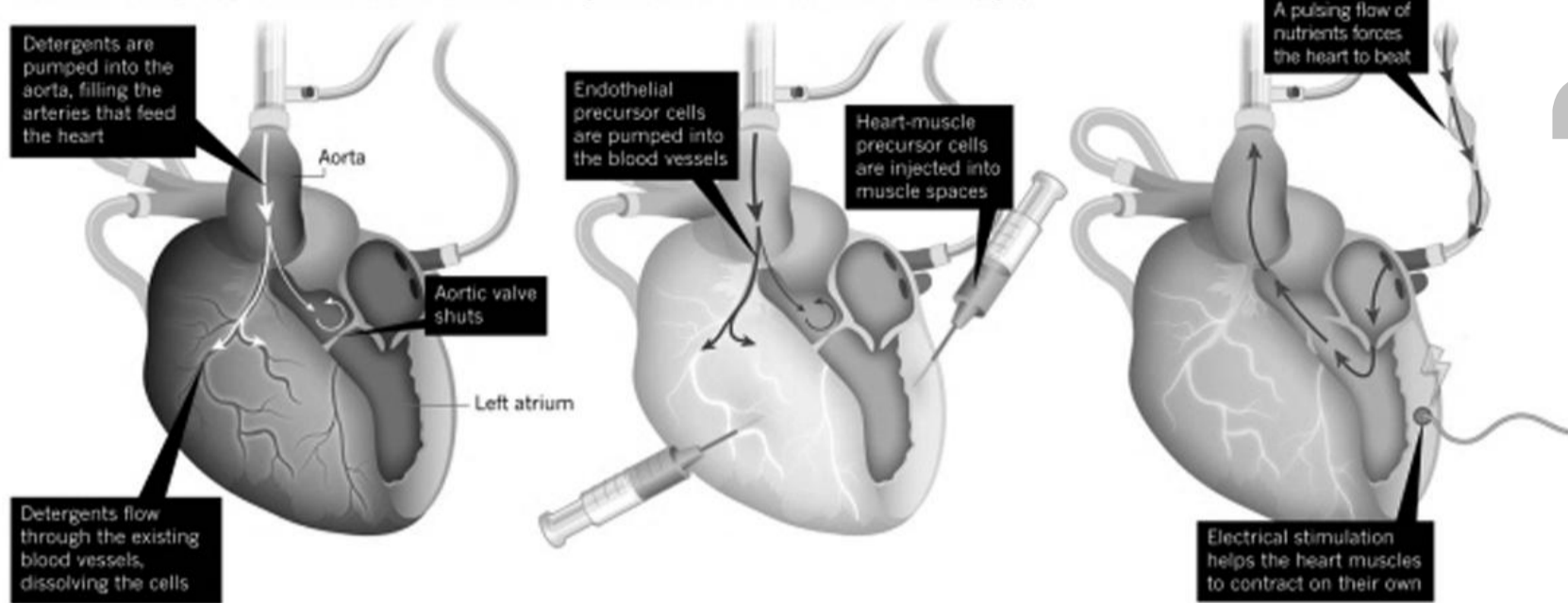


CUSTOMIZED ORGANS

To construct a new heart, researchers first remove all cells from a donor organ (left), leaving a protein scaffold. That is seeded with cells (centre), which mature under the influence of growth factors and mechanical stimulation (right).



“随着成千上万人需要心脏移植,研究人员正试着利用生物工程技术培养新的器官。”

图片来源:NIK SPENCER

栽颗心脏给你使
科学家迎接组织工程学终极挑战

当被别人称为科学怪人时,Doris Taylor并不把这当做侮辱。“这实际上是我曾获得的较大的赞美之一。”她说。考虑到她的工作性质——美国得克萨斯心脏研究所再生医学研究主管 Taylor 承认这个比喻是恰当的。她定期从新近死者身上得到心脏和肺等器官,从细胞水平重组它们,试图使它们复活,以期能够在活人身上再次跳动或呼吸。

Taylor 是致力于制作完整新器官的先锋研究者之一。新器官能确保移植时不会存在被接受者免疫系统排斥的风险。这一策略原则上十分简单。首先从死亡器官上移除所有细胞——这些器官甚至不一定来自人类,然后将蛋白质支架留下,并且重新注入与需要器官的患者免疫匹配的干细胞。这就成了!全世界可移植器官严重短缺问题便可得到解决。

但是,在实际操作中,这一过程存在极大的挑战。研究人员在发育和移植一些相对简单的诸如气管和膀胱等器官方面取得了一些成功。但是培育肾脏和肺等固体器官意味着需要让许多细胞类型到达完全正确的位置,并且要同时生长出完整的血管网络以保证它们存活。

新器官还必须是无菌的,假如患者年轻,它还能生长,至少名义上能自我修复。最重要的是,它们必须工作——理想上是工作一辈子。心脏是排在肾脏和肝脏之后需要量为第三的器官,仅美国就有 3500 名患者等待移植。但是这种器官在移植和生物工程学方面存在特殊挑战。

心脏必须不停地跳动,并且每天输送约 7000 升血液。它包含由数千种被称为心肌细胞的肌肉细胞构成的心室和瓣膜。同时,心脏捐赠极少,这主要是因为它容易受到疾病或复苏术的损害,因此人们急需生物工程改造器官的稳定供应。

领导成功制造老鼠心脏实验的 Taylor 对这种组织工程学上的终极挑战比较乐观。“我认为它确实可以做。”她说。但是同行却不怎么看好。瑞典卡罗林斯卡医学院胸外科医生 Paolo Macchiarini 表示,虽然组织工程学可能成为气管、动脉和食道等管状结构移植的一条

途径,但是他对“在更复杂的器官上起作用,没有信心”。

“然而即使失败,相关努力也是值得的。”美国匹兹堡大学研究员和外科医生 Alejandro Soto-Gutierrez 说,“除了制造用于移植的气管的梦想外,我们也能从这些系统里学到很多东西。”

搭建脚手架

在 10 多年的时间里,生物学家能够在培养皿里把胚胎干细胞变成跳动的心肌细胞。随着外部稍加的电起搏,这些制造出来的心脏细胞甚至能步调一致,保持一致跳动数小时的时间。

但是利用皮氏培养皿中颤动的细胞团制成工作的心脏,还需要一个脚手架,从而能够在三维空间上将细胞组织起来。研究人员最终可能利用 3D 打印制造这样一个结构,正如今年早些时候的人造气管示范的那样。

但是对于可预见的未来,人类心脏的复杂结构超出了最精密的机器可以达到的范围。“多血管是主要的挑战。”美国维克森林大学泌尿科医生 Anthony Atala 说。

对于未来心脏制造者而言,领先技术一般涉及再利用问题。马萨诸塞州综合医院外科医生、再生医学专家 Harald Ott 展示了自己在接受 Taylor 培训时发明的方法。悬浮在玻璃和塑料制成的鼓状心室塑料管里的一颗新鲜的人类心脏。附近是一台泵,安静地将清洁剂送入心脏主动脉。Ott 解释,大约 1 周后,清洁剂将除掉油脂、DNA、可溶性蛋白、糖类和几乎所有的多孔材料,只剩下胶原蛋白、层粘连蛋白和其他结构蛋白构成的网格——曾将器官组织在一起的“细胞外基质”。

心脏脚手架不止来自人类,猪也有希望。它们具有细胞外基质所有重要部件,也不可能携带人类疾病。“猪组织比人类的更安全,并且有无限的供给。”匹兹堡大学再生医学专家 Stephen Badyalok 说。

经过反复试验,按比例放大清洁剂的浓度、时间和压力,研究人员精简了数百颗心脏

和其他器官的去细胞化过程。但这仅仅是第一步,下一步,脚手架需要重新注入人类细胞。

注入新细胞

“再细胞化”带来了另一个挑战。美国西北大学费恩伯格医学院外科医生 Jason Wertheim 指出,“第一,我们使用什么细胞?第二,需要多少?第三,它们应该是成熟细胞,胚胎干细胞还是诱导多能干细胞(iPS)细胞?最适合的细胞源是什么?”

退一步说,使用成熟细胞是棘手的,Taylor 表示,“你无法使成熟心肌细胞增殖,如果你能,那我们将不会再进行这一议题”。因为这样一来,被损坏的心脏能够自我修复,完全不需要移植。

大部分该领域的研究人员使用两种或两种以上类型的细胞混合物,例如,用内皮前体细胞排列血管,用肌肉前体细胞制作心室壁。而 Ott 从 iPS 细胞派生出了这些,iPS 细胞能够取自患者,并制造免疫匹配的组织。

原则上,iPS 细胞方法能够提供新的心脏和所有的细胞类型,包括血管细胞和各种心肌细胞。但在实践上,它也有自己的问题。一是人类心脏的尺寸。数字被严重低估,Ott 提到,“制作 100 万个细胞是一回事,制造 1 亿或 500 亿个细胞又是另一回事”。并且研究人员不知道,当 iPS 细胞被用于在成人心脏支架内重复胚胎发育时,正确的细胞类型是否会发育。

当它们占领脚手架时,一些未成熟的细胞将会扎根,并开始生长。但是要刺激它们成为功能性、跳动的心肌细胞则需要更多的氧气介质和生长因子。“细胞能感受它们的环境。”美国明尼苏达大学的 Angela Panoskaltis-Mortari 说。

因此研究人员必须把心脏放入能模拟跳动感觉的生物反应器内。但他们面临一场试图模仿人体内条件的持续不断的战斗,例如心率、血压,或者出现药物的改变。“身体对情况和条件的改变能迅速反应,可能很难在生物反应器中模仿。”Badyalok 说。

完整的脉管系统是第一个障碍。“你需要非常完整的内皮细胞内衬每一条脉管。”美国马里兰州 ACell 公司的 Thomas Gilbert 说。

跳动起来

Ott 已经证明人造心脏能够存活一段时间。他的研究小组已经为一只老鼠移植了一个单一生物工程改良肺,结果显示这个肺能够为动物提供气体交换,但是肺很快就被液体充满。Ott 研究小组和其他人也为老鼠植入人工心脏。

尽管研究人员能为器官补充血液,并使它们跳动一段时间,但没有任何心脏拥有泵血功能。在能移植到比老鼠大的动物的体内之前,研究人员需要证明人造心脏拥有更高的作用能力。“我们还停留在初级阶段。”Panoskaltis-Mortari 说。

Ott 等人发展的去细胞化过程已经预示着心脏和其他器官的改良组织瓣膜和其他部分的发展。例如,一个生物工程改良瓣膜能以机械或死组织瓣膜维持更长时间,因为这种心脏可能在患者体内生长,以及自我修复。而且其他的器官可能不需要完全被取代。“如果在未来 5~7 年里,你看不到有患者植入至少动脉的一部分、肺叶、肝脏叶等,我会很惊讶。”Badyalok 说。

不过 Taylor 怀疑局部方法是否能救助患有左心发育不全综合征等严重心脏缺陷的患者。她说,重建另一半“本质上迫使你建造需要的大部分东西”。也许,罐子里幽灵般的漂浮器官可能看起来像科学怪人故事的可怕模仿,但是 Taylor 说自己的工作“是爱的劳动”。(张章)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

政事

欧洲议会通过
碳交易市场恢复计划



欧盟总部

世界上最大的碳交易市场近日可能复苏了:欧洲议会的政客日前通过一项重振在经济衰退中已经崩溃的市场价格的计划。

这是一个大逆转,今年 4 月欧洲议会拒绝了该提议。但是该计划可能仍然不会将碳交易的价格,提高到足以刺激低碳能源领域投资的程度,而这一领域是 2005 年欧洲启动的交易机制的主要目标。因此,有些政客表示,还需要进行更深层次的改革。

更重要的是,该计划还需要获得欧洲各成员国部长的批准——在今年 9 月德国选举结束后,这一决议不会被通过。

在欧洲的碳排放交易计划中,在排放量的总体范围内,来自 27 个成员国的排放者需要买卖二氧化碳排放许可证。设立该计划的初衷在于,如果交易许可证的价格太过昂贵——就是说,每吨的价格超过了 30 欧元(40 美元)——工业企业会发现它们在没有任何二氧化碳排放的情况下,消耗能源才是划算的。

然而,金融衰退导致了工业等行业的不景气,同时该地区的温室气体排放量也远远低于政客所设置的标准上限。

这样一来,市场上就充斥着不必要的各种津贴,碳交易许可证的市场价格已降至每吨 3 欧元左右。

价格的崩溃对于所有的低碳技术而言是很糟糕的消息,特别是碳捕获和储存技术(CCS)——该技术本该从销售许可证那里得到好处。

因此,欧盟委员会提出了一个救援计划:到 2015 年从相关计划中取出 9 亿吨的津贴,以收紧排放上限,并提高交易的许可价格。这些津贴将在 2020 年之前归还给市场,以有效地“延迟”排放许可证的发放。(杨济华)

人事

科学家广泛参与
富布赖特学者计划



富布赖特学者计划正在与美国科学家进行广泛地接触,特别是对那些处于职业生涯早期、希望在另一个国家展开研究的科学家。

该计划开始于 1946 年,旨在促进“美国学者和其他国家学者之间的相互理解”,该项目因支持人文和社会科学领域的学者而备受好评。在去年的 727 名学者中,只有大约 1/4 的人从事工程、公共卫生、临床医学等领域的研究;另外有 10% 左右的人员从事经济和各种社会科学领域的工作。富布赖特项目也是世界上规模最大、声誉最高的国际交流计划。

但是美国官员急于发掘科学家的专业知识,负责监管该项目的政府官员 Meghann Curtis 说:“鉴于当今如此多的紧迫科学研究问题日益国际化的特征,我们看到富布赖特学者计划对于寻求解决问题的科学家而言是最适合的。”

在 2014-2015 学年的诸多变化中,在未来 5 年,获得的终极学位为博士的科学家将有更好的机会赢得富布赖特项目的青睐,并且有些机会将会留给那些青年学者。例如:美国国立卫生研究院的福格蒂国际中心将支持想要加入博茨瓦纳、加纳、肯尼亚、马拉维、津巴布韦、南非、秘鲁,或孟加拉国等“资源配备有限的地方”正在进行的公共卫生研究项目的 5 名博士后。

比利时将提供一个青年科学家补助,以支持癌症或转化研究。5 项博士后资金将提供给工作在印度的学者,一个资助名额提供给加拿大,2 个提供给埃及,最多有 3 个名额提供给中国香港,8 个名额分配给以色列——这些申请对任何领域的学者都开放,包括科学领域。

如果你有兴趣申请一个富布赖特学者奖,那么你需要尽快行动起来:2014-2015 学年度竞争角逐的最后期限是 8 月 1 日的午夜。国际学者交流委员会负责为美国政府监管该项目。(玉茜)

战胜艾滋病:全球将现第四人

干细胞移植或成救命稻草

两名感染艾滋病病毒(HIV)的患者在接受干细胞移植治疗其血液癌症淋巴瘤后可能已被治愈。7月3日,他们的医生在马来西亚吉隆坡的国际艾滋病协会会议上宣布了这一消息。

其中一位患者于 3 年前接受干细胞移植以取代其产生血细胞的骨髓,另一位则是在 5 年前。他们使用的疗法类似于“柏林病人” Timothy Ray Brown 接受的治疗,后者摆脱 HIV 已经 6 年,并且是唯一一位宣称艾滋病痊愈的成人。去年 7 月,医生宣布,这两位患者——“波士顿病人”——血液中似乎检测不出 HIV 的存在,不过当时他们仍旧在服用逆转录病毒药物。

美国马萨诸塞州波士顿布里格姆妇女医院的 HIV 专家 Timothy Henrich 曾帮助治疗这两位患者,他表示,患者目前已停止逆转录病毒治疗,且没出现不良反应。其中一位患者已经有 15 周没有服用药物,另一位已经停药 7 周。Henrich 称,他们的血液都没有 HIV 的 DNA 或 RNA 存在的痕迹。

如果这两位患者能保持健康状态,他们将成第三位和第四位艾滋病痊愈人士,前两位分别是 Brown 和密西西比州一个出生后就迅速接受逆转录病毒治疗的婴儿。

不过,Henrich 和同事 Daniel Kuritzkes 提醒称,要判断“波士顿病人”是否已被治愈还为时尚早。医生需要近距离观察这两位患者至少一年,因为病毒可能会隐藏在“避风港”中——身体的一些部分,比如大脑或肠道,它们可以

庇护病毒长达几十年。“我们非常小心,并不会宣称这些病人已被治愈。”Kuritzkes 称,“不过迄今为止的发现非常鼓舞人心。”

加利福尼亚大学旧金山分校的 HIV 研究人员 Steven Deeks 称,在宣称治愈病人之前,医生可能需要等至少两年。“我们可能治愈 HIV 感染的任何证据都会是巨大的进步。”Deeks 说。不过,他补充道:“有些病人在脱离治疗后不久再次出现病毒暴发。”

无论如何,研究人员和医生都对这消息感到兴奋,尤其是用于“波士顿病人”的疗法的一个关键部分与“柏林病人”的不同。Brown 接受的干细胞中有抵制艾滋病感染的成分,因为捐献的干细胞中恰好有突变的蛋白质——CCR5——HIV 需要其来感染细胞。因此 Brown 的移植类似于使用抗 HIV 细胞进行基因治疗。

然而,“波士顿病人”接受的是没有保护性突变蛋白质的干细胞。因此,移植的细胞一定是由于癌症治疗时的逆转录病毒药物而免于感染。他们的医生认为,被称为移植病毒抗宿主病的免疫反应——植入细胞杀死病人自身细胞的移植后反应——可能会清除病人的 HIV“避风港”,进而治愈病人。

马里兰州巴尔的摩约翰斯·霍普金斯大学的移植专家 Christine Durand 认为,“波士顿病人”的案例可能表示,目前的逆转录病毒药物有足够的效力来保护移植细胞。“若‘波士顿病人’也被治愈,那说明是逆转录病毒疗法



两名艾滋病患者在接受干细胞移植后可能已被治愈。

图片来源:STEVE FORREST

保护了植入细胞,而不是基因疗法。”她说。该发现对需要血细胞移植的 HIV 感染人群非常重要,不过该疗法不可能非常广泛地使用,因为移植风险非常高。

另外,马里兰州银泉市的国际孕产妇及青少年艾滋病临床实验(IMPACT)集团试图复制“柏林病人”使用的疗法,将脐带中的突变 CCR5 抗 HIV 血液给予患 HIV 和癌症的儿童

与成人。研究人员称,感染 HIV 的任何人都会从这项研究中受益,因为它可以提供如何消除 HIV“避风港”的宝贵信息。

“要想获得对大多数患者都可行的治疗方案,我们还有很长的路要走。”Durand 称,“但是每一步都很重要,这些案例会带给我们重要的经验。”(张冬冬)