

摒弃基因组研究的“傲慢与偏见”

种族多样化缺失限制新疗法研发

■本报记者 唐凤

目前,关于人类疾病的遗传研究,特别是大规模研究,主要基于欧洲血统人群。而种族多样性不足阻碍了人们充分理解人类疾病遗传结构的能力,并加剧了卫生不平等,甚至意味着人们将基因研究成果转化为临床实践或公共卫生政策的能力可能严重受损。或者更糟的是,这一切都是错误的。

近日发表在《细胞》杂志人类遗传学特刊的一篇评论指出,尽管科学界努力将更多的少数种族纳入研究,但在人类基因组学研究中,欧洲血统的人群还是占绝大多数,而种族多样化的人群在很大程度上被排除在外。

而这种研究中的多样性缺乏给科学和医学带来了严重后果。研究人员认为,数据偏差限制了科学家对环境和遗传因素影响健康和疾病的理解,还限制了基于遗传学准确预测人类疾病风险以及开发可能更有效的新疗法的能力。

量化偏见

该文章通讯作者之一、美国宾夕法尼亚大学人类遗传学高级研究员 Giorgio Sirugo 在接受《中国科学报》采访时表示,人类遗传学是一个始于欧洲和美国的领域,科学家对引起疾病的基因感兴趣,并在自己周围收集样本。

“这不仅简化了收集工作,也能保证人口样本的统一性,并能满足审查小组的要求,从而增加获得资金的机会。但人们没有意识到由此产生了一系列偏见并延续多年,以至于我们现在可以感受到其负面影响。”他说。

Sirugo、该校人类进化遗传学家 Sarah Tishkoff 和凯斯西储大学医学院的 Scott M. Williams 分析发现,截至 2018 年,全基因组关联研究(GWAS)中包括的个体有 78% 是欧洲人,10% 是亚洲人,2% 是非洲人,1% 是西班牙裔以及少于 1% 的其他种族。

Williams 表示,人类基因组学研究中多样性的缺失可能加剧不同族裔的健康不平等。例如,基于主要来自欧洲后裔的遗传学证据开发的新型靶向疗法,以及随后在欧洲后裔中开展的临床试验,在用于其他种族人群时,可能会出现类似不适用的问题。

人类的遗传变异可以解释成人类族群进化历史的差异,包括那些由现代人类“走出非洲”和所有后续事件导致的结果。因此,完整理解人类遗传学及其与疾病的关系就要求相关研究涵盖全部人类遗传变异。

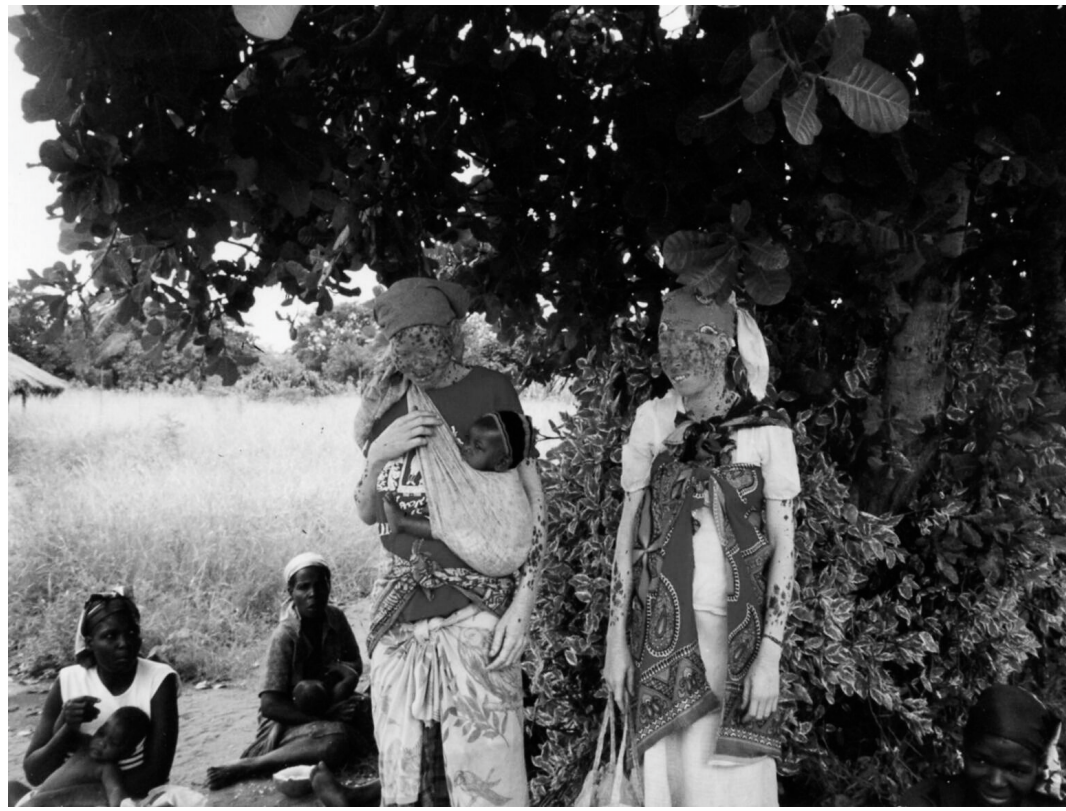
不公平的危害

“正如我们在评论中解释的,不同种族群体之间遗传结构的差异可能是由于人口的特定变异以及等位基因频率的变化,而这是基因漂变、局部选择或两者兼而有之的结果。”Sirugo 说。

科学家已经知道,在复杂的疾病中,如阿尔茨海默氏症、心血管疾病、糖尿病和多发性硬化症等,不同人群的表现各不相同。然而,绝大多数大型国际遗传学研究都基于欧洲血统的样本;而在美国,研究通常集中在北欧血统的人身上。

因此,Sirugo 认为,将研究结果从一个群体转移到另一个群体确实是一个大问题。

以多基因风险评估(PRS)为例:这些评分是通过计算一个样本中成千上万个基因变异的影响



莫桑比克,一对白化病双胞胎。

眼皮皮肤白化病是一种隐性疾病,在欧洲很少见,但在一些非洲地区相对频发。在非洲某些地区,白化病患者遭受了悲惨的迫害。基因研究可以帮助提高意识和减少歧视。

图片来源:Giovanna Luccardi Sirugo, MD

程度,然后将它们组合并应用于其他个体的基因组图谱,从而预测复杂疾病的风险。

PRS 已被用于评估欧洲个体高遗传风险的多基因疾病,如冠状动脉疾病和 II 型糖尿病,但这些分数可能无法在不同人群中转移。

Sirugo 提到,英国最近一项针对精神分裂症的 PRS 研究显示,非洲人和非洲裔美国人的得分比欧洲人高 10 倍,但这并没有反映出真正的疾病风险,很可能只是与种族背景或类似因素有关。

此外,药物基因组学也提供了其他例子:解释某一特定药物在欧洲代谢差异的变异,用来确定合适的用药剂量,但可能只解释了其他群体差异的一小部分。因此,在一些非欧洲人身上使用这些变体设定剂量将会产生误导,并具有潜在的危险影响。当涉及治疗时,使用不恰当的信息可能产生的后果更容易显现。

Tishkoff 说:“将整个族群排除在人类遗传研究之外,这在科学上是有害且不公平的。我们可能

会错过种族多样化人群中那些在健康和疾病方面发挥重要作用的遗传变异,这可能对疾病的预防和治疗带来有害影响。”

建立信任

鉴于此,研究人员呼吁共同努力增加人类基因组研究的多样性,需要专项资助以纳入种族多样化人群和发展基础设施,在被忽视人群中开展临床和基因组学研究。当然,还有其他困难需要克服,比如,一些人因过去的经历而产生的对生物医学研究的不信任。

“在许多情况下,招募不同的人口可能是困难的。例如,在某些情况下,由于过去的剥削经验导致一些社区对生物医学研究不信任。”Sirugo 告诉《中国科学报》,“因此,建立信任是我们研究的一个重要部分。”

研究人员表示,地方伦理委员会在审查和批准研究计划、确保遵守准则和执行各种要求方面发挥着关键作用,能确保对研究对象的适当处理,以及地方利益攸关方在所有研究阶段的充分参与。

此外,为了产生高质量的遗传关联,必须获得可靠的表型数据,这反过来又需要人员和足够的设施。在多样性可能是最大的地方,基础设施投资和专业培训是首要需求。

“只要有可能,将涵盖不同种族个体充分表征的生物库与大范围健康记录联系起来,就可以用来研究疾病的遗传风险,从而为所有族群提供更好的医疗保障。”Sirugo 说,“这些倡议需要政治意愿来改善资助和基础设施,以研究全球人口基因组和表型的多样性,未来基因组学和精准医学的成功有赖于此。”

相关论文信息:DOI:10.1016/j.cel.2019.02.048

科学线人

全球科技政策新闻与解析

科学家抗议英国脱欧

近日,科学家走上伦敦街头,举行大规模示威活动,呼吁应由英国人民投票表决脱欧条款。

一些研究人员穿着实验服,戴着护目镜,在行进中举着标语牌。他们对《自然》表示,要求逆转英国脱欧,即将到期的分裂已经对招聘、欧盟研究人员的合作意愿以及实验室材料的供应链产生了负面影响。

“对科学家来说,任何形式的脱欧都是不好的。”牛津大学化学生物学家 Stuart Conway 表示。

此次科学家集会由“科学家为欧盟”组织,是“开放英国”等组织协调的更广泛抗议活动的一部分。“开放英国”反对首相特蕾莎·梅脱欧协议的某些方面。

英国和欧盟官员去年 11 月达成协议,将允许英国离开欧盟,进入一个为期 20 个月的过渡期。在此期间,英国与欧盟的关系——包括科学资助和移民规则基本上保持不变。同时,双方将就英国与欧盟未来关系的条款进行谈判。

曼彻斯特大学临床科学家 Angella Bryan 早上 6 点起床前往伦敦。“这是我们的未来,我们不加入欧盟是在浪费钱。所以我们需要在这里,忘掉脱欧。”她说。

剑桥大学分子生物学医学研究委员会生物物理学家 Stephen McLaughlin 表示,自己刚刚从克罗地亚萨格勒布的一个生物物理学会议上回来,该会议召集了欧洲的研究人员。“我们一起分享想法和最佳实践,还能获得短期访问的资金。”他补充道,“借助邻国加强英国的科学,这真的很重要。每个人都对即将发生的事情感到非常紧张。”

牛津大学结构生物学家 Susan Lea 和团



反对英国脱欧的科学家表示,这将损害英国和欧洲的科学。图片来源:Peter Nicholls/Reuters

队一起参加了这次游行。她说,自己的团队中有 3/4 的人来自英国以外。“我们在招聘方面遇到了巨大的问题,有几个人在面试前退出了。”她说。

在 2016 年 6 月英国脱欧公投之前,英国科学家就普遍表示,脱欧将是研究领域的一场灾难。他们表示,这种分裂将破坏合作,影响移民和资金,并威胁到欧盟数百万欧元研究项目的准入,英国科学家历来从这些项目中获得了巨大利益。

“这对科学家来说是一个至关重要的问题,因为科学依赖于理性的思维、事实、合作和开放,而英国脱欧基本上违背了所有价值观念。”阿斯利康制药公司药物研究员 Jean-Martin Lapointe 表示。尽管科学家在政治上常常保持沉默,但他觉得这次参与很重要。(唐一尘)

调查称地热发电厂引发韩国地震

近日,韩国政府的一个小组得出结论,2017 年 11 月 15 日发生在浦项市的 5.4 级地震可能由一座实验性地热发电厂引起。该调查小组是根据总统命令召集的,并于 3 月 20 日公布了调查结果。

与直接从地下水或岩石中提取能量的传统地热发电厂不同,浦项发电厂在高压向下注入流体,使岩石断裂并释放热量——这是一种被称为增强型地热系统的技术。该小组发现,这种压力引发了小地震,影响了附近的断层,最终在 2017 年引发了更大的地震。

这次地震是韩国第二大地震,也是现代历史上最具破坏性的地震,造成 135 人受伤,估计损失 3000 亿韩元(约合 17.8 亿元人民币)的损失。

为该发电厂提供资金的韩国贸易、工业和能源部在一份声明中表示,接受专家组的调查结果,并对受事故伤害的浦项居民“深表遗憾”。

该部门宣布将拆除发电厂,将厂址恢复原貌,并投资 2557 亿韩元修复受灾最严重地区的基础设施。这些结果支持了去年发表在《科学》上的两项研究结果,即该发电厂可



2017 年韩国浦项发生的地震与地热发电厂有关。图片来源:Yonhap/EPA-EFE

能是引发地震的一个原因。

在世界其他地区,地热发电厂也曾引发地震。但浦项大地震是迄今为止与此类发电厂有关的最强地震——比 2006 年瑞士巴塞卢尔电站引发的 3.4 级地震强 1000 倍。(鲁亦)

与祖国同行 与科学共进
中科院大连化物所 70 年
创新篇

科学的春天

■辛勤

催化大会在北京举行,标志着中国进入世界催化大国行列,进一步增进了国际交流与合作。

新中国成立以来的实践证明了一个硬道理:科技强则中国强。回首改革开放大潮下的这些年,中国的综合国力愈发强大,“科学技术是第一生产力”“科教兴国”等与科技相关的主题词成为最响亮的时代音符,中华民族迎来了又一个又一个充满生机的“春天”。改革开放四十年来,中国科学院大连化学物理研究所(以下简称大连化物所)人沿着科技报国之路,为国家、为社会作出了自己的贡献!大连化物所也成长为兵多将广、设备精良的综合性研究所。

为了解国际催化学术界和向国际催化学术界介绍中国,1980 年,中国派出郭燮贤、林励吾等人首次参加了在日本东京举行的第七届国际催化大会。郭燮贤应邀在会议上作了题为《中国催化研究概况》的报告。报告介绍了中国催化研究历史、现状、队伍、研究领域、实验设备……这一系列内容引起了国外同行的注意。

为了聚集人才强化国家急需的科学技术,国家设立国家自然科学基金委员会、成立中石化……其中一个重要举措是成立国家重点实验室以及国家工程中心。大连化物所催化基础国家重点实验室就是在这样的背景下首批建成的实验室,也由此开启了中国催化界同仁走向国际催化学术交流平台的新阶段——了解和学习阶段。

国家开始向美国、欧洲、日本派出大批访问学者和留学生,邀请国外知名科学家访问中国。大连化物所先后派出上百名访学时间长短不等的不同层次的访问学者、留学生,这些人

中有些留在国外,其中有的已成为知名教授或事业有成;大部分学成回国,成长为栋梁之才和催化学术精英。改革开放四十年来,经过几代人的努力,大连化物所成为催化学科领域的领头羊,也成为国际上颇具影响的催化研究中心,国际上名家、教授访问讲学频繁,合作研究往来不断。

催化基础国家重点实验室乃至中国催化学术界如何尽快走向国际催化学术交流舞台,并在这一过程中培养造就大批学贯中西的人才,是当时中国催化学术界重点考虑的问题。鉴于当时的条件和形势,郭燮贤先生等筹划:先后开展同以美国加州大学教授 A.T.Bell(时任加州大学化工系主任、国际催化委员会主席),日本东京大学教授田丸谦二(时任东京大学副校长、国际催化委员会主席),日本北海道大学教授田部浩三(时任北海道大学校长),比利时鲁汶大学教授 B.Delmon(比利时皇家科学院和工程院两院院士),法国巴黎第六大学教授 M.Che(时任国际催化委员会主席)等为代表的国际学术合作。

合作方式以举办和参加双边、多边国际学术会议为主。例如:先后主办了中日贵金属学术会议,中日美催化会议,第四届国际溢流会议(我国催化界组织的第一个由 15 个国家参加的国际学术会议),第五届无机膜国际会议等。会上签订双边协议,开展实质性国际学术合作,实验室以这种方式派出了上百名学生和访问学者。

回顾当年,为组织、筹备中日美催化会议,郭燮贤先生等可谓煞费苦心,竭尽全力促成会议圆满成功。第一届在大连召开的中日美催化会议举办得非常成功,为后来的国际催化精英聚会开了个好头。随后在北海道(札幌)、厦门、芝加哥、札幌、北京又召开了 5 届中日美三国催化学术会议,这 6 届中日美三国催化会议成为颇具代表性的系列国际学术会议。2000 年,在西班牙萨拉纳达国际催化大会上,中日美三国催化学术会议拓展为亚太催化大会(以下简称 APCAT),常设秘书处设在大连,肖丰收教授任秘书长。后来,APCAT 会议分别在韩国、日本、中国、澳大利亚、新加坡等国举办。这个系列会议已连续举行了 13 届,已经成为与北美催化会议、欧洲催化会议并列的世界催化三大区域性系列会议,其规模和学术水平、影响仅次于四年一届的国际催化大会(ICC)。

改革开放实施的一系列举措,极大促进了我国与国际催化化学界的频繁交流,加强了我国与国际的联系,我国科学家也逐渐赢得了国际学术声望与地位,以及学术交流的话语权。1984 年,蔡启瑞、郭燮贤被推举为国际催化理事会理事(第二任是郭燮贤、陈鹤,第三任是李灿、何鸣元,现在是包信和、王野)。李灿还被推选为国际催化委员会副主席,随后升任主席。

国际催化大会是催化化学界的最高盛会,如同奥运会一样,每四年召开一次,我国几代催化人连续三次申办,终获成功。2016 年,国际

地先后举办了十届高级讲习班,做到“理论助技艺,仪器显威力”。

大连化物所老一代科学家、科研组织者多年来形成了优良传统:科学研究始终同国家、社会的重大需求紧密结合,从建国初期直至“文革”期间为国家建设作出了重要贡献。合成氨净化流程三个催化剂使我国合成氨工业从上世纪 40 年代水平提升至上世纪 60 年代水平(当时的国际水平),重水分离技术为原子能事业的发展助力,航空煤油工艺技术解决喷气飞机的燃料问题……

改革开放四十年来,大连化物所人与时俱进、奋发有为,不断开拓创新,为国家作出了新贡献,取得了一系列重大成果。

当下,我国正在从催化大国向催化强国迈进,我们尚需强化科学和团队精神,就像西游记中唐僧、孙悟空、猪八戒和沙和尚,“你挑着担,我牵着马”,各有各的任务,一同去取经。祝愿大连化物所不断取得新成绩,祝愿大连化物所人为国家、为社会作出更多更大的贡献。

催化大会在北京举行,标志着中国进入世界催化大国行列,进一步增进了国际交流与合作。

改革开放前由于各种原因实验室设施陈旧,设备水平低,催化基础国家重点实验室有色一质谱仪、多功能电子能谱仪、原位红外光谱装置。工欲善其事,必先利其器。改革开放后,国家不断增加科学研究投入,大连化物所引进了大批先进仪器设备:超高分辨分析电镜、多功能能谱仪、高分辨分子光谱仪、固态核磁共振仪……现在的大连化物所实验室设备很精良,来实验室访问或进行学术交流的同行都赞不绝口。

不但如此,大连化物所还自行组装了许多国际很少有的大型仪器设备,如原位红外—质谱—热脱附装置、紫外拉曼光谱、皮秒时间分辨荧光光谱仪、深紫外光电子发射电子显微镜等;还研制建立了各种原位装置:紫外拉曼光谱、时间分辨红外光谱仪、激光诱导荧光光谱、纳秒瞬态吸收和发射光谱仪、皮秒时间分辨荧光光谱仪、飞秒瞬态吸收和受激发射光谱仪、深紫外光电子发射显微镜、极紫外自由电子激光装置……这些仪器、设备、装置的设计、加工、安装、调试和运行成功,大大强化了大连化物所的原始创新能力,保证了大连化物所站在学科前沿进行科技创新。

为了提升科研人员对这些大型高精尖仪器设备的使用水平,大连化物所举办了各种讲座、学习班。其中,从 2007 年至今,在大连、金华、成都、合肥、桂林、兰州、抚顺、郑州、广州等

催化大会在北京举行,标志着中国进入世界催化大国行列,进一步增进了国际交流与合作。

改革开放前由于各种原因实验室设施陈旧,设备水平低,催化基础国家重点实验室有色一质谱仪、多功能电子能谱仪、原位红外光谱装置。工欲善其事,必先利其器。改革开放后,国家不断增加科学研究投入,大连化物所引进了大批先进仪器设备:超高分辨分析电镜、多功能能谱仪、高分辨分子光谱仪、固态核磁共振仪……现在的大连化物所实验室设备很精良,来实验室访问或进行学术交流的同行都赞不绝口。

不但如此,大连化物所还自行组装了许多国际很少有的大型仪器设备,如原位红外—质谱—热脱附装置、紫外拉曼光谱、皮秒时间分辨荧光光谱仪、深紫外光电子发射电子显微镜等;还研制建立了各种原位装置:紫外拉曼光谱、时间分辨红外光谱仪、激光诱导荧光光谱、纳秒瞬态吸收和发射光谱仪、皮秒时间分辨荧光光谱仪、飞秒瞬态吸收和受激发射光谱仪、深紫外光电子发射显微镜、极紫外自由电子激光装置……这些仪器、设备、装置的设计、加工、安装、调试和运行成功,大大强化了大连化物所的原始创新能力,保证了大连化物所站在学科前沿进行科技创新。

为了提升科研人员对这些大型高精尖仪器设备的使用水平,大连化物所举办了各种讲座、学习班。其中,从 2007 年至今,在大连、金华、成都、合肥、桂林、兰州、抚顺、郑州、广州等

作者简介:

辛勤,1939 年 4 月生于哈尔滨,1962 年毕业于吉林大学化学系,教授/研究员。曾任催化基础国家重点实验室学委会副主任、大连化物所学位委员会副主任、中国化学会催化委员会秘书长。现任《催化学报》顾问,中国化学会催化委员会顾问委员、大连化物所咨询委员会副主任。