上报道的白光OLED在亮度、效率和寿命等方面已经达到了相当高的水平,加上政府支持和企业介入,OLED照明正在从基础研究向应用研究迈进。

近年来,在国家基金委、科技部和中科院的支持下,中科院长春应化所马东阁课题组致力于OLED研究,最近在OLED界面材料、有机半导体掺杂技术、白光OLED的结构设计、白光OLED中载流子及激子的有效调控以及白光OLED的发光机理研究等方面取得了系列重要进展,白光OLED的功率效率在没有耦合出光的情况下突破了40lm/W(亮度为1000cd/m²)。这是目前国内报道的最好结果,达到了国际水平。

在此基础上,马东阁课题组还成功制备出3英寸的OLED发光板,开发出OLED灯具。相关研究成果相继发表在《先进功能材料》、《先进材料》以及英国《化学会评论》等杂志上。其中发表于《先进功能材料》的学术论文荣获2009年度“中国百篇最具国际影响力学术论文”,发表于英国《化学会评论》的综述论文被选为当期的杂志封面。(柯伟)

信息领域学术交流会在珠海举行

本报讯 近日,2011年国家自然科学基金委员会信息领域联合基金中期检查、结题验收学术交流会在珠海举行。会议对2006年立项资助国家自然科学基金—广东联合基金信息领域重点项目进行结题验收,同时对2008年立项资助民航联合基金项目进行中期检查。国家自然科学基金委员会副主任孙家广、相关学部管理人员和来自全国各地评审专家和项目负责人参加了会议。

孙家广说,联合基金是国家自然科学基金有机组成部分,应按照国家自然科学基金制度规定进行严格管理。基础研究具有循序渐进和厚积薄发特点,当前科研管理要避免急功近利的“短视”思维,要以更多包容与宽容的心态看待基础研究。项目检查交流具有双向互动作用,不仅有利于促进研究项目本身发展与提升,而且这种探索成功与否的验证对于社会也是一种收获。(柯伟)

基金进展

中科院化学所有机场效应晶体管研究获系列进展

本报讯 有机场效应晶体管(有机场效应晶体管)由于在大面积、低成本和柔性化有机电子产品方面的潜在应用前景而备受学术界和工业界的关注,成为有机电子学中的研究前沿领域之一。目前,尽管有机场效应晶体管的性能已经初步满足实用化要求,但仍然存在着性能低、稳定性差和与有机电子学相配套的低成本溶液法加工技术亟待开发等问题。这些问题大大限制了有机场效应晶体管及相关有机电路的实际应用。

在科技部、国家自然科学基金委员会和中国科学院的支持下,中科院化学所有机固体系重点实验室的研究人员一直致力于有机场效应晶体管的功能材料和器件方面的研究,并取得了一些新进展,这些结果引起了国际学术界的关注。英国《化学会评论》和德国《先进材料》分别发表了他们的综述。

溶液法制备的有机场效应晶体管具有制备工艺简单和低成本的特点,研究人员针对聚合物有机场效应晶体管的特点,开发了溶剂辅助退火的方法,在聚合物半导体表面引入少量溶剂后二次退火,大大提高了聚合物半导体层的分子排列规整性,从

而大幅提高了器件性能。该方法还可以在半导体薄膜上直接引入各种功能层或保护层,实现顶栅有机场效应晶体管的制备或器件的有效封装,为有机场效应晶体管的制备和封装提供了新思路。研究表明,此方法适用于多种聚合物有机场效应晶体管,具有较好的普适性。相关结果发表在《先进材料》上。

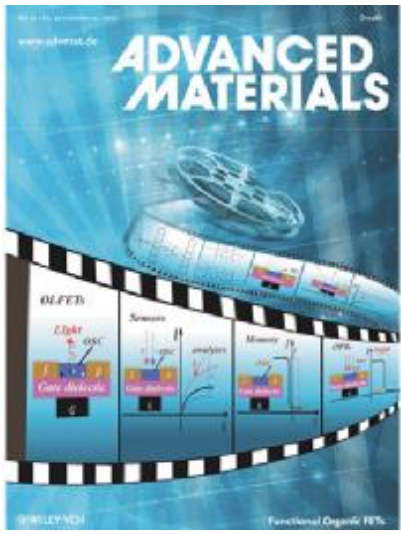
顶栅结构器件是改善器件稳定性的途径之一,研究人员开发了新的顶栅结构器件制备技术,主要包括自支撑绝缘层的制备,以及自支撑绝缘层与半导体层之间自发的干涉层。由于避免了任何可能的溶剂侵蚀以及对界面的破坏,采用这种方法得到的顶栅器件具备很好的场效应性能。有关工作已申请中国发明专利,并发表在《先进材料》上。

有机半导体的主体结构是具有p结构的共轭体系,目前分子结构与性能之间的关系尚在探索中,还没有行之有效的材料设计原则。研究人员经过多年的摸索和不断探索,对分子结构、凝聚态结构对器件性能影响及器件的优化有了一些认识,这些结果得到学术界同行的认可,英国皇家化学会发表文章,系统介绍了该小组近几年来在循环p共轭分子的设计、

合成和在有机场效应晶体管中的应用等方面的工作。

相对于p-型有机半导体而言,n-型有机半导体还存在迁移率低和稳定性差的缺点,化学所有机固体系重点实验室相关人员结合自己的研究结果,总结了最近5年n-型半导体在性能和分子设计上的发展,分析了目前阻碍n-型场效应晶体管研究发展的因素,重点从晶体管的结构与组成、分子设计和薄膜生长条件等方面提出了解决方法,以期突破n-型场效应晶体管目前研究的瓶颈。相关论文在《先进材料》上发表。

功能性有机场效应晶体管将扩展有机场效应晶体管应用领域,化学所有机固体系重点实验室研究人员在这方面做了深入研究,制备了高性能的有机薄膜、单晶的光



《先进材料》内封面

晶体管器件以及多比特存储的有机场效应晶体管存储器件。最近,他们应《先进材料》杂志邀请撰写了综述性论文“Functional Organic Field-Effect Transistors”,并以内封面的形式发表。(柯伟)

“上皮细胞转分化过程的生理调控机制”重大项目启动

本报讯 经过形式审查、同行评议、专家评审会答辩和国家自然科学基金委员会审批等程序,国家自然科学基金委员会生命科学部重大项目(生命科学)与医学交叉)——“上皮细胞转分化过程的生理调控机制”日前启动。项目由浙江大学教授冯新华领衔主持。

上皮细胞间质转分化(EMT)是一个多步骤、有序的、可高度调节的过程,许多生长因子都能诱导其发生。TGF-β是胚胎发育、成纤维化以及肿瘤转移过程中上皮细胞间质转分化发生的一个关键诱导子,但TGF-β等信

号通路如何调控上皮细胞间质转分化的发生和逆转的分子机制尚不清楚。为此,国家自然科学基金设立重大项目进行资助,资助期限为2011年1月至2014年12月,资助经费为1000万元。项目公开受理时,吸引了国内该领域较高水平科研队伍的参与,课题申请22项,参加申请的依托单位多达18家,竞争十分激烈。

此次获得资助的重大项目,将以TGF-β信号通路作为切入点并将延伸到整个分子信号网络,采用分子、细胞、动物模型以及基因组筛选等方法,围绕“上

皮细胞转分化过程的生理调控机制”、“炎症与细胞内外环境调控EMT的机制”以及“TGF-β等信号通路诱导、维持和逆转上皮细胞转分化过程的分子机制”等三个课题开展研究。拟通过探讨上皮细胞间质转分化过程中细胞极性信号受调控的机制及其极性蛋白直接、间接调控下游信号通路的机制,从而获得上皮细胞间质转分化过程中控制及维持上皮细胞间质转分化的极性信号通路,以期发现新的上皮细胞间质转分化标志物及分子阻遏物。通过体内、体外上皮细胞间质转分化模型,明确上皮细胞间质转

化部位的炎症环境,阐明炎症因子和炎症细胞通过TGF-β信号通路调控上皮细胞间质转分化的机制,以及上皮细胞间质转分化过程中炎症环境、内质网应激及AMPK信号通路的相互调控关系。通过研究TGF-β信号通路(包括Smad途径、非Smad途径)和整个信号网络如何交叉协同作用和调控上皮细胞间质转分化的分子机制,试图发现新的上皮细胞间质转分化调控基因,从而更加深入地了解上皮细胞间质转分化在相关的胚胎发育和疾病发生、发展过程中的重要作用及分子机制。(殷文璇)

SCIENCE FUND

科学基金

第226期 (每周一出版)

申请指南

2011年医学科学部项目申请书填写注意事项(下)

报告正文部分

20. 申请者负责的前一个已结题国家自然科学基金项目的名称、批准号、完成情况、后续研究进展及与本申请项目的关系均应详细说明,并须另附该已结题项目研究工作总结摘要(限500字)和相关成果的详细目录。

21. 购置5万元以上固定资产及设备应逐项说明与项目研究的直接相关性及其必要性。

22. “非领域申请”的重点项目须在申请书正文部分的最后增加800字左右的“关于已取得重要创新性研究进展的情况说明”。

“已取得重要创新性研究进展”的代表性论文,必须是申请人近期发表的第一作者或责任作者论文。

签字和盖章页

23. 项目负责人及项目组成员均须亲笔签字,不得代签。

24. 依托单位和合作单位均须加盖单位公章。基本信息中填写的单位名称应与公章名称一致,公章要清晰。

已经在国家自然科学基金委员会注册的合作研究单位,须加盖单位注册公章。

没有注册的合作研究单位,须加盖该法人单位公章。

附件

25. 非高级职称且无博士学位的申请人,须有两位高级专业技术职务同行专家推荐信,推荐者亲笔签字,并须注明单位、专业和职称。

26. 在职研究生申请项目须附导师同意函,在导师同意函中,需要说明申请课题与学位论文的关系,承担课题后的工作时间和条件保证等,并由导师签字。

27. 对于重点项目,纸质申请书后必须附5篇代表性论著的首页复印件(请注意清晰度)。

28. 国家杰出青年科学基金要求附件部分关于论文被收录与引用情况仅需提供统计表。

29. 海外及港澳学者合作研究基金须与国内合作者及依托单位签署合作研究协议书。同时,申请人对任职及承担项目情况提供有效证明材料。

30. 有境外人员参加的项目,须提供国际合作协议书或境外人员的知情同意书。

31. 对于涉及医学伦理的研究项目,要求申请者在申请书中提供所在单位或上级主管单位伦理委员会的证明。

其他注意事项

32. 在职研究生只能通过其在单位的聘任单位申请,同时须单独提供导师同意其中申请项目并由导师签字的函件,说明申请项目与其学位论文的关系,承担项目后的工作时间和条件保证等。

33. 脱产研究生不能作为负责人申请各类项目。

34. 已获得过青年科学基金项目资助的(包括执行期为一年的小额探索项目以及被终止或撤销的项目),不能再次申请青年科学基金项目。

35. 重大国际(地区)合作研究项目申请者填报中文申请书的同时,还须填报英文版申请书,并以附件形式与中文申请书同时提交。

36. 为防范学术不端行为,避免重复资助,国家自然科学基金委员会自2011年起将通过计算机软件对申请书内容进行比对,特提醒申请人注意以下几点。

不得将内容相同或相近的项目,向同一科学部或不同科学部申请不同类型项目的资助。

不得将内容相同或相近的项目,通过不同依托单位提出申请。

不得将内容相同或相近的项目,以不同申请人的名义提出申请。(全文完)