

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第14期
(总第47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: 揭示肺癌进化的关键步骤	2
Nat Med: 单细胞技术能够捕获隐藏的“顽固”癌细胞	2
Mol Psy: 新技术可检测tau蛋白沉积与扩散特征	3
JCI: 发现引发自身免疫疾病的“元凶”	3
Nat Cell Biol: 首次开发出能够模拟完整尺寸人类肺组织的新型“人工肺”	4
Science: 首次绘制出人蛋白质组亚细胞定位图	4
Science: 巨噬细胞介导机体组织损伤修复的分子机制	5
Nature: 新方法战胜革兰氏阴性菌的防御机制	5
Science: 促进巨噬细胞活化的分子有助修复肝脏和肺部损伤	6
Science: 日柏醇有望治疗贫血症等铁转运障碍	6

药物研发

拜耳全新抗癌药copanlisib获FDA优先审评资格	7
抗癌新药entrectinib获FDA突破性疗法认定治疗多种实体瘤	7
白血病靶向药IMBRUVICA III期临床证实对高危血癌疗效显著	7
FDA授予脊髓性肌萎缩症新药CK-2127107的孤儿药地位	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 05 月 19 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature : 揭示肺癌进化的关键

步骤

美国麻省理工学院的研究人员在肺癌进化中鉴定出一个重大的分子开关。当肺癌模式小鼠体内的肺腺瘤转化为肺腺癌时,该开关处于开启状态;断开开关会阻止肺腺瘤变得更具侵袭性。

在这项研究中,研究人员发现 Wnt 细胞信号通路通常在胚胎发育期间处于活性状态,不过在一小群成体干细胞中也是有活性的。Wnt 通路的一个重大作用是维持细胞处于干细胞样状态,因此研究人员猜测 Wnt 可能参与早期肺腺瘤变成肺腺癌时发生的快速增殖。

研究人员以经过基因改造患上肺腺瘤的小鼠为研究对象,发现在这些小鼠体内 Wnt 信号在肺腺瘤中是没有活性的,但是在转化期间,大约 5%-10%的肺腺瘤细胞会激活 Wnt 通路,随后会无限制地产生新的癌细胞。此外,大约 30%-40%的肺腺瘤细胞开始产生构建一种“微环境 (niche)”的化学信号。这种微环境是维持细胞处于干细胞样状态所必需的一种局部环境。

这一发现的新颖之处在于 Wnt 信号通路不是肿瘤促进物,但是它修饰这些癌细胞的特征,定性地改变癌细胞的表现方式。

当研究人员让这些小鼠服用一种干扰 Wnt 蛋白的药物时,发现肺腺瘤停止生长,且生存期增加了 50%。再者,当这些经过治

疗的肿瘤细胞移植到另一种动物体内时,都不会够产生新的肿瘤。研究人员也分析了人肺腺癌样品,结果发现 70%的样品存在 Wnt 激活,而且 80%的样品具有激活 Wnt 活性的微环境细胞。这些发现提示着在早期肺癌病人体内使用 Wnt 抑制剂可能是有效的。

A Wnt-producing niche drives proliferative potential and progression in lung adenocarcinoma.

<https://www.nature.com/nature/journal/v545/n7654/pdf/nature22334.pdf>

Nat Med : 单细胞技术能够捕

获隐藏的“顽固”癌细胞

英国牛津大学和瑞典 Karolinska 研究所合作研究中发现了一种能够检测在大部分肿瘤被摧毁之后残留癌细胞的方法。

研究者们利用“单细胞分析”的手段对治疗前后数千个不同的癌细胞进行了分析,成功地鉴定出了白血病患者体内的单个肿瘤干细胞。研究发现,对每一名患者来说,不同类型的肿瘤干细胞在受到治疗之后的反应都是存在差异的。其中一部分细胞对于常规治疗十分耐受,而且在治疗结束之后会快速复发。该研究能够对这些关键的细胞进行分析,从而找到有效的杀伤这群细胞的方法。基于这一手段,能够对不同的癌细胞亚群进行分析,进而对于癌症患者的靶向治疗产生深远的影响。

Single-cell transcriptomics uncovers distinct molecular signatures of stem cells in chronic myeloid leukemia

<https://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4336.pdf>

Mol Psy : 新技术可检测 tau 蛋

白沉积与扩散特征

瑞典 Karolinska 研究所检测了阿兹海默症患者在发病过程的不同阶段大脑中 tau 蛋白沉积样的扩散特征, 结果表明沉积斑块的大小以及其扩散的速度具有明显的个体差异性, 而大脑中 tau 蛋白的水平与记忆损伤的严重程度之间也有明显的相关性。

研究人员利用 PET 大脑呈现的手段检测了 16 名来自不同临床机构的阿兹海默症患者大脑中 tau 蛋白沉积的情况以及淀粉样斑块在大脑中的存在特征。此外, 他们还对大脑细胞的能量代谢情况进行了检测。然后对这三种指标在疾病发生的不同阶段的变化情况进行了分析。

虽然所有的参与者大脑内部都存在大量的淀粉样斑块的沉积, 但其大小与扩散速率则具有明显的个体差异。研究同时发现斑块的大小与记忆损伤之间的关系, 这一现象能够解释为什么不同的患者记忆力的损伤严重程度各有不同。

Longitudinal changes of tau PET imaging in relation to hypometabolism in prodromal and Alzheimer's disease dementia

<https://www.nature.com/mp/journal/vaop/ncurrent/pdf/mp2017108a.pdf>

JCI : 发现引发自身免疫疾病的

“元凶”

美国科罗拉大学通过研究鉴别出年龄相关 B 细胞 (Age-associated B Cells, ABC) 或为驱动自身免疫疾病的发生的原因, 相关研究或为理解为何女性更易遭受自身免疫

疾病提供了新的线索, 同时也为开发抑制人类自身免疫疾病的新型治疗靶点提供了新的希望。

此前研究人员通过研究在自身免疫疾病患者、自身免疫疾病的老年小鼠机体中发现一组 B 细胞会出现积累的情况, 研究者将这种 B 细胞命名为年龄相关的 B 细胞或者 ABCs, 随后的研究表明, 转录因子 T-bet 在 ABC 的产生过程中扮演着关键的角色。

这项研究证实, B 细胞中的转录因子 T-bet 能够促进 ABC 产生, 当剔除 T-bet 时, 易于患自身免疫疾病的小鼠就会保持健康, 研究者认为, 相同的过程在自身免疫疾病的人类机体中或许也会出现, 而且在老年女性机体中出现地要更为频繁一些。

转录因子能够结合细胞内的 DNA 并且驱动一个或多个基因的表达, 当 B 细胞表面受体 TLR7、干扰素 γ 以及 B 细胞受体的组合形式被激活后, T-bet 就会在细胞内部出现。研究人员通过剔除易于患自身免疫疾病小鼠 B 细胞表达 T-bet 的能力, ABCs 就无法出现, 小鼠就会保持健康状态; 研究者发现, 80% 的 B 细胞中含有 T-bet 的小鼠都会发生肾脏损伤, 而在 T-bet 缺失的小鼠中仅有 20% 会发生这种状况。75% 的 B 细胞中含有 T-bet 的小鼠都会在第 12 个月时死亡, 而 90% 的 T-bet 缺失的小鼠都会存活 12 个月。

这项研究中研究者首次发现, ABCs 并不仅仅和自身免疫疾病相关, 实际上还会驱动自身免疫疾病的发生。

B cells expressing the transcription factor T-bet drive lupus-like autoimmunity

<https://www.jci.org/articles/view/91250/pdf>

Nat Cell Biol : 首次开发出能够模拟完整尺寸人类肺组织的新型“人工肺”

美国哥伦比亚大学医学中心的研究人员通过研究利用人类多能干细胞开发出了一种新型的人工肺（肺类器官），这种微型的 3-D 结构能够模拟完整尺寸肺部结构的特性；因此研究人员就能够利用这种类器官在实验室开发出多种人类肺部疾病模型，未来或有望帮助加速理解多种呼吸性疾病的发病机制。

这项研究中，研究者首次开发出了包含分支气道和肺泡结构的肺部类器官，而且这种类器官和人类真正的肺组织非常相似。为了阐明这种类器官的功能性，研究人员表示，当被呼吸道合胞病毒（RSV）感染时，这种类器官的反应和真正肺部的反应相同；后续的实验结果表明，当携带和肺纤维化相关的基因突变时，这种类器官所产生的反应也和人类真正的肺部组织相似。

研究人员表示，利用人类多能性或基因编辑的胚胎干细胞开发类器官或许是最好的，也是唯一的方法来帮助研究人员理解多种人类疾病发病机制，而且还有望帮助开发治疗多种人类疾病的新型靶向性疗法。

A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells
<https://www.nature.com/ncb/journal/v19/n5/pdf/ncb3510.pdf>

Science : 首次绘制出人蛋白质组亚细胞定位图

瑞典皇家理工学院等合作机构首次绘制出人蛋白质组亚细胞定位图。利用位于瑞典的细胞图谱（Cell Atlas），研究人员研究了人蛋白质组（对应着绝大多数蛋白编码基因）的空间分布，而且他们史无前例详细地描述了蛋白在多个细胞器和细胞亚结构中的分布。

研究产生了 30 多万张图片来系统性地确定人蛋白在体外培养的细胞系中的空间分布，并且在单细胞分辨率上将它们定位到细胞区域和亚结构中。

研究人员将由 13,993 种抗体靶向的总共 12,003 种蛋白定位到 30 个细胞区室和亚结构中的一个或多个，此外，他们还详述了 13 个主要细胞器的蛋白质组，具有最大蛋白质组的细胞器是细胞核（有 6,930 种蛋白）及其亚结构（如核小体和核小斑点），和细胞质（有 4,279 种蛋白）。

这篇发表的论文也包括英国剑桥大学剑桥蛋白组学中心开展的一项比较研究：能够利用一种基于质谱的替代性映射策略验证这种基于抗体的免疫荧光显微分析结果。令人关注的是，大约一半的蛋白在一个以上的细胞区室中发现到，这揭示出一群相同的蛋白存在于细胞中的功能上不相关的部分。这一发现进一步阐明了细胞的复杂性。

这种细胞图谱是一种开放存取的资源，能够被全世界的研究人员用来研究感兴趣的蛋白或细胞器；能够允许开展系统生物学和细胞建模应用，而且它也是图像模式识别中的机器学习应用的一种高度有价值的资源。

A subcellular map of the human proteome
<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/05/10/science.aal3321/tab-pdf>

Science : 巨噬细胞介导机体组

织损伤修复的分子机制

耶鲁大学医学院的研究人员揭示了巨噬细胞是如何介导机体组织损伤修复的。研究人员认为,向巨噬细胞发送指令开始机体损伤组织重建的信号或许来自于机体中名为细胞因子的免疫系统因子,细胞因子通常能够在机体感染早期被检测到,那么为何诸如 IL-4/IL-13 等细胞因子会在伤口愈合过程中处于激活状态呢?

研究人员表示,机体并不会去修复感染的伤口,因此细胞因子能够足够地指导机体组织愈合似乎并没有太大意义;剔除携带细胞因子的死亡细胞对于巨噬细胞转换为机体修复模式非常必要,而且巨噬细胞也含有“复合型的检测器”来帮助促进机体组织的损伤修复程序。

理解这种分子修复机制或许能够帮助研究人员开发治疗多种人类疾病的新疗法,目前对于研究者而言,“扑灭火”以及降低炎症似乎并不够,他们还需要诱导机体慢性炎症疾病的愈合,比如结肠炎等;研究者表示,后期他们还需要进行更为深入的研究来阐明巨噬细胞介导机体损伤组织修复的分子机理,从而为开发治疗人类疾病的新疗法提供新的思路 and 希望。

Macrophage function in tissue repair and remodeling requires IL-4 or IL-13 with apoptotic cells

<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/05/10/science.aai8132/tab-pdf>

Nature :新方法战胜革兰氏阴性

菌的防御机制

美国伊利诺伊大学构建了一种能穿透革兰氏阴性菌的分子特洛伊木马,从而解决了一个几十年来一直阻止着为越来越有耐药性的细菌开发有效的新的抗生素的问题。

研究人员通过修饰一种仅杀死革兰氏阳性菌的药物来测试了他们的方法,这种修饰将这种药物转化为一种广谱抗生素,从而也能够杀死革兰氏阴性菌。研究团队着重关注他们自己构建的复杂的分子数据库,而没有使用商业的化学物数据库。这些复杂的分子是植物和微生物的天然产物,也是他们在实验室中进行修饰的对象。

几年前,研究团队已发现通过一系列有机化学反应步骤,能够将天然产物转化为与这些母体化合物看起来非常不同的分子。这些新的分子要比大多数商业上获得的化学物种类更具多样性。研究团队利用这种方法获得了 600 多种新的化合物,然后单个地测试这些化合物的抗革兰氏阴性菌活性,寻找那些成功地在这些细菌细胞内部聚集的化合物,找到的几种化合物都具有氨基基团,因此,开始以此为基础进一步开展实验。研究团队通过测试了更多的具有氨基的化合物,结果成功率也增加了。但是这并不是进入革兰氏阴性菌细胞内部所需的唯一特征。

利用一种计算方法,研究团队发现了穿透所需的三个关键特征:为了进入革兰氏阴性菌细胞内部,一种化合物必须具有不受其他的分子组分阻碍的氨基;必须是非常刚性的(柔软的化合物更可能停留在孔蛋白中);

必须具有“较低的球形结构”，更简单地说，必须是平直的。

为了测试这些指导方针，研究团队给脱氧尼博霉素 (deoxynybomycin, DNM) 添加氨基，选择这种化合物是因为它是一种强效地杀死革兰氏阳性菌的分子，具有其他的优良特征：刚性和较低的球形结构。通过将氨基添加到这个分子的合适位置上，将 DNM 转化为一种广谱抗生素——6DNM-amine。

Predictive compound accumulation rules yield a broad-spectrum antibiotic.

<https://www.nature.com/nature/journal/v545/n7654/pdf/nature22308.pdf>

Science : 促进巨噬细胞活化的

分子有助修复肝脏和肺部损伤

爱丁堡大学、英国曼彻斯特大学和西班牙马德里康普顿斯大学合作一项新的研究提示，发现有助组织在遭受损伤后修复的关键信号可能为开发治疗哮喘和器官纤维化等疾病的新方法铺平道路。

研究人员鉴定出两种分子增强身体重要器官内部的免疫反应，从而有助抵抗寄生虫感染和修复组织损伤。这些分子是 2 型免疫反应中的一组免疫信号的一部分。2 型免疫反应控制着寄生虫感染和维持组织稳态，但是如果不加以正确地调节，这种反应能够过度活跃，从而触发过敏症和纤维化产生。

在这项新的研究中，这些研究人员发现肺部和肝脏中的特定信号增强感染上寄生虫和细菌的小鼠体内的组织修复反应。他们发现，在肺部感染上一种迁移到肺部的寄生虫后，一种被称作表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SP-A) 的分子增强 2

型免疫反应介导的巨噬细胞活化，加快寄生虫清除，降低肺部损伤。然而，在腹腔和肝脏中，在遭受细菌感染后，另一种不同的分子 C1q 增强 2 型免疫反应介导的巨噬细胞活化，从而有助肝脏修复，但是在进行腹膜透析治疗后，这会导致纤维化产生。他们还发现 IL-4 促进这些结构上相关的防御性胶原蛋白 SP-A 和 C1q 产生，和它们的受体肌球蛋白 18A (myosin 18A) 的表达。

Local amplifiers of IL-4R α - mediated macrophage activation promote repair in lung and liver.

<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/05/10/science.aaj2067/tab-pdf>

Science : 日柏醇有望治疗贫血

症等铁转运障碍

美国达纳-法伯癌症研究所、波士顿儿童医院、美国东北大学等机构研究发现一种关键分子可能导致人们开发出治疗贫血症和其他的铁转运障碍的新方法。这些研究人员发现存在于日本柏树叶子中的一种被称作日柏醇 (hinokitiol) 的小分子能够逆转动物体内的铁转运障碍，而且证实日柏醇能够成功地逆转疾病模式斑马鱼中的铁缺乏和铁超负荷。

研究人员起初发现日柏醇能够在体外运输铁跨过细胞膜，随后合作机构在疾病模式动物体内测试它的疗效，观察到尽管在通常执行铁运输功能的天然铁转运蛋白缺乏的情形下，日柏醇分子能够结合铁原子，运输它们跨过细胞膜、进出线粒体。

Restored iron transport by a small molecule promotes absorption and hemoglobinization in animals

<http://science.sciencemag.org/content/356/6338/608/tab-pdf>

药物研发

拜耳全新抗癌药 copanlisib 获

FDA 优先审评资格

德国拜耳公司宣布在研药物 copanlisib 获得 FDA 的优先审评资格。Copanlisib 是一款治疗已经接受过两种疗法的复发或难治性滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma, FL) 患者的新药。Copanlisib 是一种静脉注射的 PI3K 抑制剂, 主要抑制 PI3K- α 和 PI3K- δ 两种激酶亚型。优先审评资格让这款新药的预期审评时间从标准的 10 个月缩短到小于 6 个月, 使 copanlisib 有望更早让患者受益。

抗癌新药 entrectinib 获 FDA 突

破性疗法认定治疗多种实体瘤

FDA 近日授予 Ignyta 公司新药 entrectinib 突破性疗法认定, 治疗 NTRK 基因融合阳性、局部晚期或转移性实体瘤成人 and 儿童患者, 这些患者在接受现有疗法后疾病仍进展, 或者没有标准疗法。Entrectinib 是目前唯一临床证实具有活性、针对原发性和转移性中枢神经系统癌症的酪氨酸激酶抑制剂, 并且没有不良脱靶效应, 该候选药物正在进行 II 期临床试验。

白血病靶向药 IMBRUVICA

III 期临床证实对高危血癌疗效

显著

艾伯维公司宣布, 根据对三项临床 III 期试验数据的综合分析, 该公司的靶向药物 IMBRUVICA 对携带不良预后基因变异的慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞淋巴瘤患者的疗效显著。IMBRUVICA (ibrutinib) 是一种创新口服 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂, 能够阻断介导恶性 B 淋巴细胞不可控的增殖和扩散的信号通路。该药物 2013 年获得 FDA 批准上市, 目前用于治疗包括 CLL 和 SLL 在内的五种适应症。

FDA 授予脊髓性肌萎缩症新药

CK-2127107 的孤儿药地位

FDA 已授予实验性药物 CK-2127107 治疗脊髓性肌萎缩症 (SMA) 的孤儿药地位。CK-2127107 由 Cytokinetics 与日本药企安斯泰来 (Astellas) 合作开发, 这是一种新一代快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂 (FSTA), 开发用于脊髓性肌萎缩症 (SMA)、慢性阻塞性肺病 (COPD) 及其他一些与骨骼肌无力和/或疲劳相关疾病的潜在治疗。