

曾被寄予厚望 如今跌入低谷

盘点走向落寞的明星分子

硫化氢(H₂S)作为灵丹妙药的短暂生涯终结于2011年的某一天。于6年前成立、旨在研发基于H₂S的医学疗法的Ikaria公司宣布放弃这种气体。臭鸡蛋和火山会散发出有毒且产生臭味的H₂S。它还是人体内自然产生的为数不多的分子之一,并且能瘦腰、强健肌肉,甚至使深空旅行成为可能,如果你相信近年来的媒体报道和一些研究人员的的话。

不过,这种控制人类生理机能的分子几乎总是比其最初看上去的更加复杂。挑出单个分子,然后将其变成药物或者药物靶标是一个宏伟的目标。为此,《科学》杂志决定探究此类物质是否兑现了其最初的承诺。结果发现,尽管有些已经转化成病人正在服用的药物,但没有一种物质匹配得上最初的大肆宣传。

不过,这并非意味着它们失败了。Ikaria联合创始人、来自美国华盛顿福瑞德·哈金森癌症研究中心的Mark Roth坚持认为,其H₂S研究并未失败,公司的举动只是一项商业性、而非科学上的决策。

这些强大的分子迟早会被证明是有用的。“基础科学对日常生活的影响通常会有10~20年的延迟。”宾夕法尼亚州匹兹堡大学医学中心血管生物学家Mark Gladwin表示,“我们不能太急躁。”

硫化氢遇冷

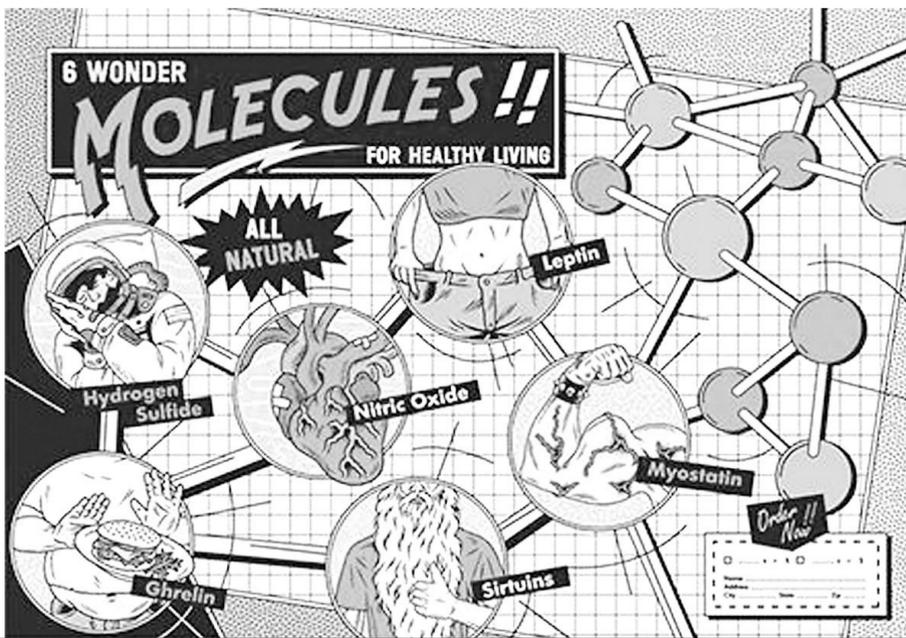
仅在10年前,H₂S似乎还充满了潜力。它被认为是可作为人体内分子信号的第三种气体,并且看上去能产生从舒缓炎症、对抗高度活性分子到降低血压的一系列有益效果。当Roth和同事发现H₂S会让啮齿类动物进入假死状态时,诸多令人激动不已的未来应用似乎就在眼前。研究人员和新闻故事编造着各种情景,其中涉及到让创伤病人和受伤士兵进入一种休止状态,还有让人们在长途太空飞行中休眠。

当科学家对诸如猪、羊等体型较大的哺乳动物进行测试并且发现这种气体并未对它们产生相同效应时,这些概念很快遇冷。“你不可能把宇航员放到充满H₂S的舱体中,然后把他们送到火星上。”Ikaria前任首席科学家、如今是得克萨斯大学医学分部药理学家Csaba Szabo表示。

事实证明,H₂S还很难对付。一方面,科学家仍无法精确地测量其在人体细胞内的浓度,因此追踪并分析其影响非常困难。此外,Roth表示,H₂S“拥有相对狭窄的治疗指数”。也就是说,有用剂量和有害剂量之间的差异很小。部分上由于这个原因,Roth缩减了H₂S研究。而Szabo认为,早期的狂热过于草率。“当我们最初欢天喜地地扑向H₂S时,其实并不了解我们现在知道的很多东西。”

已进入临床试验的释放H₂S的化合物反映了更加实际的目标。一种由加拿大多伦多Antibe治疗公司研发的将非类固醇抗炎类药物(NSAID)——萘普生同另一种释放H₂S的分子进行配对。作为常见止痛药,NSAID会引发诸如流血等肠胃消化问题。Antibe创始人、药理学家John Wallace介绍,他们希望H₂S将

“不过,这并非意味着它们失败了。”



减轻这些负面影响。今年8月,该公司宣布,在膝关节炎患者身上开展的药物二期试验获得了阳性结果。

另一种提高H₂S浓度的化合物是由路易斯安那州立大学医学院心血管生理学家David Lefler及其同事发现的。该药物已在健康人群和血液中H₂S浓度较低的心脏衰竭患者当中进行了一期试验。除了其他好处,增加这种气体的数量还可能预防心肌细胞死亡。Lefler介绍说,总部位于俄亥俄州的该药物生产商SulfaGENIX计划启动二期试验。

瘦素变得无足轻重?

1995年,《纽约时报》将最新发现的激素——瘦素描述为一种潜在的“对抗肥胖的魔弹”。《华盛顿邮报》则将其称赞为“难以置信的发现”,并认为它可能是像神话中的瘦身药一样的东西。很多肥胖的美国人曾幻想,这种药物会帮助他们毫不费劲地减掉脂肪。不过,澳大利亚莫纳什大学生理学家Michael Cowley介绍说,这种兴奋早已消退。“它并未兑现我们所希望的神奇疗法的承诺。”那么,到底发生了什么?

当人们拥有足够的储备能量时,由脂肪细胞分泌的瘦素会“通知”大脑减少食欲。1994年,纽约洛克菲勒大学分子遗传学家Jeffrey Friedman和同事发现,瘦素在变得极其肥胖的突变小鼠体内是缺失的。次年,Friedman团队和另外两个小组在《科学》杂志上报告称,注射该激素能改变小鼠的体型,其中一些小鼠仅在一个多

月的时间里便减掉了约40%的体重。

瘦身小鼠及其肥胖同类靠在一起的照片和很多新闻文章充斥报端,成为对瘦素影响力的戏剧性证明。如今,Friedman表示,这些照片可能还扭曲了公众对这种激素潜力的期望。“你让一只肥胖小鼠变得苗条,人们便会假定这适用于每个人。”

研究人员也作出了这个假设。“当时,所有证据都表明,它会成为一种针对肥胖症的治疗方法。”密歇根大学医学院分子生物学家Martin Myers表示,“但当时我们对瘦素的了解并不像现在这么充分。”如今,研究人员发现,与突变小鼠不同,很多肥胖的人会产生足够的瘦素,但出于某些原因,对瘦素并不敏感。一些临床试验证实,接受了额外瘦素的肥胖患者通常只能减掉几公斤的体重。

这是否让瘦素成为一种令人失望之物?在瘦素华丽亮相的20多年后,研究人员仍将其视为科学的“富矿带”,因为“它是帮助我们阐明大脑如何调控食欲的‘钥匙’”。Friedman表示,这种激素已经拯救了生命。在全世界,有少数人和他的肥胖小鼠一样,携带阻止其身体产生瘦素的突变。注射一种人工合成的瘦素,能逆转他们的病态肥胖并且抑制糖尿病。此外,美国食品和药品监督管理局(FDA)已批准将合成瘦素用于治疗某些类型的脂肪代谢障碍。

肌骨素展现出弱点

在约翰斯·霍普金斯大学医学院分子生物学家Se-jin Lee的实验室里,啮齿类动物看上

去像是从笼子中溜出来,正在健身房消磨时光。它们拥有粗壮的腿、结实的肩膀和巨大的颞肌,从而使普通小鼠看上去比平时要懦弱很多。Lee表示,从他看见这些小鼠的第一分钟起,就知道它们不同寻常。

Lee和同事通过令肌肉生长抑制素蛋白基因失活,创造了这些啮齿类动物。肌肉生长抑制素蛋白通过控制肌肉纤维的数量和大小抑制肌肉生长。当这些动物在1997年公开亮相时,引发了一股药物研发的热潮。这些药物将靶向肌肉生长抑制素,并且可能为患有诸如肌肉萎缩症、癌症等疾病的人群重建肌肉。过去10年间,至少十几项临床试验阻止肌肉生长抑制素的潜在分子接受了考验。不过,Lee介绍说,“迄今为止,还没有试验表现出明显的临床效果。”

首个失败的药物是由惠氏公司研发的MYO-029抗体。该药物能和肌肉生长抑制素结合,并令其失活。另一种阻止肌肉生长抑制素的药物表现出稍微好一点的前景,令患有杜兴氏肌肉营养不良症的男孩体重出现略微增加。不过,一些患者的鼻子或者牙龈开始出血,从而促使开展此项试验的加速子制药物公司停止了试验。

不屈不挠的制药公司开始了其他3项相关试验。不过,明尼苏达州罗切斯特梅奥医学中心肌肉生理学家Nathan LeBrasseur表示,它们可能瞄准了错误的方向。“肌肉萎缩症患者的肌肉细胞结构已经受损”,而阻止肌肉生长抑制素可能不会克服这一缺陷。他同时表示,这种策略或许对诸如恶病质、肌少症等消耗性疾病更加有用。(宗华编译)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

日本或废弃核电实验反应堆



闲置的“文殊”号增殖实验反应堆迎来末日。
图片来源:Nife/Wikimedia Commons

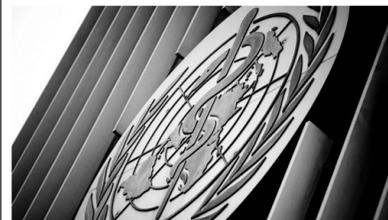
显然,日本最终决定给“文殊”号关闸,这个经历了事故、掩人耳目、经费超支以及其他问题的实验堆在1994年上线后,只运行了几个月就一直处于闲置状态。日本媒体称,在9月21日晚举行的一次非常规会议上,日本内阁已经决定设立一个委员会,了解“文殊”号的退役问题,该反应堆此前曾被寄予厚望,其目标是燃烧日本常规核电反应堆积累的乏燃料。

“文殊”号原本计划用来燃烧与天然的或处理过的铀混合在一起的钚,并生产或增殖出比其消耗的更多的裂变燃料。它一度在全球核能研究学界被认为是一项大胆的实验,因为其他地方的类似增殖反应堆项目已经停止运行。

出于安全考虑,“文殊”号位于日本海岸边一个四面环山的隔离地带。尽管其被寄予的希望甚高,但在1994年4月该反应堆实现临界后(一个自给给核反应堆)仅仅几个月,所有的期望就全部触了地。当年12月,它遭遇了大规模钠冷却液泄漏事故,并引发了火灾。该实验堆运营者日本原子能机构(JAEA)设法掩盖事故,导致事态严重恶化。此后,除了2010年短暂运行之后,持续性的事故和安全问题导致“文殊”号实验堆一直处于下线状态。

因为安全问题不断,去年11月,日本核监管机构建议剥夺JAEA对“文殊”号的运营权。日本公共事业机构很久之前就不赞成这个快速增殖反应堆的概念,因此并没有其他潜在的运营者出来接盘。而公民团体一直敦促放弃“文殊”号,该项目已经花费了日本纳税人100亿美元。(冯维维)

6名候选人竞选 世卫组织总干事



世卫组织标志
图片来源:Mattia Pancioli

位于瑞士日内瓦的世界卫生组织(WHO)9月23日揭示了接任陈冯富珍总干事一职的6名候选人。其中包括4名男性,两名女性。

相关选举将在2017年5月进行,时间恰逢WHO处于关键临界点之时,该组织曾因在西非埃博拉疫情中反应迟缓而遭到批评,现正处于改革实施过程中。同时,诸如埃博拉和寨卡病毒传播等公共安全危机已经将全球卫生议题推上了世界领导人的议事日程。6名候选人包括:

由埃塞俄比亚提名的Tedros Adhanom Ghebreyesus。他目前是该国外交事务部部长,并从2005年—2012年担任该国卫生部长。

由意大利提名的Flavia Bustreo。她是一名医生,现任WHO家庭、妇女和儿童健康助理总干事。

由法国提名的Philippe Douste-Blazy。他是一名心脏病学家,曾担任过两届法国卫生部部长,现在是UNITAID国际药品采购便利机制的主席,这是一项全球性卫生计划,旨在确保贫困国家能够获得救命药物。

由英国提名的David Nabarro。作为一名医生,他在2014年曾被任命为联合国埃博拉疫情高级协调官,目前他正在海地带领联合国相关人员应对霍乱疫情。此前,他曾在WHO总干事办公室以及其他岗位上工作。

由巴基斯坦提名的Sania Nishtar。她是一名心脏病学家,曾于2013年在该国过渡政府时期担任科学和技术、教育和培训以及信息技术和通信部长。2015年,她曾是该国提名的负责难民事务的联合国高级专员候选人。

由匈牙利提名的Miklós Szócska。他是一名医生,曾在2010年到2014年间担任匈牙利卫生部长,现在在布达佩斯特梅维什科大学担任卫生服务管理培训中心主任。

地理因素在此次决策中可能发挥了一定作用。其中4名候选人来自欧洲,但是非洲国家一直认为,现在是时候让来自非洲大陆的人带领WHO了。非洲联盟宣布支持Ghebreyesus,不过一些观察人士表示,讲法语的非洲国家可能也会支持法国的候选人。

比谁来自哪里更重要的是他或她的领导风格,WHO卫生和环环境安全原总干事、现在伦敦卫生与热带医学学院工作的流行病学家David Heymann说。他表示,过去WHO有两种类型的总干事:一种是“政治型领导人”,他们将自己的抱负放在成员国的利益之前,并用证据使其合理化;另一种是“共识型领导人”,他们受成员国领导。现在,WHO需要的是前一种领导人,Heymann说。(晋楠)

“莫须有”的偷窃之后……

意大利基因库被盗指控被驳回后 样本仍处于调查中

意大利公共检察官调查撒丁区一个基因库潜在偷窃事件的消息,近日在媒体上一石激起千层浪。在该基因库工作的一名技术人员称,数千个装着人类DNA的样本瓶丢失。但是这个耸人听闻的事件很快瓦解了:这些瓶子位于撒丁区最大城市卡利亚里的一个医院,科学家在3年前将它们移到了那里。

那么事情就此结束了?并非如此。调查继续进行,因为这场“莫须有”的偷窃让一个困惑再次被激活,那就是谁真正拥有DNA样本以及与其相关的信息。

此次指控的犯罪现场是Parco Genos基因库,它位于奥里亚斯特拉省撒丁区东部佩尔达斯特德福市的一个小镇上。那里储存着来自周围10个城镇近1.3万名居民的DNA样本,这些样本从2000年开始收集,属于受意大利国家治理理事会(CNR)部分资助的一个研究项目。

像日本冲绳岛和希腊伊卡里亚岛一样,撒丁岛区的居民都超乎寻常地长寿,该区域可谓是一个长寿热区。在每个城镇,人们的DNA遗传差异性都不大,因为他们数个世纪以来过着相对与世隔绝的生活。科学家希望,通过将他们的DNA与其医疗历史和宗谱相匹配,能够发现抵抗衰老和疾病的基因。

8月中旬,Parco Genos的一名技术人员联系了附近Lanusei城镇的公共检察人员,告诉他自己手机上的一个自动报警软件对基因库一个冷冻箱的温度做出了反常显示,而那里本不应该出现任何人。在核对之后,她告诉这名检察人员,有3个冷冻箱的抽屉空了。

“我们发现这些抽屉空无一物,但是却不能确定那里此前有多少样本。我们估计大约有1.4万个样本丢失了。”检察员Biagio Mazzeo说,他立即展开公开调查。然而,并没有破门而入的迹象,而且实验室没有任何安全摄像头。当地的报



意大利撒丁区因百岁老人而闻名,比如图中这位107岁的女性。该岛上的数千名长寿居民将其DNA储存在Parco Genos生物医药基因库。
图片来源:Gianluca Colla/NGC

纸报道了调查新闻,事情很快被国家媒体和海外媒体炒得沸沸扬扬。

这让研究人员和Mazzeo感到困扰。在媒体报道调查事件之后,Mazzeo在接受《自然》杂志采访时说,很难想象谁会因为偷窃这些基因样本瓶而受益,因为那些样本除了关于捐助者的健康和宗谱信息之外,并没有其他价值。CNR萨萨里遗传和生物医学研究所研究员、从21世

纪初就开始负责该项目的Mario Pirastu强调,那些数据并没有储存在Parco Genos基因库。他表示,它们储存在萨萨里研究所和Shardna生命科学研究所的一个实验室中。

然后,答案来了:Pirastu在9月14日与调查人员取得了联系,表示他知道那些样本实际上是储存在卡利亚里圣乔凡尼戴奥医院眼科诊所的2.5万个样本瓶的一部分。它们已经在那里

储存了3年,并且是由他本人转移到那里的,他正在利用那些样本做研究。他表示,CNR科学家出于研究目的经常会移动一些样本。“我想不明白为什么Parco Genos的研究人员会报告样本瓶被偷窃了。”

尽管现在已经很明显并未发生任何偷窃事件,然而这项调查却在持续,Mazzeo说。而且位于Parco Genos和Shardna以及卡利亚里的冰冻箱还会被“封存更多天”。他表示,这是因为该项目的历史过于复杂,现在还不明确谁拥有这些样本和数据以及谁又能够使用它们。

Parco Genos一开始是一个由当地自治市拥有的非营利企业,现在由牙医、医疗设备企业家Piergiorgio Lorrai拥有。Shardna一开始是由CNR和撒丁区一个有钱的企业家共同拥有的联合企业,现在由英国伦敦一家叫作Tiziana生命科学公司私人生物技术企业拥有。

“事情很复杂。”Mazzeo说,“样本一开始是由公共机构收集,但是现在一家私人外资企业已经获得了它们的拥有权。那么,捐献者的意见是否仍然有效?意大利法律对此并不明确。”他说,意大利信息保护局正在介入事件。

近日,意大利媒体报道称,Lorrai的观点是,这些样本的所有权不应该在没有捐助者同意的情况下,被出售给一家私人企业。

Pirastu的观点是,“这些样本属于公民,而它们的使用权曾属于Shardna,现在则属于Tiziana生命科学公司。但是CNR必须一直拥有这些信息的优先使用权,这样才能保证相关研究以公共利益为基础。”

Pirastu现在担心,这项调查会导致研究项目重新启动的时间被推迟。“我认为,这次告发的目的并不是报告偷窃事件,而是让这种复杂的事态处于聚光灯下。”他说,“在某种程度上,它做到了。”(晋楠编译)