

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第12期
(总第75期)



上海交通大学
医学院图书馆



上海市转化医学
协同创新中心



上海交通大学医学院附属
第九人民医院科教处



上海交通大学
医学院学报

目 录

前沿进展

Cell: 揭示肿瘤进化与前列腺癌严重性存在关联.....	2
Nat Genet: Y 染色体上鉴别出能抵御白血病的保护性基因.....	2
Blood: 机体对死亡细胞的胞葬作用或能有效抑制炎症的发生.....	3
Cell: 鉴定出扩张血管的 GPR68 蛋白.....	3
Science: 细胞毒性 T 细胞竟让自身免疫疾病更加严重.....	4
Science: 揭示有益细菌利用免疫反应在肠道中安营扎寨.....	4
Nature: 未使用精子或卵细胞 成功开发出小鼠的原型胚胎组织.....	5
Sci Signal: VEGF 不仅促进肿瘤血管生长, 对乳腺癌细胞本身也有促进作用.....	5

药物研发

JCI: 新型通用型抗体药物有望加速 HIV-1 的预防和免疫治疗.....	6
FDA 批准 Portola 抗凝药物解毒剂 Andexxa.....	6

临床指南

NCCN 临床实践指南: 神经内分泌肿瘤和肾上腺瘤 (2018.V2)	6
---	---

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期 : 2018 年 5 月 11 日

021-63846590-778045

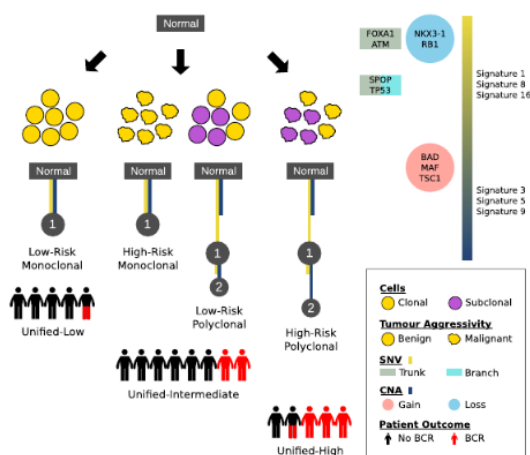
前沿进展

Cell : 揭示肿瘤进化与前列腺癌严重性存在关联

加拿大前列腺癌基因组网络分析了 293 例与临床结果数据相关联的局限性前列腺癌的全基因组序列。利用机器学习推断肿瘤的进化过程和评估它们的轨迹。在这项研究中, 55% 的肿瘤具有这种遗传多样性, 而且在这些具有这种遗传多样性的肿瘤中, 61% 的肿瘤在接受标准治疗后经历癌症复发。

这些发现表明通过研究每例前列腺癌的进化方式来准确地评估它的侵袭性。这些重要信息能够被用来确定应给予每名患者何种类型的治疗和多少剂量的治疗。该发现为改善每位患者的最佳治疗方案的能力铺平了道路, 以便避免患者接受不必要的治疗或过度治疗和由此带来的副作用。

Shadrielle Melijah G. Espiritu, Lydia Y. Liu, Yulia Rubanova et al. The Evolutionary Landscape of Localized Prostate Cancers Drives Clinical Aggression. *Cell*, 3 May 2018, 173(4):1003 - 1013, doi:10.1016/j.cell.2018.03.029



Nat Genet : Y 染色体上鉴别出能抵御白血病的保护性基因

剑桥大学等机构的研究人员通过研究在男性 Y 染色体上发现了特殊的白血病保护性基因, 这种 Y 染色体基因或能保护个体有效抵御急性髓性白血病 (AML) 和其它类型的癌症。

研究人员调查了这种名为 UTX 的 X 染色体基因如何促进个体患急性髓性白血病, 该基因在很多肿瘤中都处于突变的状态, 然而在 Y 染色体上发现了另一种名为 UTY 的相关基因, 该基因能够保护缺失 UTX 基因的雄性小鼠免于急性髓性白血病的发生, 随后研究人员对急性髓性白血病和其它癌症类型进行研究后发现, UTX 的缺失会伴随 UTY 的缺失, 从而就证实了 UTY 的抗癌角色或许能够延伸到急性髓性白血病中。研究还阐明了 UTX 的缺失诱发急性髓性白血病发生的机制, UTX 能将大量的调控蛋白结合在一起, 来控制基因的表达, 而这种功能能被 UTY 来完成, 当 UTX/UTY 缺失时, 这些蛋白就无法正确调节基因的表达, 从而就可能促进癌症发展。

研究或能帮助研究人员发现恶性白血病的发病机制, 理解该过程对于开发治疗急性髓性白血病的新型靶向药物至关重要, 也能帮助患者尽快远离一些无效的化学疗法。Malgorzata Gozdecka, Eshwar Meduri, Milena Mazan, et al. UTX-mediated enhancer and chromatin remodeling suppresses myeloid leukemogenesis through noncatalytic inverse regulation of ETS and GATA programs. *Nature Genetics* (2018) doi:10.1038/s41588-018-0114-z



Blood : 机体对死亡细胞的胞葬作用或能有效抑制炎症的发生

华盛顿大学的研究人员阐明了氧化剂在清理机体死亡细胞中所扮演的关键角色：如果死亡细胞在体内积累的话，其就会诱发炎症，同时诱发个体出现多种慢性炎症疾病，比如风湿性关节炎、心血管疾病、克罗恩病或红斑狼疮等。

研究人员发现氧化剂在对凋亡或死亡的细胞进行消化的过程中扮演着关键的角色；尤其是研究人员阐明了在巨噬细胞中，NADPH 氧化酶是如何被激活来产生活性氧（ROS）分子的，巨噬细胞是一类能够吞噬死亡细胞的白细胞，这些细胞主要参与了清除体内的病毒和细菌的工作。ROS 的存在非常关键，因为其能驱动一系列机制帮助机体以最佳的水平来消化死亡的细胞，这就能够帮助巨噬细胞完成胞葬作用（efferocytosis）的消化过程，也就是“埋葬死亡的细胞”。

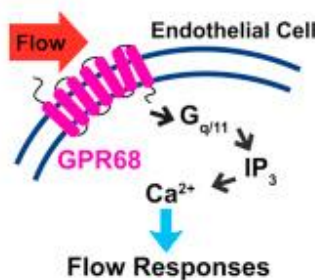
该研究指出当机体产生过多或过少 ROS 分子时，容易出现自身免疫性疾病和慢性炎症等，只有产生最佳水平的 ROS 分子或许对机体健康才是非常重要的。

Juhi Bagaitkar, Jing Huang, Melody Yue Zeng, et al. NADPH oxidase activation regulates apoptotic neutrophil clearance by murine macrophages. Blood 2018 :blood-2017-09-809004; doi: 10.1182/blood-2017-09-809004

Cell :鉴定出扩张血管的 GPR68 蛋白

美国斯克里普斯研究所的研究人员鉴定出发一种被称作 GPR68 的蛋白能够检测血液流动并指导被称作小动脉的小血管何时扩张。

研究人员首先设计一台使用液体湍流运动来代表血管中的血液流动的机器。这台机器使用 384 个让液体在一堆细胞上上下下移动的活塞，其中这堆细胞被放置在一个平板的 384 个孔中。这种运动模拟血液如何对这些细胞施加压力。这些研究人员将这台机器用于测试一系列细胞系，其中的一些细胞系发生突变从而导致与压力检测相关的蛋白过度表达。他们随后进行了筛选，在这 384 个孔的每个孔中抑制不同的候选基因表达，并测试了每个孔中受到抑制的基因是否是对这台机器的湍流压力作出反应所必需的。通过这一系列测试发现了 GPR68 蛋白，并且证实它起着机械刺激的传感器的作用。进一步的实验表明 GPR68 对 FMD 是至关重要的。当小动脉不能正常地扩张时，高血压患者具有更少的机会来降低血压，动脉粥样硬化患者也具有更少的机会让血液通过阻塞的血管。



Jie Xu, Jayanti Mathur, Emilie Vessières et al. GPR68 Senses Flow and Is Essential for Vascular Physiology. Cell, 19 April 2018, 173(3):762 - 775, doi:10.1016/j.cell.2018.03.076

Science : 细胞毒性 T 细胞竟让自身免疫疾病更加严重

英国帝国理工学院的研究人员利用小鼠模型和人细胞样品,研究了免疫系统的一种特定的被称作 C1q 的组分,该分子是补体系统的一部分,研究人员发现 C1q 在调节一种保护身体免受病毒和癌症攻击的免疫细胞中发挥着重要的作用。C1q 控制着这种被称作细胞毒性 T 细胞 (即 CD8 阳性 T 细胞) 的免疫细胞的存活和功能。这些免疫细胞就像是免疫系统的保镖,研究人员发现当这些细胞毒性 T 细胞的数量变得太高时,它们开始发生功能故障和攻击身体,而且狼疮症状变得更加严重。这可能就是狼疮患者当遭受病毒感染时突然症状发作的原因。尽管狼疮的最初触发因素仍然是未知的,但是这种疾病可能是由病毒感染触发的细胞毒性 T 细胞增殖得以持续存在。研究人员将针对狼疮患者进一步开展研究,以便更加深入地了解这些免疫细胞是如何被控制的。

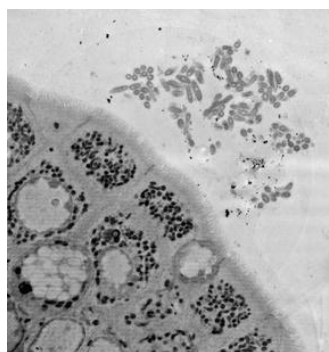
Guang Sheng Ling, Greg Crawford, Norzawani Buang et al. C1q restrains autoimmunity and viral infection by regulating CD8+ T cell metabolism. *Science*, 04 May 2018, 360(6388):558-563, doi:10.1126/science.aao4555

Science : 揭示有益细菌利用免疫反应在肠道中安营扎寨

来自美国加州理工学院的 Sarkis Mazmanian 教授及其团队证实一种特定类型的有益细菌实际上利用身体的免疫反应使得它能够舒适地在肠道中安营扎寨。

Mazmanian 团队选择研究一种被称作脆弱拟杆菌 (*Bacterioides fragilis*) 的细菌。这种特定的细菌种类在包括人类在内的许多哺乳动物的大肠中大量存在。研究人员旨在通过物理观察脆弱拟杆菌所在的位置来研究这种细菌与肠道的共生关系。通过对小鼠肠道样品进行电镜成像,他们能够观察到脆弱拟杆菌聚集在较厚的肠道粘液层 (即粘膜层) 的深处,靠近肠道表面的上皮细胞,每个脆弱拟杆菌都被包裹在较厚的由碳水化合物组成的荚膜中。荚膜通常与试图掩盖自己而免受身体免疫系统识别和攻击的病原菌存在关联。缺乏这种荚膜的突变细菌不能在肠道粘膜层中聚集和栖息。因此,这些研究人员猜测荚膜碳水化合物是脆弱拟杆菌菌株在肠道中独占它们的空间环境所必需的。

G. P. Donaldson, M. S. Ladinsky, K. B. Yu et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization. *Science*, Published online: 03 May 2018, doi:10.1126/science.aag0926



Nature : 未使用精子或卵细胞 成功开发出小鼠的原型胚胎组织

荷兰马斯特里赫特大学等机构的研究人员通过研究首次在实验室中利用干细胞开发出了一种胚胎样的结构, 研究人员在研究中并未使用卵细胞或精子; 文章中, 研究人员对一组与胎盘相对应的小鼠干细胞进行研究, 使其自组装成为原型胚胎结构 (proto-embryos), 当其被植入到小鼠子宫内时就能够开始妊娠。

当哺乳动物的卵细胞受精几天后, 其就会形成囊胚, 随后不到 100 个细胞所形成的空心球体结构会分裂成为外层结构, 而中间的小型细胞簇就会形成未来的胚胎组织。目前该步骤无法制造出一种有活力的胚胎组织, 但却能帮助研究人员理解机体的生育力以及早期生命阶段的产生过程; 这项突破性的研究或能开启关于早期怀孕的“黑匣子”。这些早期的胚胎拥有所有能形成一个完整机体的细胞类型, 相关研究结果或能帮助有效理解生命开始时的一些隐藏的过程, 从而就能找到解决生育问题的方法, 并且研究人员能在不实用实验室动物模型研究的基础之上开发新型药物。

Nicolas C. Rivron, Javier Frias-Aldeguer, Erik J. Vrij, et al. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells. *Nature* volume 557, pages 106 – 111 (2018) doi:10.1038/s41586-018-0051

Sci Signal: VEGF 不仅促进肿瘤血管生长, 对乳腺癌细胞本身也有促进作用

美国麻省大学医学院研究明确了 VEGF-NRP2 信号传导在维持 TAZ 激活中的因果作用, TAZ 是一种有助于乳腺肿瘤发生的 Hippo 通路的关键效应分子, 并且与高侵袭性肿瘤相关。这些发现增加了研究人员对肿瘤细胞中自分泌 VEGF 信号转导的理解, 并且证实了 Rac 在 CSCs 和 TAZ 调节的生物学中的重要性。研究认为 β 2-嵌合蛋白的抑制促进 TAZ 激活和自我更新表明 Rac GAP 是阻碍获得干细胞特性的重要门控分子。

该研究的主要结论是 VEGF-NRP2 信号通过 Rac1 依赖性机制促进 TAZ 的活化。Rac1 的这种作用不同于其在癌症中调节细胞侵入和迁移中的作用, 但它与涉及 Rac1 在 CSCs 功能以及 YAP / TAZ 活化相关。该结果支持 VEGF-NRP2 信号传导通过 Rac1 依赖性机制抑制 LATS 能力的结果。同时, 该研究数据支持 VEGF 在促进 YAP / TAZ 活化中的作用, 但对乳腺癌细胞的机制是独特的, 因为它似乎依赖于 VEGF-NRP2 激活 FAK-Rac1。

这些发现有助促进研究人员对 VEGF 对乳腺癌细胞的促进作用进一步了解, 明确了该信号通路的关键分子机制并为未来制定新的治疗策略提供了新的依据。

Elaimy AL, Guru S, Chang C, et al. *Sci Signal*. 2018 May 1;11(528). VEGF-neuropilin-2 signaling promotes stem-like traits in breast cancer cells by TAZ-mediated repression of the Rac GAP β 2-chimaerin.

药物研发

JCI :新型通用型抗体药物有望加速 HIV-1 的预防和免疫治疗

中国香港大学的科学家通过研究开发出了一种抵御 HIV/AIDS 的通用性抗体药物,通过工程化开发出一种串联双特异性的广谱中和性抗体,这种新型的单基因编码的串联广谱中和性抗体,名为“BiIA-SG”通过吸附到宿主蛋白 CD4 上,BiIA-SG 就能从战略上攻击入侵免疫细胞的 HIV-1 从而保护 CD4 T 细胞,BiIA-SG 不仅能够有效抵御 124 种遗传多样性的 HIV-1 菌株,还能够有效抑制病毒在人源化小鼠体内的活性。研究人员或许就有望利用这种新型抗体药物来有效抵御所有基因分化的 HIV-1 毒株,同时还能促进人源化小鼠模型机体中潜在感染细胞中病毒的有效清除。

FDA 批准 Portola 抗凝药物解毒剂 Andexxa

美国 FDA 已批准 Andexxa [凝血因子 Xa(重组), inactivated-zhzo]作为首个及唯一一个凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班)的解毒药物,用于当出现危及生命或无控制出血后的抗凝的逆转。

Andexxa 的本次批准基于 FDA 加速批准,加速批准认定则是基于健康志愿者抗 Xa 因子活性的基线变化数据而获得,同时该药物获得了 FDA 的突破性疗法及孤儿药资格认定。Andexxa 快速逆转利伐沙班及阿哌沙班的抗凝作用,将帮助临床医生去治疗危及生命的出血事件。

临床指南

NCCN 临床实践指南 :神经内分泌肿瘤和肾上腺瘤 (2018.V2)

2018 年 5 月,美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了神经内分泌肿瘤和肾上腺瘤 2018 年第 2 版,该指南是对 2018 年第 1 版神经内分泌肿瘤的更新,指南主要包括:指南更新概要;临床表现和诊断;胃肠道,肺胸腺神经内分泌肿瘤;胰腺神经内分泌肿瘤;不明原发部位的胰腺神经内分泌肿瘤;肾上腺肿瘤 嗜铬细胞瘤/副神经节瘤;分化不良的神经内分泌肿瘤;多发性内分泌肿瘤 2 型;多发性内分泌肿瘤 2 型;神经内分泌肿瘤的病理诊断和报告原则;生物检测原则;手术治疗原则等。