

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第18期
(总第51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

Science: 大脑记忆形成的新机制	2
Science: 发现神经胶质细胞在大脑发育中起着重要作用	2
Science: 治疗肺部疾病的药物有望抵抗帕金森病	3
Science: 帕金森病早期进行抗氧化剂治疗有望阻止神经退化	3
Nature: 首次发现携带 BRAF 致癌突变的小胶质细胞导致阿尔兹海默氏病等退行性疾病..	4
Sci Rep: 发现治疗类风湿性关节炎的潜在靶点	5

药物研发

第三代 EGFR 抑制剂 CK-101 获孤儿药认定	6
FDA 批准首个儿科肺动脉高压 (PAH) 治疗药物 Tracleer	6
罗氏 Alecensa 三线治疗晚期 ALK 阳性肺癌相比化疗病情进展或死亡风险显著降低 85%.6	
诺华 Gilenya 治疗儿科 MS 里程碑 III 期临床 PARADIGMS 获得成功	6

政策动向

人血细胞分子图谱研究联盟在京成立	7
美国政府医药研发投入或增 20 亿美元	7

(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 : 2017 年 9 月 11 日

021-63846590-778045

前沿进展

Science : 大脑记忆形成的新机制

美国霍华德休斯医学研究所的研究者们发现了一种新的大脑记忆形成的机制,即 BTSP 机制。

经过多年的研究,科学家们终于对大脑记忆形成的机制有了相对统一的认识,即处于神经网络中的神经元活性增强导致的神经网络的建立与强化。在这一理论中,记忆的形成是由于连续的神经元活动导致神经元形成更强的连接,从而使得记忆变得强化。

这一理论同时囊括了弹性特征,即为了增强记忆,神经网络需要不断地发生变化。这一理论进一步表明记忆的发生与强化是由于神经元快速且短暂的激活导致的,也就是所谓的 LTP 过程。在这一新的研究中,作者们指出可能存在另外一种记忆形成的机制,这种机制下记忆可以在较长的时间范围内逐渐形成。他们将这一机制称为 BTSP (behavioral time scale synaptic plasticity)。

新的理论表明,在长期的、连续的记忆形成过程中,不一定需要存在相互连接的神经元之间发生相互作用,而需要整个大脑空间的参与。为了检测他们的想法,研究者们建立了生物物理模型,用于分析小鼠分别在快速移动与慢速移动的过程中整个大脑空间发生的事件。实验结果支持他们的想法。这种 BTSP 机制让小鼠一步一步获得好的食物来源具有重要的意义,而短期的记忆形成则帮助不大。

Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields

<http://science.sciencemag.org/content/357/6355/1033/tab-pdf>

Science : 发现神经胶质细胞在大脑发育中起着重要作用

美国纽约大学的研究人员发现大脑发育的一个意料之外的来源,他们证实神经胶质细胞,即一类长期以来被认为是支持细胞的非神经元细胞,实际上在大脑的神经细胞发育中发挥着至关重要的作用。这一发现为构建神经系统提供新的认识。

研究人员探究了果蝇的视觉系统,果蝇是这类研究的一种强大的模式生物,这是因为它的视觉系统类似于人类的视觉系统,具有重复的微型回路来检测和加工整个视野范围内的光线。这种动态变化对科学家们而言是特别令人关注的,这是因为当大脑发育时,它必须协调视网膜中的神经元增加和大脑较远区域中的其他神经元。

在这项研究中,这些研究人员发现神经元发育协调是通过神经胶质细胞群体实现的,这些神经胶质细胞将来自视网膜的信号接力传递到大脑中,从而将大脑中的细胞变成神经元。

通过起着一种信号传递中介的作用,神经胶质细胞对神经元在何时何处产生进行精准控制,而且也对它将变成何种神经元进行精准控制。

Glia relay differentiation cues to coordinate neuronal development in *Drosophila*

<http://science.sciencemag.org/content/357/6354/886/tab-pdf>

Science : 治疗肺部疾病的药物

有望抵抗帕金森病

美国、加拿大、德国和挪威的研究人员发现某些抗哮喘药物中的化合物似乎能够抑制参与帕金森病的一个基因（即 SNCA，编码 α -突触核蛋白）的活性，因而可能能够被用来抵抗帕金森病。这些化合物为 β_2 肾上腺素能受体激动剂，包括沙丁胺醇（albuterol）和奥西那林（metaproterenol）等药物。

很多帕金森病患者的大脑具有被称作路易氏体 (Lewy bodies) 的蛋白团块堆积物，主要是由 α -突触核蛋白组成的。人们已正在尝试着开发靶向 α -突触核蛋白的药物。不过，该研究团队采取了一种不同的方法。他们对 1100 多种化合物（从处方药到维生素和草药）进行筛选以便发现抑制 SNCA 基因活性的化合物，结果表明 β_2 肾上腺素能受体激动剂是赢家。

接着，这些研究人员寻求一种挪威数据库的帮助，这种数据库可追踪挪威的所有处方药。在 400 多万人当中，该研究团队鉴定出 60 多万人服用了抗哮喘药沙丁胺醇。总体而言，相比于未服用沙丁胺醇的人，这些人在 11 年的时间里患上帕金森病的几率降低了三分之一。相反之下，曾经服用过降压药物普萘洛尔（propranolol）的人患上帕金森病的风险增加一倍。

不过，这些发现并未证实抗哮喘药物会阻止帕金森病，也未证实 β 受体阻滞剂会导致帕金森病，还需开展临床试验来证实存在因果关系。研究者表示，任何未来的研究可

能要着重关注携带 SNCA 基因变异体的帕金森病患者。

β_2 -Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease

<http://science.sciencemag.org/content/357/6354/891/tab-pdf>

Science : 帕金森病早期进行抗

氧化剂治疗有望阻止神经退化

美国、德国和卢森堡的研究人员鉴定出一种有害的导致帕金森病患者出现神经元退化的级联事件，并且找出干扰它的方法。研究表明在帕金森病早期利用抗氧化剂加以干预可能会破坏这种神经元退化周期，改善神经元功能。

利用来自帕金森病患者的人神经元，研究人员鉴定出一种有害的线粒体和溶酶体功能异常的级联事件，这种级联事件是由发生氧化的多巴胺和 α -突触核蛋白（ α -synuclein）堆积启动的。特别地，这项新的研究证实发生氧化的多巴胺堆积会抑制溶酶体葡萄糖脑苷脂酶（glucocerebrosidase, GCase）活性。GCase 是一种参与帕金森病的酶。这种抑制接着会削弱溶酶体的整体功能，导致神经元退化。

不过，发生氧化的多巴胺堆积并不干扰溶酶体。该研究发现这种多巴胺也通过增加线粒体氧化应激，破坏这些神经元中的线粒体。这些功能障碍的线粒体导致发生氧化的多巴胺水平增加，从而产生一种恶性循环。线粒体通路和溶酶体通路是疾病产生中的两种至为重要的通路。通过将 α -突触核蛋白堆积结合在一起，这项研究将帕金森病的主要特征关联在一起。

在该研究实验中起作用的关键策略之一就是在这种级联事件早期利用改善线粒体氧化应激和降低发生氧化的多巴胺水平的特定抗氧化剂处理多巴胺能神经元。利用这种方法,研究人员发现能够削弱或阻止人多巴胺能神经元中发生的级联事件下游的毒性作用。

这种干扰发生氧化的多巴胺引发的有害级联事件的方法可能为在未来开发新的疗法提供一种靶标。然而,鉴定出患者或者处于在神经退化早期阶段的受试者是比较困难的,这是因为神经损伤经常在任何症状出现之前就已发生。因此,基因测试将对未来的诊断工作是至关重要的。

值得关注的是,根据这项新的研究,当与人细胞模型比较时,帕金森病模式小鼠并没有表现出相同的有害的级联事件。研究人员指出这是由于多巴胺代谢在不同物种之间存在差异,而且这突出强调通过研究人神经元来发现用于药物开发的新靶标是比较重要的。

Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease
<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/09/06/science.aam9080/tab-pdf>

Nature : 首次发现携

带 BRAF 致癌突变的小胶质细

胞会导致阿尔兹海默氏病等退行

性疾病

纪念斯隆-凯特琳癌症中心的研究团队发现携带常见致癌突变 BRAF(V600E)的小

胶质细胞可以直接导致神经退行性疾病。最让人激动的地方在于,采用 BRAF 抑制剂可以延缓小鼠神经退行性疾病的发展。

研究人员首先设计了一种基因工程小鼠,让 BRAF(V600E) 突变基因只存在于小鼠胚胎卵黄囊中的红系-髓系前体细胞中。当小鼠出生并慢慢长大后,研究人员持续观察他们的行为、病理损伤的变化。同时,他们还改造了胚胎的造血干细胞(HSC)基因,不过 BRAF(V600E) 突变要么让小鼠在胚胎期就死掉了,要么就在成年时产生了肿瘤。

他们发现,带有突变基因的小鼠的神经退行损伤进展缓慢,直到4-5月龄时,这种小鼠才表现出轻微的运动障碍,比如单侧后肢反射消失、步幅减小。之后随着小鼠月龄增加,小鼠逐渐表现出神经退行性疾病特征,9个月时,60%的基因突变小鼠完全瘫痪。这再次证实了该团队2012年的研究成果,巨噬细胞不仅仅是来自于造血干细胞,小胶质细胞应该是由红系-髓系前体细胞发育而来。

对小鼠病理损伤检测发现,基因突变的小鼠,在1月龄时,小胶质细胞就表现出活化的现象,但此时却没有出现神经元损伤;6月龄时,大量的小胶质细胞发生增生、神经元损失、淀粉样前体蛋白沉淀等神经变性特征,这些特征跟组织细胞增多症患者中看到现象极为相似。

为了进一步探究小鼠的这些神经退行性症状是否依赖于 BRAF(V600E)突变,研究人员分别在小鼠1月龄和3月龄时,给小鼠喂食 BRAF 抑制剂,并观察小鼠的行为、病理损伤变化。他们发现1月龄时使用 BRAF 抑制剂治疗,推迟了神经退行性

症状的发生,两种情况都缓解了疾病的进展。80%的采用抑制剂治疗的基因突变小鼠,到9月龄时仍然存活,并只表现出轻微的神经退行性症状。对这些小鼠的病理损伤检测发现,BRAF抑制剂减少了小鼠的病理损伤。

之后,研究人员又进行了深入的分析,发现原来基因突变的小胶质细胞中,与细胞增殖分化有关的ERK蛋白被激活,这导致了小胶质细胞的过度增殖、同时发生形态变化。进一步的分析发现,与正常小鼠相比,基因突变小鼠的小胶质细胞中,有8000多个基因表达发生了变化,其中80%左右的基因表达上调,包括癌基因Ras的激活、致炎因子的表达等。

也就是说BRAF(V600E)基因突变通过激活ERK,驱动小胶质细胞过度增殖,改变了小胶质细胞的基因表达,产生各种炎症因子,进而导致了神经元的损伤、局部基质的重塑,最终表现为神经退行性疾病症状。

为了验证他们在小鼠中的结果,研究人员还搜集到了5名组织细胞增多症患者的脑组织活检样本,进行相关的检测。令人高兴的是,组织细胞增多症患者的检测结果与小鼠试验的结果一致。

A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature23672.html?foxtrotcallback=true>

Sci Rep : 发现治疗类风湿性关节炎

关节炎的潜在靶点

日本庆应大学医学院的研究人员通过实验发现转录因子Stat3在类风湿性关节炎发病过程中有重要作用,除此之外他们还筛选出一些靶向Stat3的潜在药物。

在这项研究中,研究人员找到证据发现Stat3这个分子能够促进关节炎小鼠模型发生炎症和关节缺损。由于Stat3全身敲除小鼠表现出早期胚胎致死的表型,因此他们构建了能够存活的Stat3条件敲除小鼠,并发现这种敲除小鼠能够显著抵抗胶原蛋白诱导的关节炎(Collagen-induced arthritis)。

研究人员还借助体外培养系统对96个已知药物进行了筛选希望从中找到能够抑制Stat3的药物,最终筛选出5种候选药物,其中三种能够显著抑制胶原蛋白诱导关节炎模型小鼠的关节炎产生和关节缺损。这些结果表明Stat3抑制剂或可用于类风湿性关节炎的治疗。

Stat3 as a potential therapeutic target for rheumatoid arthritis

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-11233-w.pdf>

药物研发

第三代 EGFR 抑制剂 CK-101 获

孤儿药认定

9 月 11 日, 美国 Fortress Biotech 旗下控股公司 Checkpoint Therapeutics 表示, 美国 FDA 已授予公司在研第三代 EGFR 抑制剂 CK-101 (也称为 RX518) 用于 EGFR 突变阳性的非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗的孤儿药资格认定。

CK-101 目前处在临床 1/2 期试验临床 1 期部分的剂量递增研究阶段。该项研究的临床 1 期部分用于评估剂量递增的 CK-101 用于治疗晚期实体瘤患者的安全性和耐受性, 以获得最大耐受剂量并获得临床 2 期研究部分的可推荐剂量。临床 2 期研究部分则是用于评估 CK-101 治疗 EGFR-T790M 突变阳性非小细胞肺癌患者的安全有效性。

FDA 批准首个儿科肺动脉高压

(PAH) 治疗药物 Tracleer

美国医药巨头强生旗下罕见病药物开发公司 Actelion 近日宣布, FDA 已批准 Tracleer (bosentan, 波生坦) 一款新的 32mg 分散片, 用于 3 岁及以上特发性或先天性肺动脉高压 (PAH) 儿科患者, 改善肺血管阻力 (PVR), 而这预计将改善患者的运动能力。此次批准, 使 Tracleer 成为美国市场中首个获得 FDA 批准用于治疗儿科 PAH 的药物。

罗氏 Alecensa 三线治疗晚期

ALK 阳性肺癌相比化疗将病情

进展或死亡风险显著降低 85%

瑞士制药巨头罗氏近日公布了靶向抗癌药 Alecensa (alectinib) 一项肺癌 III 期临床研究 ALUR 的积极数据。数据显示, Alecensa 用于晚期间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 的三线治疗, 表现出显著的临床受益。

诺华 Gilenya 治疗儿科 MS 里程

碑 III 期临床 PARADIGMS 获得

成功

瑞士制药巨头诺华近日公布了多发性硬化症药物 Gilenya (fingolimod, 芬戈莫德) III 期临床研究 PARADIGMS 的积极顶线数据。该研究在儿童和青少年多发性硬化症 (MS) 患者中开展, 评估了每日口服一次 Gilenya 的疗效和安全性。数据显示, 与每周一次干扰素 β -1a 肌内注射相比, 每日一次口服 Gilenya 在这一患者群体中在长达 2 年的时间内使病情复发次数 (年复发率) 实现了统计学显著的临床意义的降低, 达到了研究的主要终点。



政策动向

人血细胞分子图谱研究联盟在京

成立

9月7日,由中国医学科学院北京协和医学院主办、中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)承办的人血细胞分子图谱(ABC)研究联盟成立大会暨单细胞生物学论坛在北京召开。中国医学科学院牵头有关单位,依托血液病医院(血液学研究所)共同成立人血细胞分子图谱(ABC)研究联盟,以期加强跨学科跨领域的协同攻关,创新资源数据共享机制,突破关键科学问题和关键核心技术,推动成果转化应用,努力为我国医学科学事业作出贡献,在世界舞台发出中国声音。

美国政府医药研发投入或增 20

亿美元

美国参议院9月6日通过了国立卫生研究院(NIH)2018财年的研发预算草案,其总投入有望在去年基础上再增20亿美元,特朗普大幅削减NIH研发经费的努力再次受阻。

美众议院7月12日经过审议,公布了不同于特朗普的决定:NIH的研发投入不降反升,比2017财年增加11亿美元,涨幅达到3%。而参议院此次通过的新版草案,将延续前两年每年增加20亿美元的惯例,增幅甚至是众议院版本的两倍,达到6%。在新版草案中,阿尔茨海默氏症的研发经费增幅最大,达到30%,比去年增加了4亿多美元;脑科学的研发投入加大了,绘制人脑活动图谱的人脑计划增资1.4亿美元,2018财年总共将投入4亿美元;精准医疗研究经费增加6000万美元。