

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第20期

(总第83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: 鉴定出一种导致休眠癌细胞重新唤醒和转移的新途径	2
Nature: 血液中一种干细胞有助于修复受损血管	2
Nat Med: 开发出对线粒体 DNA 进行基因编辑的 MitoTALEN 和 mtZFN	3
Nat Chem Bio: 癌症免疫疗法新突破	3
Gene&Dev: 靶向核孔复合体可以找到治疗癌症的新方法	4
Nature: 移除衰老的神经胶质细胞有望治疗阿尔茨海默病	4
Cancer Res: 发现治疗乳腺癌的新方法	5
PNAS: 新分子有望彻底杜绝神经变性	5

药物研发

Emgality 获美国 FDA 批准治疗偏头痛	6
FDA 批准 Vizimpro 一线治疗 EGFR 突变肺癌	6
日本批准首个对症治疗遗传性血管性水肿 (HAE) 急性发作的皮下注射按需疗法	6
美欧批准 Braftovi+Mektovi 组合疗法治疗 BRAF 黑色素瘤新标准	6

临床指南

2018 欧洲专家共识: 临床应用富马酸二甲酯治疗中重度斑块型银屑病	7
2018 KDIGO 临床实践指南: CKD 患者丙型肝炎的预防, 诊断, 评估以及治疗	7
2018 ILAE 共识: 儿童癫痫 ADHD 的筛查, 诊断和管理	7
2018 国际共识声明: 心脏手术患者直接口服抗凝药物围术期管理	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 9 月 30 日

021-63846590-778045

前沿进展

Science : 鉴定出一种导致休眠

癌细胞重新唤醒和转移的新途径

美国冷泉港实验室 (CSHL) 的研究人员确定了缓解中的癌症反弹回来的途径之一。这些知识促进了一种旨在阻止癌症复发和转移的新型治疗理念。

研究人员证实持续的肺部炎症, 包括由烟草烟雾暴露引起的炎症, 能够唤醒已扩散到肺部的休眠的乳腺癌细胞和前列腺癌细胞并让它们开始发生分裂。这些癌细胞如今能够在肺部中形成转移性肿瘤。

这项新的研究表明持续性的肺部炎症导致休眠的癌细胞周围的区域形成 NET。NET 中的两种酶——中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 和基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)——与组织中的一种被称为层粘连蛋白 (laminin) 的蛋白相互作用。先是 NE, 随后是 MMP9 依次地切割层粘连蛋白。这改变了这种蛋白的形状, 从而暴露出一种被称为表位 (epitope) 的新表面。当被附近的休眠的癌细胞识别时, 这种表位触发唤醒这些癌细胞的信号产生。

研究人员通过构建出一种抗体来阻断这种在层粘连蛋白上暴露出来的表位, 从而阻断这些让休眠的癌细胞唤醒的信号, 这一方法可能能够预防癌症复发或减轻它的复发率。研究者希望最终在人体中开展临床试验。

Jean Albrengues, Mario A. Shields, David Ng et al. Neutrophil extracellular traps produced during

inflammation awaken dormant cancer cells in mice. Science, 28 Sep 2018, 361(6409):eaao4227, doi:10.1126/science.aao4227.

Julio A. Aguirre-Ghiso. How dormant cancer persists and reawakens. Science, 28 Sep 2018, 361(6409):1314-1315, doi:10.1126/science.aav0191.

Nature : 血液中一种干细胞有助

于修复受损血管

英国伦敦大学学院的研究人员发现血液中的干细胞能够产生内皮细胞, 所产生的内皮细胞能够添加到血管壁中, 而且血液中这种独特的干细胞来源有助于血管在生长中的胚胎内形成。

研究人员使用荧光标记来追踪这种被称作红系骨髓祖细胞 (erythromyeloid progenitor, EMP) 的干细胞的命运。已知这些细胞会产生红细胞和某些类型的免疫细胞。在培养皿中培养的 EMP 干细胞也会产生内皮细胞。对在母体子宫中自然生长的小鼠而言, EMP 干细胞也会产生内皮细胞, 并且它们继续位于血管内壁直到成年时。

这一发现改变了科学家对血管是如何制造的理解, 并且让科学家们更接近于使用于干细胞产生新的血管和修复受损血管。未来需要开发出新的方法来追踪这些在人体中难以捉摸的干细胞, 还需开展更多的研究来确定由 EMP 干细胞产生的内皮细胞是否具有其自身独特的功能以及它们如何用于再生医学中。

Alice Plein, Alessandro Fantin, Laura Denti et al. Erythro-myeloid progenitors contribute endothelial cells to blood vessels. Nature, Published Online: 26 September 2018, doi:10.1038/s41586-018-0552-x. <https://www.nature.com/articles/s41586-018-0552-x>

Nat Med : 开发出对线粒体 DNA 进行基因编辑的

MitoTALEN 和 mtZFN

美国和欧洲的研究人员使用两种基因编辑方法来校正活小鼠中的线粒体突变, 研究表明两种基因编辑工具——转录激活因子样效应因子核酸酶 (TALEN) 和锌指核酸酶 (ZFN), 可能在未来能够治疗人类所患的某些线粒体疾病。

美国迈阿密大学的研究人员将含有靶向线粒体的 TALEN (mitochondrial-targeted TALEN, MitoTALEN) 的腺相关病毒 (AAV) 注射到携带着 mtDNA 突变的小鼠肌肉中。在六个月后, 小鼠肌肉组织中的突变 mtDNA 的水平下降了 50% 以上——低于通常与线粒体疾病的症状相关的水平。

英国剑桥大学的研究人员将含有靶向线粒体的 ZFN (mitochondrially targeted zinc-finger nuclease, mtZFN) 的 AAV 病毒注射到小鼠的尾静脉中, 从而被系统性地运送到心脏中。仅两个多月后, 突变 mtDNA 的水平在心脏组织中下降了大约 40%。

上述研究结果对治疗人类所患的某些线粒体疾病提供了新的思路。

Sandra R. Bacman, Johanna H. K. Kauppila, Claudia V. Pereira et al. MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA^{Ala} levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation. *Nature Medicine*, Published Online: 24 September 2018, doi:10.1038/s41591-018-0166-8.

Payam A. Gammage, Carlo Viscomi, Marie-Lune Simard et al. Genome editing in mitochondria corrects a pathogenic mtDNA mutation in vivo. *Nature Medicine*, Published Online: 24 September 2018, doi:10.1038/s41591-018-0165-9.

Nat Chem Bio : 癌症免疫疗法新突破

美国圣母大学的研究人员发现了与两种截然不同的肽抗原与一种 T 细胞受体 (TCR) 发生反应的具体特征, 为优化分子结构以开发免疫疗法提供了新的线索。

研究者发现 T 细胞受体可能比之前设想的更具交叉反应性。T 细胞是白细胞的一种亚型, 负责感知机体处于健康状态还是受到了感染, 但他们经常忽视体内癌细胞的存在。在 T 细胞免疫疗法中, 通过给癌细胞增加能够被机体免疫系统识别的受体分子, 进而使得 T 细胞寻找并破坏特定的细胞。虽然这种治疗手段在某些情况下是有效的, 但它往往会对健康细胞造成影响。因此, 研究人员希望通过预测反应性并尽可能地降低非特异性反应。

在这一研究中, 作者发现一种叫做 DMF5 的 TCR 分子能够与多种不同类型的肽段结合。两种不同的肽抗原在与 DMF5 结合之后, 刺激受体和诱导免疫应答方面具有同样的效果。虽然此前研究已经了解到 TCR 可以攻击健康细胞的事实, 但这一研究充分解释了其中的原因。

Timothy P. Riley, Lance M. Hellman, Marvin H. Gee, et al. T cell receptor cross-reactivity expanded by dramatic peptide-MHC adaptability. *Nature Chemical Biology*, 2018; 14 (10): 934 DOI: 10.1038/s41589-018-0130-4
<https://www.nature.com/articles/s41589-018-0130-4>

Gene&Dev :靶向核孔复合体可

以找到治疗癌症的新方法

美国 Salk 研究所的科学家们开发出了一种调控核孔数量的方法,这一突破可能有助于阻止癌细胞的增殖与失控。

核孔是所有细胞的必需元素,其提供将细胞材料移入和移出细胞核的通道。在从真菌到哺乳动物的各种生物类型中,细胞核均拥有这些传输通道。单个核孔上面存在着由 30 种蛋白质的多个拷贝形成的核孔复合体结构。作者通过观察其中的核蛋白 Tpr,发现其与某些癌症有关。

通常情况下,当去除构成核孔复合体的一些蛋白质成分时,核孔总数就会下降。但在这一研究中,作者却发现,当去掉其中的核孔蛋白 Tpr 时,核孔数量急剧增加。这一结果表明,Tpr 不是在运输本身中起作用,而是在调节核孔的组装中起作用。这些知识对于未来通过调控核孔数量来治疗疾病至关重要。例如,对于具有较高代谢活性的细胞,例如受刺激的甲状腺滤泡细胞或侵袭性肿瘤来说,其每个细胞核都具有更多数量的核孔。其他研究表明,阻止癌症相关的“货物”蛋白通过核孔运输可能会提高癌症治疗的效果。

Asako McCloskey, Arkaitz Ibarra, Martin W. Hetzer. Tpr regulates the total number of nuclear pore complexes per cell nucleus. *Genes & Development*, 2018; DOI: 10.1101/gad.315523.118
<http://genesdev.cshlp.org/content/early/2018/09/18/gad.315523.118.long>

Nature :移除衰老的神经胶质细

胞有望治疗阿尔茨海默病

美国梅约诊所 (Mayo Clinic) 的研究人员报道在大脑疾病小鼠模型中,衰老细胞在认知丧失之前会堆积在它们的大脑中。通过阻止这些衰老细胞的堆积,他们能够减少 tau 蛋白聚集、神经元死亡和记忆丧失。

之前研究已发现从自然老化的小鼠中清除衰老细胞会延长其健康寿命。在这项新的研究中,研究人员使用了模拟阿尔茨海默病的小鼠模型,它们的神经元中产生粘性的蜘蛛网状的 tau 蛋白缠结物,而且经基因修饰后,它们的衰老细胞可被清除。当衰老细胞被移除时,研究者发现这些患病的小鼠保持形成记忆和消除炎症迹象的能力,没有产生神经原纤维缠结,而且保持正常的脑质量。研究者还报道移除衰老细胞的药物干预能够调节 tau 蛋白的聚集。

此外,研究者还能够鉴定出发生衰老的特定细胞类型。当在显微镜下观察大脑组织时,研究者发现两种不同的被称作小胶质细胞和星形胶质细胞的脑细胞类型发生衰老。这些细胞是神经元健康和信号传导的重要支持者,因此它们中的任何一种细胞发生衰老都会对神经元健康产生负面影响是有道理的。

Tyler J. Bussian, Asef Aziz, Charlton F. Meyer et al. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*, Published Online: 19 September 2018, doi:10.1038/s41586-018-0543-y
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0543-y>

Cancer Res :发现治疗乳腺癌的新方法

美国杰克逊实验室 (JAK) 和贝勒免疫研究所的研究人员合作研究发现乳腺肿瘤中通常会发现 IL1b (白介素 1 细胞因子家族中的一员) 驱使的炎症, 这可能是女性 HER2 阴性的转移性乳腺癌中的一种 IL1 信号。

研究者发现乳腺癌中 IL1b 会促使产生促癌炎症, 这与临床预后较差存在联系。研究提示使用天然的 IL1 受体拮抗剂阿那白滞素可以有效地靶向病人体内的这一信号。

阿那白滞素 (anakinra) 已经广泛用于治疗自身免疫和自身炎症疾病, 研究人员也正在研究其作为辅助治疗降低转移性癌症中炎症的效果, 其中就有转移性结直肠癌。在这项新研究中, 11 名患有晚期转移性 HER2 阴性的乳腺癌女性接受了阿那白滞素治疗, 研究人员发现治疗两周后 IL1b 及其他相关信号因子的表达出现下降。研究人员随后联合阿那白滞素和标准化疗对病人进行了为期 4 个月的治疗。结果发现在治疗期间一些病人的疼痛感降低, 生活质量有所改善, 其中 3 个人现在仍然还活着。

Karolina Palucka et al. IL1 Receptor Antagonist Controls Transcriptional Signature of Inflammation in Patients with Metastatic Breast Cancer. Cancer Research (2018). DOI: 10.1158/0008-5472

PNAS: 新分子有望彻底杜绝神经变性

巴塞罗那自治大学的研究人员发现了一种可完美针对帕金森病 (PD) 的小分子, 该分子—SynuClean-D 能成功阻断并逆转神经病变, 从而彻底断绝神经退行性病变。

大量研究证明, 想要靶向治疗 PD, 最重要的就是抑制 α -synuclein 的异常聚集。要防止 α -synuclein 异常聚集, 需做到两方面: 1. 遏制 α -synuclein 错误折叠; 2. 阻止 α -synuclein 与相应变体结合。研究人员在分析了超过 14,000 个分子后, 终于找到了符合要求的 SynuClean-D 分子。

他们发现, SynuClean-D 不仅可以显著减少 α -synuclein 与 A30P 和 H50Q 变体的体外聚集, 还可以防止 α -synuclein 的错误折叠、循环扩增, 从而有效减少了初原纤维的产生, 当然, 路易小体也随之减少了。

研究表明, SynuClean-D 可以与 α -synuclein 形成的初原纤维紧密结合, 发挥强烈的初原纤维分解活性。最重要的是, 解除了突触中 α -synuclein 的异常聚集后 SynuClean-D 还恢复了突触运动活性。也就是说, SynuClean-D 可以拯救被异常 α -synuclein 蛊毒的多巴胺能神经元。

动物实验同样证明了 SynuClean-D 对神经元细胞的保护作用和治疗 PD 的突出作用。仍需要更多实验数据来证明, 也需要找寻相应药物载体, 才能真正成为 PD 患者的福音。

Small molecule inhibits

α -synuclein aggregation, disrupts amyloid fibrils, and prevents degeneration of dopaminergic neurons.

<http://www.pnas.org/content/pnas/early/2018/09/18/1804198115.full.pdf>

药物研发

Emgality 获美国 FDA 批准治疗

偏头痛

美国 FDA 批准 Emgality 120mg 注射液用于成人偏头痛的预防性治疗。Emgality 将为成人偏头痛患者群体提供每月一次、自我注射的皮下注射药物，该药严禁用于对 galcanezumab-gnlm 或任何赋形剂严重过敏的患者。此次批准，使 Emgality 成为登陆市场的第 3 款靶向 CGRP 的偏头痛药物。

Emgality 靶向阻断降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体，该受体在偏头痛的发生中发挥了关键作用。CGRP 是一种神经肽，已被证明在偏头痛发作时释放，被认为是偏头痛发作的诱因。目前，CGRP 受体已成为偏头痛药物研发的热门靶点。

FDA 批准 Vizimpro 一线治疗

EGFR 突变肺癌

辉瑞公司 (Pfizer) 公司宣布，美国 FDA 批准该公司的 Vizimpro (dacomitinib) 作为一线疗法，治疗携带 EGFR 基因外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 置换突变的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。Vizimpro 是辉瑞公司开发的口服，不可逆的人体表皮生长因子受体 (HER) 酪氨酸激酶抑制剂。此次获批，让辉瑞拥有靶向 3 种独特肺癌生物标志物的疗法，同时也意味着 Vizimpro 被考虑成为携带 EGFR 突变的 NSCLC 患者的新一线疗法选择。

日本批准首个对症治疗遗传性血

管性水肿 (HAE) 急性发作的皮

下注射按需疗法

制药公司 Shire 宣布，日本劳动卫生福利部 (MHLW) 已批准 Firazyr 用于遗传性血管性水肿 (HAE) 成人患者 HAE 发作的紧急治疗。Firazyr 的有效成分为 icatibant (艾替班特，合成的 10 肽)，是一种特异性的缓激肽 B2 受体拮抗剂。Firazyr 的耐受性良好，在急性 HAE 发作期间单次注射即可快速缓解症状。此次批准，使 Firazyr 成为日本市场治疗 HAE 的首个皮下注射、按需 (on-demand) 疗法，可供患者治疗急性 HAE 发作症状。

美欧批准 Braftovi+Mektovi

组合疗法治疗 BRAF 黑色素瘤新

标准

欧盟委员会已批准 Braftovi (binimetinib，一种 MEK 抑制剂) 联合 Mektovi (encorafenib，一种 BRAF 抑制剂)，用于一种经过验证的检测方法证实存在 BRAF V600 突变的不可切除性或转移性黑色素瘤成人患者的治疗。此次批准也是 Braftovi+Mektovi 组合方案收获的第 2 个监管批准。今年 6 月份，该组合已获美国 FDA 批准。

临床指南

2018 欧洲专家共识：临床应用

富马酸二甲酯治疗中重度斑块型

银屑病

2018 年 9 月,欧洲皮肤病与性病学会就富马酸二甲酯(DMF)在中重度慢性斑块型银屑病中的临床应用上达成一致同意的共识和现实指导。富马酸酯类药物于 1959 年首次用于治疗银屑病,本文主要针对临床应用富马酸二甲酯治疗中重度斑块型银屑病的相关内容提出指导建议,涉及患者的选择,考虑用药剂量,监测以及副作用管理等。

Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Sep 20. doi: 10.1111/jdv.15218. [Epub ahead of print]

2018 KDIGO 临床实践指南：

CKD 患者丙型肝炎的预防,诊断,

评估以及治疗

2018 年 9 月,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)发布了慢性肾脏病(CKD)患者丙型肝炎的预防,诊断,评估以及治疗指南。

指南主要针对慢性肾脏病患者(包括透析和肾移植患者) 丙肝病毒(HCV)的管理提出指导建议。

KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of

Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int.Sup(2018) 8, 91-165.Kidney Int. 2018 Oct;94(4):663-673.

2018 ILAE 共识：儿童癫痫

ADHD 的筛查, 诊断和管理

2018 年 9 月,国际抗癫痫联盟(ILAE)发布了 ADHD 儿童患者癫痫的筛查,诊断和管理共识。注意缺陷多动障碍是癫痫患儿的一种常见的且具有挑战性的共病,本来主要针对癫痫儿童患者 ADHD 的识别和管理提出指导建议。

Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. Epilepsia. 2018 Sep 3. doi: 10.1111/epi.14549. [Epub ahead of print]

2018 国际共识声明：心脏手术

患者直接口服抗凝药物围术期管理

尽管目前针对术中围术期出血的管理有了指南建议,但关于心脏外科手术患者直接口服抗凝药物的围术期监测和管理还没有适用性指导。2018 年 9 月 27 日,欧洲心胸麻醉协会(EACTA,European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology)发布国际共识声明,针对这些内容提出指导建议。

原文见: International consensus statement on the peri-operative management of direct oral anticoagulants in cardiac surgery. Anaesthesia. 2018 Sep 27. doi: 10.1111/anae.14425. [Epub ahead of print] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/anae.14425>