

颠覆百年主流癌症模型

肿瘤细胞不爱糖

■本报记者 唐凤

人们知道肿瘤通常能高速消耗葡萄糖,但谁爱吃糖?或许,并不是癌细胞。相反,肿瘤中的非癌细胞——主要是被称为巨噬细胞的免疫细胞——具有最高的葡萄糖摄入量。

这项研究颠覆了过去100年来主流癌症代谢模型。研究人员表示,肿瘤微环境中不同的细胞根据各自代谢程序摄取不同的营养,这一发现有助于开发新的治疗方法和成像策略。4月7日,相关论文刊登于《自然》。

论文通讯作者之一、美国范德比尔特大学免疫生物学教授 Jeffrey Rathmell 说,“我们现在知道肿瘤包括许多类型的细胞,令人惊讶的是,非癌细胞实际上是肿瘤中葡萄糖的主要消耗者。”

100年前的观察

“癌症代谢领域在过去的20年里发展迅猛,但它主要基于 Otto Warburg 在1922年发表的观察结果,即癌细胞会以非常快的速度消耗葡萄糖。”Rathmell 告诉记者。

实际上,无论癌症以何种形式进入人体,它都始于细胞水平,并通过新陈代谢疯狂生长。

史密斯化学和生物分子工程学院教授 Abe Stroock 说,“癌症具有明显的代谢特征,这是在细胞和亚细胞层面发现的此类疾病最早的特征之一。”

近100年前,德国生理学家、诺贝尔奖得主 Warburg 曾假设,肿瘤的生长是由线粒体消耗不正常的葡萄糖引起的,即使在有氧情况下也是如此。通常,健康的细胞只在缺氧的情况下消耗葡萄糖。这种癌症代谢改变现象也被称为瓦堡效应。

实际上,当时 Warburg 首先推测癌症是一种代谢疾病,但随后的研究提出了基因突变是癌症根源的观点。“Warburg 曾认为代谢缺陷是癌症的起源,但今天已经被推翻了。”Stroock 说。

另一方面,当癌细胞消耗葡萄糖时,它们是通过一种名为糖酵解的过程完成的,在这个过程中,大量的葡萄糖被转化为乳酸。这是一种非常低效的葡萄糖使用方式——与疲劳的肌肉在无氧时消耗糖相同,如果不加以控制,会导致乳酸中毒。

“小柯”秀

一个会写科学新闻的机器人

《自然》研究揭示智人创新行为起源

澳大利亚格里菲斯大学 Jayne Wilkins 团队取得最新进展。他们揭示了105000年前湿润的卡拉哈里沙漠中智人创新行为。相关论文近日发表于《自然》。

他们表明,人类早期创新与大约20000年前内陆非洲南部沿海地区的人类创新同时存在。研究人员专门收集了卡拉哈里盆地南部分层岩棚沉积物的开挖过程中的非功利性物品(方解石晶体)和鸵鸟蛋壳,然后通过光学激发发光来确定其日期,距今大约105ka。残存的石灰岩沉积物的轴一期表明零星的时期存在大量新鲜的流动水。这些事件中最古老的事件可追溯到距今110至100ka,与考古遗址同等。他们的结果表明,非洲南部内陆人类之间的行为创新并不落后于沿海地区的人,并且这些创新可能是在潮湿的热带稀树草原环境中发展的。因此,将行为创新的出现与人类对沿海资源的开发联系起来的模型可能需要进行修改。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03419-0>

《自然—神经科学》需谨慎使用基因疗法治疗 SMA

美国哥伦比亚大学 Livio Pellizzoni 团队在研究中取得进展。他们通过腺相关病毒9型血清(AAV9)介导生存运动神经元(SMN)在感觉运动回路中的长期过表达,以此导致毒性功能获得。该研究成果近日发表于《自然—神经科学》。

他们显示小鼠模型中长期 AAV9 介导的 SMN 过表达诱导了与本体感受性突触和神经运行相关的剂量依赖性、迟发性运动功能障碍。从机制上讲,运动神经元细胞质中过表达的 SMN 聚集会隔离小核糖核糖蛋白的分布,导致剪接失调和广泛的转录组异常,并带有神经炎症和先天免疫反应的显著特征。因此,长期的 SMN 过表达会干扰 RNA 调节,并通过毒性功能获得机制触发 SMA (脊髓性肌萎缩症)类致病事件。

这些意料之外的、SMN 依赖性和神经元特异性的负荷在使用 AAV9-SMN 治疗 SMA 个体的长期安全性以及通过基因疗法控制蛋白表达的风险方面需要谨慎。

相关论文信息:
<https://doi.org/10.1038/s41593-021-00827-3>

更多内容详见科学网小柯机器人频道:
<http://paper.sciencenet.cn/Alnews/>



Kimryn Rathmell, Bradley Reinfeld, Matthew Madden 和 Jeffrey Rathmell (从左至右)发现,免疫细胞,而非癌细胞,是肿瘤微环境中葡萄糖的主要消耗者。图片来源: Susan Urmey/VUMC

Stroock 小组之前使用通量平衡分析,确定了单个细胞在整个代谢过程中对营养物质的利用,证实了瓦堡效应为肿瘤提供了生长优势,但过多谷氨酰胺并不利于肿瘤细胞生长。2018年,相关论文刊登于《公共科学图书馆—计算生物学》。

Stroock 说:“学界需要寻找其他途径证明谷氨酰胺的重要性。”

这次,似乎有了答案。

“点亮”癌细胞

实际上,Warburg 的观察结果还有另一个重要应用——它是正电子发射断层扫描(PET)肿瘤成像的基础。PET 使用一种放射性葡萄糖示踪剂(FDG),能基于葡萄糖代谢“点亮”癌细胞。但是 FDG-PET 并不总能得到临床医生期

望的结果。

“多年来,我一直好奇为什么 PET 扫描并不稳定?因为我研究的是肾癌,从我们对生物学的了解来看,PET 应该会引发轰动,但结果并没有。”范德比尔特大学医学系主任 W. Kimryn Rathmell 说,“而且,Jeffrey 和我就哪些细胞在使用葡萄糖进行了多次探讨,是癌细胞还是免疫细胞?它们是如何组合在一起的?”

于是,两位博士研究生——Kimryn 小组的 Bradley Reinfeld 和 Jeffrey 小组的 Matthew Madden——决定回答这些问题。

方法听上去很简单:将 PET 示踪剂用于肿瘤小鼠,分离肿瘤,使用细胞表面标记蛋白和流式细胞术将肿瘤分成不同类型的细胞,并测量细胞中的放射性。

《中国科学报》从范德比尔特大学获悉,研究小组使用了两种不同的 PET 示踪剂,

世卫组织呼吁新冠疫情后建立更公平、健康的世界

据新华社电 世界卫生组织4月6日发表新闻公报说,在7日世界卫生日到来之际,呼吁各国采取紧急行动以应对因新冠疫情而加剧的国家内部及国家之间在健康和福祉方面的不平等现象。

世卫组织称,全球人口在生活条件、卫生服务以及获得资金、资源等方面的不平等现象由来已久。而在各国内部,那些生活贫困、遭社会排斥以及日常生活和工作环境恶劣的人群感染和死于新冠的人数较多。

世卫组织总干事谭德塞在新闻公报中表示,社会不平等和卫生系统差距助长了新冠大流行。各国政府必须为加强本国卫生服务进行投资,消除影响广大民众使用卫生服务

的障碍,使更多人能够过上健康生活。他说:“将卫生投资作为发展动力正当其时。”

为应对上述不平等现象,世卫组织呼吁各国在继续抗击新冠疫情之际,应抓住机会,采取5项紧急行动,以更好地开展疫情之后的重建工作。

首先,应在国与国之间以及各国内部加快公平获取新冠应对技术的速度,这些技术包括快速检测设备、呼吸机、新冠药物和疗法、疫苗等。

其次,各国应加大对初级卫生保健系统的投入。世卫组织建议对初级卫生保健追加的资金投入应相当于国内生产总值的1%。此外,各国政府还需着力改善卫生工作者短缺现象。

梳理国内外重大学术不端事件带来的启示

(上接第1版)

值得一提的是,日本从那时起开始建设科研信用体系,首次把科研信用作为对法人和科研人员的评价指标之一。在信用管理方面,除通过统一的电子平台共享信息外,各政府部门间还建立了信用共享机制。

国内相关政策的波动规律

中国农业大学情报研究中心对1980年~2019年我国发布的有关科研诚信政策梳理后发现,国内相关政策的年度发布量也呈现出随重大科研不端事件波动的明显特征。

例如,2006年初“汉芯事件”曝光,引起了管理部门的高度重视,直接促成2007年3月科学技术部科研诚信建设办公室的成立。2006年和2007年各部委共发布了13项相关政策,相当于2005年发文量的4倍。

2011年2月10日,科技部通报因严重学术不端撤销李连生2005年获得的国家科学技术进步奖二等奖,这是我国第一例因科研不端而撤销国家科技奖励的案例。2012年,政府关于科研诚信的政策发文量就达到了10项。2013年,自然科学基金委对科研不端典型案例查处结果进行了首次公布,第二年颁布了《国家自然科学基金项目科研不端行为处理办法(试行)》。2014年,相关政策发布量出现一个高峰,年度发文量高达18项。

2016年,“韩春雨事件”持续发酵。科研诚信问题又迎来了一个关注热潮,年度政策发文达到12项。

2017年,《肿瘤生物学》集中撤销107篇中国学者论文事件,2018年,两办联合印发《关于进一步加强对科研诚信建设的若干意见》,完成了

我国科研诚信治理体系的顶层设计。

我国科研诚信治理体系的顶层设计。

我国科研诚信治理体系的顶层设计。

我国科研诚信治理体系的顶层设计。

我国科研诚信制度建设如何阶段性发展

我国科研越活跃,越易爆发不端事件

通过对这些重大科研不端事件的梳理,我们还发现,从时间上看,这些事件往往发生在国家科研活动最为活跃的时期。而特殊的时间节点,正是触发公共政策形成的关键因素之一。

“巴尔的摩案”出现的20世纪80年代正是世界高科技蓬勃发展、国际竞争日趋激烈的关键时期,各国不约而同地加大对科技研发的投入力度。这一时期,欧盟等科技发达国家的科研不端事件最先急剧增加,科学共同体的自我控制与治理功能失灵。

“黄禹锡事件”发生的21世纪初是世界各国竞相现代科学技术顶峰——生命科学领域的开端时期。韩国政府在《2003—2007年科技发展基本计划》中将生物工程作为国家科技发展的四个重点领域之一,同时提出未来10年进入“世界科技强国”和“世界经济十强”的目标。

日本政府早在2002年12月就提出“生物技术产业立国”口号,重点聚焦农业和医疗两大应用领域。此后近十年,日本与细胞相关的专利申请数量达到1600多件,仅次于美国,居世界第二。小保方晴子所在的日本理化研究所每年的预算约为人民币62亿元,且大部分研究经费来自政府科技研发计划项目。

由此可见,在科研诚信制度化建设并不完善的情况下,大幅度的科技研发计划经费投入在激发科研人员创新活力的同时,也成为重大科研不端事件爆发的间接因素之一。当下的中国正处在加快建设创新型国家和世

一种跟踪葡萄糖,一种跟踪谷氨酰胺;以及6种不同的肿瘤模型,例如结直肠癌、肾癌和乳腺癌模型。

结果显示,在不同情况下,髓系免疫细胞(主要是巨噬细胞)摄取的葡萄糖量最高,其次是T细胞和癌细胞。相比之下,癌细胞的谷氨酰胺摄取率最高。

“我们认为这是一种普遍现象,适用于各种癌症类型。”Madden 说。

没有细胞“输”了

此外,研究证明,某些细胞信号通路,而不是有限的营养物质,驱动了葡萄糖和谷氨酰胺摄取的差异。

这一发现与有关肿瘤微环境中代谢竞争的主流观点形成了对比。后者认为在这种竞争中,癌细胞“赢”了,能消耗营养物质并抑制免疫细胞。

而现实可能是,没有输赢。

“传统观点认为癌细胞吞噬了所有的葡萄糖,因此免疫细胞无法获得足够的葡萄糖,导致无法发挥作用。”Madden 告诉《中国科学报》,“但我们的数据表明,营养摄取并没有受到限制。相反,细胞按程序消耗某些营养物质,而且它们自行分配了营养物质:癌细胞摄取谷氨酰胺和脂肪酸,免疫细胞吸收葡萄糖。”

研究人员表示,知道细胞在肿瘤微环境中使用不同的营养物质,有助于人们针对特定类型的细胞,研究新疗法或肿瘤成像方法。

“我们现在有了更先进的 PET 放射性示踪剂,是时候考虑在病人身上测试含氟谷氨酰胺或其他营养探针了。”Kimryn Rathmell 补充说,“这些发现对解释 FDG-PET 成像结果也很重要。”“我们一直在使用 FDG-PET 扫描,用它判断肿瘤反应,但它告诉我们的可能是炎症反应而不是肿瘤反应。”

此外,该研究还是一次充满活力和乐趣的合作。Rathmell 说,Reinfeld 和 Madden 参与了每一个实验,他们还联系了自己在医学科学家培训项目中的同学,以探索其他肿瘤模型。

相关论文信息:
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03442-1>

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006584>

科学线人

全球科技政策新闻与解析

美计划扩大国家科学基金会



美国总统拜登在匹兹堡陈述了他的大规模基础设施计划。图片来源: JIM WATSON/AFP/Getty Images

目前,美国政府正计划扩大国家科学基金会(NSF)的预算和使命,以帮助该国在创新方面持续发力。

参议院多数党领袖 Chuck Schumer 正准备提出两党立法的修订案,在 NSF 设立一个技术理事会,并增加1000亿美元的资金。但也有学者担忧新部门可能会破坏 NSF 的文化,稀释其支持大学基础研究的能力。

近日,总统乔·拜登表示支持这一计划,包括设立新理事会和在他提出的用2.3万亿美元升级该国老化基础设施的提案中,拿出500亿美元给 NSF。众议院科学委员会主席 Eddie Bernice Johnson 也表示支持。预计国会不久后开始讨论立法细节。

此外,拜登的基础设施计划还聚焦重建道路、桥梁、公共交通和住房。但拜登要求国会拨款1800亿美元用于“面向未来技术”。

这项投资将包括为几个机构提供350亿美元应对气候变化,以及创建一个气候研究高级项目机构(ARPA-C),从而将有前景的技术商业化。这项计划还要求拨款400亿美元升级政府学术研究设施,其中一半资金将投入到100多所传统的黑人大学。拜登说,这项计划是有史以来联邦非国防研发支出最大的增长。

但 NSF 预算增加的规模,包括有多少会给新理事会,仍然悬而未决。Schumer 在2020年5月提出的最初法案要求在5年内向新理事会拨款1000亿美元,其中包括过去两年的每年350亿美元。但是,近日发布的最新版本将这笔钱作为一个整体交给 NSF,新理事会每年将得到不少于20亿美元。

而众议院的法案建议,到2026年,NSF 的总预算大约翻一番,达到180亿美元。该理事会将以10亿美元启动,并在5年内增至50亿美元。

拜登的提议似乎介于两者之间。他要求立法者“向 NSF 投资500亿美元,建立一个技术理事会,与政府现有的项目进行合作,并在其基础上进一步发展”。(鲁亦)

家庭背景影响学术多样性



图片来源: RADACHYNSKYI/ISTOCK

Jessica Flake 在贫困中长大,是家中第一个上大学的人。在美国康涅狄格大学开始攻读博士学位时,她还没有意识到发表论文是学术界的主流。Flake 如今是加拿大麦吉尔大学心理学助理教授,她发现,在学术生涯中,很难理解学术圈是怎样运转的,越往上爬就感到越糟糕。

有此感觉的不止 Flake 一人。据《科学》报道,一项近日发表于预印本网站 SocArXiv 的研究对美国7000多名 STEM(科学、技术、工程和数学)、社会科学和人文科学终身教职人员进行了调查,对像 Flake 这样在学术界代表性不足的研究人员进行了量化。

研究发现,至少在美国,终身教职人员往往来自比普通家庭更富裕的家庭,其父母拥有博士学位的可能性是普通人的25倍,是拥有博士学位普通同龄人的2倍。

论文第一作者、科罗拉多大学博尔德分校博士生 Allison Morgan 说,研究结果表明,学术界仍然主要面向来自特权家庭和学术家庭的人,凸显出这一问题和种族问题一样,限制了学术多样性。

此外,Morgan 补充道,由于黑人和西班牙裔学者以及其他人群在目前的博士学位持有者中代表性不足,代际效应可能会阻碍未来多年学术多元化的努力。

有专家表示,是否出身学术家庭和经济实力只是一个影响因素。对此,杜克大学生物学家 Gustavo Silva 认为,这项研究对社会经济地位的关注“可能会提出一个危险的建议,即公共政策只须关注经济问题,以解决学术(和社会)不平等问题。作为一个在美国精英机构工作的非裔巴西人,肤色和发质决定了我的生活经历和职业关系的主要部分。我十分怀疑即便我的父母持有高学位或更高的收入,是否真的会改变我的大部分经历”。

Sherilyn Black 是杜克大学负责教师晋升的副教务长,在她看来这项研究通过描述学术界多样性问题的一个方面来了解“实际情况”,但种族问题仍将存在,历史上的不平等也将存在。如果不去关注这些不平等的根源,干预措施只会治标不治本。(徐锐)

相关论文信息:
<https://doi.org/10.31235/osf.io/6wjxc>

(作者系中国农业大学情报研究中心主任)