

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第10期
(总第73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

Nature: 利用患者特异性干细胞培育出类似于成年人的心肌组织	2
Science: 首次解析出线粒体 ATP 合酶的三维结构	2
Nat Microbiol: 科学家阐明弯曲菌引发食物中毒的分子机制	3
Cancer Res: 促进前列腺癌转移的信号轴或可提供潜在治疗靶点	3
Science: 揭示细胞中令人吃惊的三基因相互作用	4
Science: 非编码 DNA 变异也会增加自闭症风险	4
PNAS: 分子剪刀 SAMHD1 可能是阻止 HIV 感染的关键	5
Science: 开发出癌症免疫疗法 CAR-T 更安全的创新技术	5

药物研发

FDA 批准 Tagrisso 一线治疗非小细胞肺癌	6
Rigel 制药 TAVALISSE 获 FDA 批准治疗慢性血小板减少症	6
产后抑郁症新药 brexanolone 提交新药申请 有望填补治疗空白	6

临床指南

2018CSCO 恶性肿瘤诊疗指南发布	7
《胰腺癌综合诊治指南 (2018 版)》	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 : 2018 年 4 月 27 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature : 利用患者特异性干细胞

培育出类似于成年人的心肌组织

美国哥伦比亚大学的研究人员在仅持续四周的生物反应器培养下利用血液衍生的人诱导性多能干细胞 (iPSC) 培育出类似成年人的心肌组织。方法是利用源自 iPSC 的能够自发性跳动但仍然具有很大发育可塑性的早期心肌细胞形成人心脏组织, 并且在形成过程中, 先将这些心肌细胞包裹在水凝胶中, 随后让这些包裹在水凝胶中的细胞经历越来越强的物理调节。

这项研究的重大进展是通过每天逐步增加电诱发收缩的频率, 施加一种特殊的机电调节, 研究人员的目标是观察通过逐渐地适应增加的负载和让这种生物工程心脏组织经历从胎儿到出生后的过渡, 它是否会像天然心脏那样作出反应。在仅仅四周的体外培养中, 这种组织就显示出类似成年人的基因表达谱、显著组装的超微结构以及在成熟的人心肌中观察到的许多功能特征。这些功能特征包括肌节的生理长度 (细胞的收缩结构); 线粒体的生理密度 (细胞的能量工厂); 横小管的存在 (至为重要的之前未被记录的细胞膜特征, 有助细胞快速地对钙离子浓度变化作出反应和传送信号) 等。该研究可能有助于人们开发出新的心脏保护方法或治愈性治疗方式。

Kacey Ronaldson-Bouchard, Stephen P. Ma, Keith

Yeager et al. Advanced maturation of human cardiac tissue grown from pluripotent stem cells. *Nature*, 12 April 2018, 556(7700):239–243, doi:10.1038/s41586-018-0016-3

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0016-3.pdf>

Science : 首次解析出线粒体

ATP 合酶的三维结构

美国罗莎琳德-富兰克林大学的研究团队利用低温电镜技术解析出线粒体 ATP 合酶 (ATP synthase) 在近原子分辨率下的结构。研究者利用低温电镜技术来破译这种工程 ATP 合酶, 其中这种工程 ATP 合酶由酵母合成, 并让它重组到纳米盘中, 用于结构分析。尽管低温电镜技术并不是新技术, 但是技术上的进步使得在近原子分辨率下解析出它的结构成为可能。

鉴于 ATP 合酶在给细胞提供能量中的重要性, 确定这种酶的完整结构一直是这个科学领域的最高目标, ATP 合酶的首个完整结构为药物寡霉素 (oligomycin) 抑制这种酶的机制和致病性突变如何破坏这种酶的功能提供证据。解析出这种酶的结构就为理解在疾病和药物作用机制中可能发挥的更加广泛的功能克服了障碍。这项研究为确定 ATP 合酶的其他功能状态的结构铺平道路。Anurag P. Srivastava¹, Min Luo², Wenchang Zhou et al. High-resolution cryo-EM analysis of the yeast ATP synthase in a lipid membrane. *Science*, Published online: 12 Apr 2018, doi:10.1126/science.aas9699 <http://science.sciencemag.org/content/early/2018/04/11/science.aas9699/tab-pdf>

Nat Microbiol : 阐明弯曲菌引

发食物中毒的分子机制

美国海军医学研究中心和约翰霍普金斯大学的研究人员招募了多名志愿者来检测新型疗法是否能够帮助机体有效抑制弯曲菌感染,在临床试验中研究人员让志愿者摄入弯曲菌,以便确定新型疗法是否能够帮助有效抵御弯曲菌诱发的感染。乔治亚大学的研究人员进行了更为深入的研究,对志愿者体内感染性样本中的细菌进行检测。



研究者发现,弯曲菌能够依赖许多基因来适应宿主机体并进行生

存繁殖,这些基因能够促进细菌躲避机体的免疫反应,或者帮助细菌寻找有价值的营养物质来在宿主体内生长。研究人员通过研究将弯曲菌中超过 1500 个基因缩小到 11 个基因,这些基因与弯曲菌在机体中引发的持续性感染直接相关,值得注意的是,研究人员还发现,在细菌持续性感染期间,名为 *cipA* 的基因或许能帮助弯曲菌在人类细胞中进行侵袭。最后研究者表示,他们希望能基于前期的研究结果,后期继续深入研究来开发出新型疗法治疗或抑制弯曲菌诱发的感染。

Alexander A. Crofts, Frédéric M. Poly, Cheryl P. Ewing, et al. *Campylobacter jejuni* transcriptional and genetic adaptation during human infection. *Nature Microbiology* volume 3, pages494-502 (2018)
doi:10.1038/s41564-018-0133-7
<https://www.nature.com/articles/s41564-018-0133-7.pdf>

Cancer Res : 促进前列腺癌转移

的信号轴或可提供潜在治疗靶点

美国弗吉尼亚联邦大学的研究人员找到了一个参与前列腺癌侵袭转移的重要分子,或可成为潜在治疗靶点。

研究人员首先基于生物信息学数据预测黑色素瘤分化相关基因 9 (syntenin) 与前列腺癌进展存在相关性,利用前列腺癌病人的肿瘤组织样本和正常组织样本,正常前列腺细胞系和前列腺癌细胞系,mda-9/syntenin 突变细胞以及利用 CRISPR/Cas9 稳定敲除 MDA-9/syntenin 的细胞证实了 MDA-9/syntenin 与前列腺癌的关系,并发现前列腺癌的侵袭依赖 MDA-9/syntenin。进一步的研究表明在用胰岛素样生长因子结合蛋白 2(IGFBP-2)处理之后,MDA-9/syntenin 能够与胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 发生相互作用,调节下游信号促进 STAT3 发生磷酸化。这种激活会增强 MMP-2 和 MMP-9 的表达,这两个酶分子能够正向调控前列腺癌的侵袭。除此之外,MDA-9/syntenin 还会介导促血管生成因子 (包括 IGFBP-2, IL-6, IL-8 以及 VEGF-A) 的上调,这也有助于前列腺癌细胞的迁移。

这些结果提示 MDA-9/syntenin 是前列腺癌转移的正调控因子,靶向该分子或可抑制前列腺癌的侵袭和转移,甚至对其他癌症的治疗也有效果。

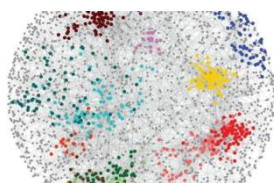
Swadesh K Das, Anjan K Pradhan, Praveen Bhoopathi, et al. The MDA-9/Syntenin/IGF-1R/STAT3 axis directs prostate cancer invasion. *Cancer Research*, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2992.

Science : 首次揭示细胞中的三基因相互作用

加拿大和美国等多个国家的研究人员在之前研究——展示基因如何成对组合来维持细胞的健康——的基础上更进一步，首次研究了三基因组合如何有助维持正常的细胞生理学特征。

为了揭示基因功能组合的规则，这些研究人员之前研究了酵母细胞中基因如何成对地发挥作用。与两个基因之间的相互作用相类似，三基因相互作用（即三个基因之间的相互作用）也主要发生在功能上相关的基因之间，比如它们编码的蛋白片段属于相同分子机器或存在于细胞的相同部分中。利用三基因相互作用，他们也开始在功能上不相关的并且参与细胞中不同生物过程的基因之间观察到更多令人吃惊的合作关系。此外，通过使用数学模型，这些研究人员估计当将三基因相互作用考虑在内时，细胞中的所有基因都有作用。这可能最终解释为什么在酵母的 6000 个基因中仅十分之一的基因对细胞存活是至关重要的，这一规则也适用于包括人类细胞在内的其他细胞类型。

由于近期基因编辑技术取得的进步，如



今移除人类细胞中的基因组合成为可能。

Elena Kuzmin,

Benjamin VanderSluis, Wen Wang et al. Systematic analysis of complex genetic interactions. Science, 20 Apr 2018, 360(6386):eaao1729, doi:10.1126/science.aao1729
<http://science.sciencemag.org/content/360/6386/eaao1729/tab-pdf>

Science :非编码 DNA 变异也会增加自闭症风险

近年来，科学家们已明确指出首次出现的基因突变（即新生突变）导致大约三分之一的自闭症谱系障碍（ASD）病例。在一项新的研究中，美国加州大学圣地亚哥分校等研究机构的研究人员发现了一类新的罪魁祸首：非编码 DNA 区域中发生的罕见的遗传性变异，它们可能解释着余下风险因素（即除新生突变之外的风险因素）中的一些。

这些新发现的风险因素与已知的自闭症遗传原因有两种重要的不同之处。首先，这些遗传性变异并不直接改变基因，而是破坏打开和关闭基因的 DNA 控制元件，即顺式调控元件（cis-regulatory element, CRE）。其次，这些遗传性变异不是作为自闭症儿童的新突变发生的，而是从他们的父母遗传下来的。随后分析了结构变异（structural variant, SV）：缺失的或重复的 DNA 片段，这些片段的缺失或重复破坏了基因的顺式调控元件（CRE），因而这些结构变异被称作 CRE-SV。研究人员从完整的家族基因组中发现从父母中遗传的 CRE-SV 也会促进 ASD 产生。

William M. Brandler, Danny Antaki, Madhusudan Gujral et al. Paternally inherited cis-regulatory structural variants are associated with autism. Science, 20 Apr 2018, 360(6386):327-331, doi:10.1126/science.aan2261
<http://science.sciencemag.org/content/360/6386/327/tab-pdf>

PNAS : 分子剪刀 SAMHD1 可

能是阻止 HIV 感染的关键

美国俄亥俄州立大学一项新的研究提示一种抵抗 HIV 感染和自身免疫疾病等疾病的方法可能涉及改变一种天然存在的被称作 SAMHD1 的酶影响免疫系统的方式。之前的研究已确定 SAMHD1 在抑制人免疫细胞内的 HIV 复制中起着至关重要的作用, 这项研究以人类和小鼠免疫细胞为实验对象, 阐明了 SAMHD1 与几种在调节先天性免疫反应中起关键作用的细胞蛋白相互作用的方式。重要的是, 这种酶能够抑制病毒感染期间产生的潜在有害的免疫反应, 作用方式是降解细胞中的 DNA 构成单元 (building block, 即脱氧核苷酸), 起着 ‘分子剪刀’ 的作用。

这项研究有可能让人们找到开启和关闭 SAMHD1 活性的方法, 从而为开发出治疗难治性疾病的新疗法铺平道路。

Shuliang Chen, Serena Bonifati, Zhihua Qin et al. SAMHD1 suppresses innate immune responses to viral infections and inflammatory stimuli by inhibiting the NF- κ B and interferon pathways. PNAS, 2018, 115 (16):E3798-E3807, doi:10.1073/pnas.1801213115

Science : 开发出癌症免疫疗法

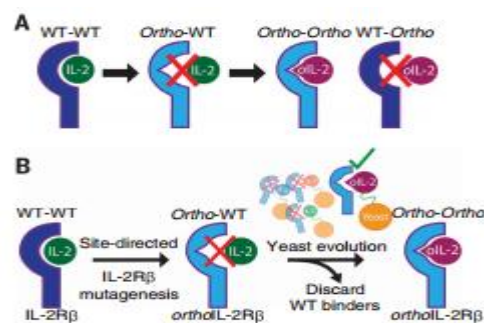
CAR-T 更安全的创新技术

斯坦福大学医学院的研究者们开发出一种利用突变 IL2 (orthoIL-2) 以及相应的 IL2 突变受体 β (orthoIL-2R β) 来特异性地在体内扩增包括 CAR-T 在内的过继性 T 细胞的方法, 能够有效地避免直接注射 IL-2 引起的巨大副作用。

该项研究首先改造 IL-2R, 将 IL-2R 进行突变, 使之不能够结合正常的 (野生型) 的 IL-2, 通过酵母展示技术来筛选与突变的 IL-2R (用 orthoIL-2R β 表示, 主要是突变 β 链) 相应的突变型 IL-2 (用 orthoIL-2 表示)。接着先将 orthoIL-2R β 在过继性 T 细胞疗法比如 CAR-T 细胞中表达, 这样一来, T 细胞表面的 orthoIL-2R (其胞内的结构域仍然保留) 只能够与 orthoIL-2 结合而不能与正常的 IL-2 结合, 从而刺激 T 细胞中的 STAT5 的磷酸化, 从而促进 T 细胞增殖及维持其活性。

结果显示, 一些免疫反应指标在使用了 orthoIL-2 之后均未增加。注射 orthoIL-2 (ortho1G12 以及 ortho3A10 两个突变体) 之后, 与注射 PBS 差不多, 脾脏重量也未增加 (D), CD8 MP (E)、CD4 Treg (F) 以及 NK 细胞 (G) 均未增加, 而正常的 IL-2 则能够促使上述指标均大幅增加。这表明 orthoIL-2 不会引起强烈的免疫反应。

这些结果为使用基因工程表达 orthoIL-2R β 的肿瘤特异性 T 细胞检测过继性细胞疗法铺平了道路, 具有广泛的临床应用潜力。



Selective targeting of engineered T cells using orthogonal IL-2 cytokine-receptor complexes.
<http://science.sciencemag.org/content/359/6379/1037/tab-pdf>

药物研发

FDA 批准 Tagrisso 一线治疗非

小细胞肺癌

阿斯利康宣布其抗肺癌创新药 (osimertinib, 奥希替尼) 获得美国 FDA 的批准, 用于一线治疗罹患转移性非小细胞肺癌, 且肿瘤带有 EGFR 突变 (外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变) 的患者。

由阿斯利康带来的 Tagrisso 就是近年来涌现出的一款重磅新药。它是一类第三代、不可逆的 EGFR-TKI, 不仅能有效针对普通的 EGFR 患者, 还可以有效地针对 EGFR T790M 耐药突变患者。此外, 它还可以有效地针对中枢神经系统发生的癌症转移。

FDA 批准 TAVALISSE 治疗慢性

血小板减少症

FDA 已批准 Rigel 制药公司的 TAVALISSE (fostamatinib disodium hexahydrate) 用于对之前治疗缓解不佳的成年慢性免疫性血小板减少症 (ITP) 患者血小板减少的治疗。TAVALISSE 是一种口服的脾脏酪氨酸激酶(SYK)抑制剂, 通过阻止血小板的破坏来应对疾病的潜在自身免疫原因, 为成年慢性 ITP 患者提供了一个重要的新的治疗方案。Rigel 计划于 2018 年 5 月下旬在美国推出该药物。

产后抑郁症新药 brexanolone

提交新药申请

Sage Therapeutics 近期已经向美国 FDA 提交了新药申请 (NDA), 使用 brexanolone (SAGE-547) 静脉注射剂治疗产后抑郁症 (PPD)。目前还没有一种获得 FDA 批准的产后抑郁症疗法。

Brexanolone 是 Sage 研发的一种创新 GABAA (gamma-Aminobutyric acid) 受体的别构调节剂(allosteric modulator)。它能够调节位于神经突触内和突触外的 GABAA 受体的功能。GABAA 受体和 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受体分别起到抑制和刺激大脑神经元产生神经冲动的作用。这两种受体活性之间的失衡是包括抑郁症在内的多种精神疾病的原因。Brexanolone 能够有效和安全地恢复 GABAA 受体和 NMDA 受体活性之间的平衡。

FDA 批准 Opdivo+Yervoy 联合

免疫疗法用于既往未接受治疗的

中高危晚期肾细胞癌

4 月 16 日, 百时美施贵宝宣布 FDA 批准了 Opdivo+Yervoy 联合免疫疗法用于既往未接受治疗的中高危晚期肾细胞癌。此次批准是基于 CheckMate 214 的结果。CheckMate-214 是一项 3 期、随机、开放标签的试验, 用于评估 Opdivo 联合 Yervoy 与 sunitinib 用于治疗晚期或转移性肾细胞癌患者的对比情况。

临床指南

《2018CSCO 恶性肿瘤诊疗指南》发布

4 月 21 日, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 召开了新闻发布会, CSCO 本着 “兼顾地区发展不平衡、兼顾药物和治疗措施的可及性、兼顾肿瘤治疗价值” 基本原则及核心思想, 制定一系列常见恶性肿瘤诊疗指南, 公布了本次大会将更新四大指南, 公布八大指南。更新四大指南包括: 《2018 CSCO 肺癌诊疗指南》、《2018 CSCO 乳腺癌诊疗指南》、《2018 CSCO 胃癌诊疗指南》、《2018 CSCO 结直肠癌诊疗指南》。新发布八大指南包括: 《2018 CSCO 肾癌诊疗指南》、《2018 CSCO 头颈部肿瘤诊疗指南》、《2018 CSCO 持续/复发及转移性甲状腺癌诊疗指南》、《2018 CSCO 经典型骨肉瘤诊疗指南》、《2018 CSCO 胰腺癌诊疗指南》、《2018 CSCO 肝癌诊疗指南》、《2018 CSCO 淋巴瘤诊疗指南》、《2018 CSCO 食管癌诊疗指南》。

《胰腺癌综合诊治指南 (2018 版) 》

2018 年 3 月 25 日, 由中国抗癌协会胰腺癌专业委员会 (PCCA) 主办的《胰腺癌综合诊治指南 (2018 版)》定稿会在上海复旦大学附属肿瘤医院顺利召开, 与会专家对 2018 版《胰腺癌综合诊治指南》达成一致共识。

本指南的最大特别之处在于对胰腺癌综合诊治过程中的热点问题, 给予讨论及合理的建议。如对活检部位进行选择、胰腺癌临床诊断标准的制定、胰腺癌可切除性进行评估、术前是否需要减黄、合理有效的减黄方式、标准胰头癌根治术中是否联合第 16 组淋巴结清扫、血清肿瘤标记物能否预测胰腺癌手术切除率并判断预后等 19 个热点问题进行了——解读。更有利于专科医生对胰腺癌诊疗进行全面的认知, 从而提高和规范不同阶段医生对胰腺癌的诊疗水平。