

■发现

发现肝细胞癌精准治疗潜在新靶点

——我国人类蛋白质组学研究取得新突破,对肝癌治疗意义大

近日,生命科学研究领域再传喜讯!我国科学家通过国际权威期刊《自然》杂志上线发表了关于早期肝细胞癌蛋白质组研究领域取得突破的论文,发现了肝细胞癌精准治疗的潜在新靶点。

什么是蛋白质组学?这次发现有何重大科学价值?对于接下来的临床治疗和药物研发又意味着什么?

蛋白质组学 破译生命天书的“解码神器”

蛋白质是遗传信息表达的“最后一公里”,蛋白质组是构成生物系统与执行生命过程的功能性实体,是人体表型(生理与病理状态)的直接物质基础。

蛋白质组学这一概念提出于1995年,是继基因组学研究之后生命科学领域又一重要研究方向。

论文通讯作者、军事科学院军事医学研究院研究员钱小红表示,通过前期积累,我国在蛋白质组表达谱分析的技术能力上已达到国际先进水平,在2009年的国际蛋白质组标准物质评估中,蛋白质组学国家重点实验室的技术能力,位居全球前列。

“蛋白质组学国家重点实验室团队,发展了高效的蛋白质组分级和检测策略,达到12小时内完成人类8000个基因产物的质谱检测,为目前世界上速度最快的蛋白质组鉴定方法之一。”钱小红说。

发现新靶点 “癌中之王”的破解之法

肝癌,常被人称为“癌中之王”。2018年的全球肿瘤统计数据显示,肝癌在全球范围内的发病

率高居恶性肿瘤的第五位,致死率居第二位。

“如何准确识别出这群预后较差的早期肝癌患者,并提供有效的靶向治疗,是当今世界肝癌早诊早治剩下的‘硬骨头’。”论文通讯作者、复旦大学附属中山医院院长樊嘉院士说。

此次论文研究,科研人员根据101例早期肝细胞癌及配对癌旁组织样本的蛋白质组数据,将目前临床上认为的早期肝细胞癌患者,分成三种蛋白质组亚型,而不同亚型的患者具有不同的预后特征,术后需要对应不同的治疗方案。

论文第一作者、军事科学院军事医学研究院研究员姜颖介绍,第一类患者仅需手术,要防止过度治疗;第二类患者则需要手术加其他的辅助治疗;而第三类患者占比30%,术后发生复发死亡的危险系数最大。

科研人员发现,在第三类患者的蛋白质组数据里,胆固醇代谢通路发生了重编程,其中候选药靶胆固醇酯化酶的高表达具有最差的预后风险。通过抑制候选药靶——胆固醇酯化酶SOAT1,能减少细胞质膜上的胆固醇水平,有效抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。

开启制药性 为发展新药提供重要基础

肝癌是对各种组织学上不同类型的原发性肝脏肿瘤的统称,主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌、肝母细胞癌等。其中,肝细胞癌约占原发性肝癌的90%左右。

自2007年到2017年,针对肝细胞癌的化疗药物就只有索拉菲尼一种,这对于此类病人来讲是极

度匮乏的。

近年来有几类药物在肝细胞癌临床三期研究中已取得良好效果。樊嘉表示,虽然新型药物在临床中的应用为肝细胞癌患者带来了希望和曙光,但这些药物均是针对中晚期肝癌病人使用的靶向药物,有限的药物种类和疗效并不能满足肝细胞癌患者的临床需求。

“为了改善肝细胞癌患者的生存情况,进一步扩大受益人群,亟须发展新的肝细胞癌药物干预靶点,尤其是早期治疗策略。”论文通讯作者、军事科学院副院长贺福初说。

我国科学家团队另辟蹊径,通过“中国人类蛋白质组计划”,对以肝癌为代表的多种人体肿瘤进行了全面深入的蛋白质组分析,初步创立了中国主导的蛋白质组学驱动的精准医学。

此次,研究人员通过进一步研究发现,SOAT1的一种小分子抑制剂“阿伐麦布”在肝癌患者的人源肿瘤异种移植模型上表现出良好的抗肿瘤效果,表明“阿伐麦布”有望成为治疗预后较差肝细胞癌患者的潜在靶向治疗药物。

研究团队还首次发现胆固醇代谢途径重编程与肝细胞癌之间的直接联系,证实胆固醇酯化酶在肝癌发生中的重要意义。

“借助患者群蛋白质组学海量数据,我们发现胆固醇酯化酶可用于早期肝癌的分型、预后及靶向治疗,其蛋白质的高表达在头颈癌、胃癌、前列腺癌、肾癌和甲状腺癌中均和患者的较差预后正相关,为发展新型抗癌药物提供了重要基础。”贺福初说。

陈芳 胡喆 李洋

■新技术

生命“字母表”迎来四名新成员 含8个碱基的DNA首次合成

地球生命的DNA包含4个碱基,现在,美国科学家将生命“字母表”的数量增加了一倍,首次合成出包含8个碱基的DNA。实验表明,合成DNA似乎能像天然DNA一样存储和转录信息。发表于《科学》杂志的最新研究成果表明,宇宙中或许存在其他生命形式,这对于外星生命搜寻非常重要。

本研究中,应用分子进化基金会创始人史蒂文·本纳领导的团队,通过调整普通碱基——鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和胸腺嘧啶(G、C、

A、T,其中A与T配对、C与G配对)的分子结构,创建出两对新碱基:S和B、P和Z。新碱基的形状与天然碱基类似,但结合方式不同。随后,他们将合成碱基与天然碱基结合,得到了由8个碱基组成的DNA。

实验表明,合成序列与天然DNA拥有相同属性:它们采用相同的方式可靠地配对;无论合成碱基的顺序如何,双螺旋结构都保持稳定;DNA可忠实地转录成RNA。这一成果首次系统性证明了合成碱基与天然碱基可彼此识

别并结合,且形成的双螺旋能保持稳定。

英国剑桥大学合成生物学家菲利普·霍林格表示,新研究令人兴奋,但距离真正的8碱基合成遗传系统还有很长的路,一个关键问题是,合成DNA是否可被聚合酶(细胞分裂过程中负责在生物体内合成DNA的酶)复制。

此外,本纳团队还开发出了其他新碱基对,使创建含有10个乃至12个碱基的DNA结构成为可能。

刘霞

■健康新知

喝茶有助于 减缓认知功能衰退



新加坡一项新研究显示,常喝茶或可降低老年人认知功能衰退的风险,尤其是那些有阿尔茨海默病遗传风险的患者。

新加坡国立大学的研究人员对957名、55岁以上中国成年人的数据进行了分析。在2003年至2005年间,研究人员收集了参与者的喝茶信息,包括他们喝茶的总量、喝茶的频率以及他们喝的是哪类茶。然后每2年对参与者的认知功能进行标准化评估,直至2010年。在2006年至2010年间,共确定了72名新发的神经认知障碍患者。

研究结果显示,喝茶者认知功能减退的风险下降了86%,与那些很少喝茶的成年人相比,经常喝茶的人,其认知功能减退的风险降低了50%。此外,研究还发现,对那些携带APOE e4基因,即一种会使阿尔茨海默病风险增加的基因的成年人来说,如果他们经常喝茶,其认知功能减退的风险降低了86%。

新加坡国立大学的研究人员表示,不管喝哪种酿制茶叶,如绿茶、红茶和乌龙茶,都能看到其对于认知功能的好处。尽管这项研究并没有发现喝茶潜在益处背后存在的大脑机制,但研究人员推测,这可能是因为茶水中含有一些有益化合物,如茶黄素、茶红素、茶氨酸、儿茶素等,且这些化合物表现出的抗炎和抗氧化作用以及其他生物学活性特性,可以保护大脑免受血管损伤和神经退行性疾病的损害。

方留民