

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第18期
(总第81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

Nat Genet: 成功整合多种高端技术来寻找诱发癌症的突变	2
Sci Immunol: T 细胞行为新发现有望帮助开发癌症新型免疫疗法	2
Nature: 一种靶向脑部肿瘤的新型 CAR T 系统	3
PNAS: 开发出治疗黑色素瘤的肿瘤疫苗	3
Science: 来自个体癌症患者的所有转移瘤中存在相同驱动基因突变	4
Stem Cell Rep: 鉴别出决定细胞命运的干细胞特性	4
Nature: 特殊抗体或能帮助开发出广谱高效性的 HIV 疫苗	5
Nature: 发现功能受损的蛋白 CPEB4 参与自闭症产生	5

药物研发

8月 FDA 批准的 7 个新分子实体药物	6
-----------------------------	---

临床指南

2018 欧洲循证意见书：卒中患者物理和康复医学专业实践	7
2018NICE 指南：成人慢性心衰的诊断和管理 (NG.106)	7
2018 北美专家共识：房颤患者 PCI 术后抗栓治疗（更新版）	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

前沿进展

Nat Genet : 成功整合多种高端

技术来寻找诱发癌症的突变

美国宾夕法尼亚州立大学开发了一种新型框架能将当前多种方法结合，帮助寻找完整的大规模突变或结构变异。

研究者利用了三种已经存在的方法来寻找结构突变，即光学映像技术(optical mapping)、高通量染色体构象捕获技术(Hi-C)和全基因组测序技术，这些技术目前都能帮助研究者来寻找细胞中已经存在的大部分结构突变。利用这种新型整合方法，研究人员能够在30多种癌细胞中寻找结构突变，而且还能利用相同的方法来研究为何特定类型的结构突变会导致癌症发生。癌细胞中基因组的改变会导致基因组折叠的差异，从而就会造成一些错误调节开关诱发的基因表达或关闭的情况。这些结构改变能够帮助预测癌细胞中的基因组折叠情况，而且这些改变或许也会诱发癌症。

研究者计划在更多癌症患者中应用这种新方法来研究寻找更多致癌突变，本文研究结果也能够帮助研究人员更好地预测哪些结构变异能够诱发癌症，以及寻找那些能够被靶向作用的关键基因。

Jesse R. Dixon, Jie Xu, Vishnu Dileep, et al. Integrative detection and analysis of structural variation in cancer genomes. *Nature Genetics*, 2018; DOI:

10.1038/s41588-018-0195-8

Sci Immunol : T 细胞行为新发

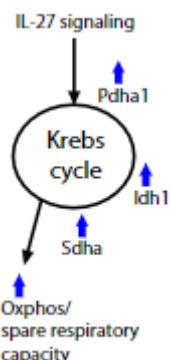
现有望帮助开发癌症新型免疫疗法

科罗拉多大学的科学家们发现从疫苗中获得的抵御疾病的T细胞或许并不需要葡萄糖来快速繁殖。

研究人员对接种亚单位疫苗的患者进行分析，检测了其机体免疫系统中所产生的T细胞，制作这种疫苗只会利用致病病毒的一部分来进行；研究者发现，攻击和抑制感染发生的关键白细胞(T细胞)并不会依赖葡萄糖来加速细胞的快速分裂，细胞分裂会每隔2-4小时发生一次，相反这些白细胞会利用线粒体来支持细胞的生长及分裂。该研究发现了一种非感染性的疫苗策略，其或许能够诱导出于感染状态下相同水平的T细胞免疫防御力。

本文研究结果或能用于新型癌症免疫疗法的开发；目前研究人员正在深入研究阐明相关策略如何在临床中积极影响癌症免疫疗法给患者带来的治疗效果。

Jared Klarquist, Alisha Chitrakar, Nathan D. Pennock, et al. Clonal expansion of vaccine-elicited T cells is independent of aerobic glycolysis. *Science Immunology* (2018) DOI: 10.1126/scimmunol.aas9822



Nature :一种靶向脑部肿瘤的新型 CAR T 系统

贝勒医学院领导的一个国际研究团队发现在炎性大脑疾病(如多发性硬化症)中,脑部血管的内皮细胞会上调 ICAM1 和 VCAM1 的表达,从而引导炎前免疫细胞穿过血管进入大脑的炎症部位。而在发生脑癌的情况下,肿瘤血管内皮竟然会下调这些分子以逃避免疫识别,从而避免免疫杀伤。该研究中发现了一个意外的现象,那就是肿瘤的内皮会上调活化白细胞粘附分子(ALCAM)的表达,这就使得研究人员可以通过创造一个 ALCAM 限制的归巢系统(homing system, HS)来克服这种免疫逃逸机制。

研究人员对 ALCAM 的天然配体 CD6 进行了工程化改造以增强其与 ALCAM 的亲和力,这就使得血管中活化的 T 细胞可以通过 CD6 与 ALCAM 的相互作用粘附在肿瘤内皮上,然后再通过使 T 细胞结合肿瘤内皮上低水平的 ICAM1 来完成第二次粘附,这也就创造了一个局部微环境允许血液中的 T 细胞被肿瘤内皮捕获并渗透进入肿瘤。

通过动物实验研究人员发现这种细胞毒性 HS T 细胞在静脉注射后具有非常强的渗透进入脑部肿瘤组织的能力,表现出了强有力抗癌活性,同时还不会进入正常的脑部组织或者机体的其他组织造成毒副作用。

因此这项研究找到了一种可以将细胞毒性 T 淋巴细胞靶向输送到脑部肿瘤的新分子,这将显著推动脑部肿瘤的细胞免疫治疗。研究人员表示他们将尽快在进行临床试

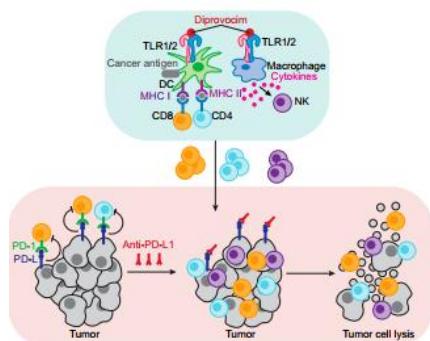
验,同时会将这种系统用于诊断或者治疗其他疾病。

Heba Samaha et al, A homing system targets therapeutic T cells to brain cancer, *Nature* (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0499-y

PNAS : 开发出治疗黑色素瘤的肿瘤疫苗

德克萨斯大学西南医学中心发现一种能够提高免疫系统抗癌能力的实验性癌症疫苗可与其他癌症疗法协同作用,以对抗侵袭性肿瘤。该研究证明,在疫苗中添加一种名为 Diprovacim 的分子可以将抗癌细胞吸引到肿瘤部位。在患有黑色素瘤的小鼠中实验表明,这些疫苗可以增加杀伤肿瘤的效果。进一步的实验表明,使用 Diprovacim 作为佐剂通过刺激免疫系统产生肿瘤浸润性白细胞来增强疫苗的抗癌潜力。未来,研究人员计划利用这种疫苗设计进行进一步的临床前测试,并研究它如何与其他癌症疗法结合使用。

Ying Wang et al, Adjuvant effect of the novel TLR1/TLR2 agonist Diprovacim synergizes with anti-PD-L1 to eliminate melanoma in mice, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2018). DOI: 10.1073/pnas.1809232115



Science : 个体癌症患者的所有转移瘤中存在相同驱动基因突变

美国斯坦福大学医学院、哈佛大学、纪念斯隆-凯特琳癌症中心和约翰霍普金斯大学的研究人员针对来自个体患者的癌症进行扩散或转移的方式获得一项关键的发现，即来自个体癌症患者的所有转移瘤中存在相同驱动基因突变。

研究人员分析了来自 20 名患有 8 种不同癌症类型的患者的 76 种未经治疗的转移性肿瘤的 DNA 样本，并确保从每名患者中获得至少两种不同的转移性肿瘤。选择出已知在驱动基因中发生的突变，并研究它们是否在从个体患者体内获得的所有转移性肿瘤中发现到。在一些癌症中，他们仅鉴定出两种驱动基因突变；在其他癌症中，他们鉴定出多达 18 种驱动基因突变。

通过在大型数据库（包含着 25000 多种之前已被测序的癌症的突变数据）分析这项研究中的数据，研究人员发现了在来自个体患者的所有转移性肿瘤中都存在的驱动基因突变也在之前已被测序的癌症中频繁地发生着，这表明这些突变是真正的疾病驱动因素，在癌症产生过程中发挥着关键作用。

研究人员还观察到在来自个体癌症患者的所有转移性肿瘤中未发现的少数驱动基因突变预计会产生较弱的或没有功能性的后果。换句话说，尽管这些驱动基因突变在驱动基因中发生，但是它们并不在所有转移性肿瘤中存在。这一发现可能在未来为理解肿瘤活检样品开辟新的途径。

Reiter JG, Makohon-Moore AP, Gerold JM, et al.
Minimal functional driver gene heterogeneity among

untreated metastases. *Science*. 2018 Sep 7;361(6406):1033-1037.

Stem Cell Rep : 鉴别出决定细胞命运的干细胞特性

加利福尼亚大学的科学家们鉴别出了能够影响神经干细胞命运的固有细胞特性，这些特性或许会影响神经干细胞分化称为哪种脑细胞，相关研究结果或能帮助研究人员开发出新方法来预测或控制干细胞的命运，从而更好地应用于人类的移植治疗中。

研究人员检测了几种给细胞表面添加糖类分子的通路，结果发现一种通路能够帮助制造神经元，而另一种通路则能够帮助制造星形细胞。通过刺激神经干细胞通路，改变细胞电位特性，就能够制造更多的星形细胞和较少的神经元细胞，这表明，细胞表面的糖类分子能够控制神经干细胞的命运。

这种通路在移植的细胞和发育中的大脑细胞处于活跃状态，因此当大脑在机体发育过程中形成时，该通路或许就能控制神经干细胞形成星形细胞和神经元。目前研究人员正在检测是否修饰该通路就能改变移植细胞的行为或者发育大脑的形成方式，研究者重点对首先添加糖类分子的细胞内部“机器”进行了研究，以此来观察该过程被调节的分子机制。研究发现，细胞表面上的特殊蛋白或许会被该通路所改变，能帮助阐明糖类分子如何告知干细胞让其分化为特殊类型的大脑细胞，后期研究人员还希望通过更为深入的研究来寻找特殊方法来改善干细胞移植治疗机体损伤和多种疾病的效率。

Zihao Sun, Minzhe Zhu, Pin Lv, et al. The Long Noncoding RNA Lncenc1 Maintains Naive States of Mouse ESCs by Promoting the Glycolysis Pathway, *Stem Cell Reports* (2018).

Nature :特殊抗体或能帮助开发

出广谱高效性的 HIV 疫苗

苏黎世大学的科学家发现, HIV 的基因组或许是决定抗体产生的关键性决定因素。

研究人员对大约 4500 名 HIV 感染者的血液样本和相关数据进行分析, 这些样本来自于瑞士 HIV 队列研究和苏黎世 HIV 初级感染研究中; 最终研究人员发现了 303 组潜在的传播对 (transmission pairs), 即一对患者机体中拥有类似的病毒基因组 RNA 信息, 这也就表明, 这两名患者可能感染了同一病毒株。通过对这些对患者机体中的免疫反应进行对比, 研究人员发现, HIV 病毒本身或许对感染者抗体反应的程度和特异性都存在一定影响。研究人员仔细检查了病毒基因组非常相似的多对患者, 同时还分析了患者机体中所产生的广谱中和性抗体的活性, 结果发现, 一种特殊的包膜蛋白或许会诱发这些有效的防御机制。

后期研究人员计划扩大搜索范围, 如今已经发现了一个候选者, 在此基础上他们计划开发一种特殊的免疫原, 以便后期能够更好地开发出高效的 HIV 疫苗。

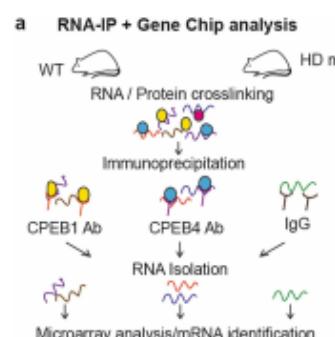
Roger D. Kouyos, Peter Rusert, Claus Kadelka, et al. Tracing HIV-1 strains that imprint broadly neutralizing antibody responses, *Nature* (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0517-0

Nature :发现功能受损的蛋白

CPEB4 参与自闭症产生

西班牙国家研究委员会 (CSIC)、神经退行性疾病生物医学研究网络中心 (CIBERNED) 和巴塞罗那生物医学研究所 (IRB Barcelona) 的研究人员发现作为一种调节蛋白合成的分子, CPEB4 在大多数自闭症病例中都受损。他们观察到 CPEB4 中的缺陷导致这 200 个基因中的大多数在表达上存在着调节异常。通过研究 CPEB4 活性发生改变的小鼠模型中的蛋白表达变化, 吃惊地发现这些变化包括了大多数让个体容易患上自闭症谱系障碍的基因。鉴于已知 CPEB4 在胚胎发育过程中调节着众多基因, 因此这种蛋白质可能将改变大脑发育的环境因素与导致自闭症易感性的基因相关联在一起。

了解自闭症的生物学基础可能有助于在未来为这种疾病设计实验性治疗和诊断工具。虽然还需开展进一步研究, 但是 CPEB4 可成为一种潜在的新治疗靶点。



Alberto Parras, Héctor Anta, María Santos-Galindo et al. Autism-like phenotype and risk gene mRNA deadenylation by CPEB4 mis-splicing. *Nature*, 23 August 2018, 560:441–446, doi:10.1038/s41586-018-0423-5.

药物研发

8月FDA批准的7个新分子实体药物

2018年8月，美国FDA共批准了7个新分子实体药物，其中有多个罕见病新药。

品名称	活性成分	获批时间	制药企业	适应症	特点
Galafold	Migalastat hydrochloride	20180810	Amicus Therapeutics	用于体外检测证实存在特定 α -半乳糖苷酶基因突变的法布里病成人患者的治疗。	美国首款获批治疗成人法布里病的口服药物。
Annovera	Segesterone acetate;Ethinyl estradiol	20180810	The PopulationCouncil.Inc	作为有效期为一年、放置于阴道内的避孕工具	史上第一款女用长效避孕环，可多次使用、不可生物降解、柔韧易弯曲。
Onpattro	Patisiran	20180810	Alnylam 制药公司	治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)引起的神经损伤	全球首款 RNAi(RNA 干涉) 疗法药物，通过抑制特定 mRNA 的表达，有效阻止变异甲状腺素运载蛋白的生成
Diacomit	stiripentol	20180820	Biocodex 制药公司	与氯巴占(clobazam)联合使用，治疗2岁及以上Dravet综合征患者的癫痫发作	化学结构与其它已知抗惊厥药物不同，可显著降低全身性阵挛性癫痫发作频率
Xerava	Eravacycline	20180827	Tetraphase 制药公司	治疗18岁及以上患者的复杂腹腔感染	是一种新型的、全合成的氟化四环素类抗菌药物
Pifeltro	doravirine	20180830	默沙东公司	治疗未接受过抗病毒疗法的成年HIV-1(艾滋病病毒1型)感染患者	一种创新的非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)，可与其它抗病毒药联合使用
Delstrigo	Doravirine;lamivudine;tenofovir disoproxil;fumarate	20180830	默沙东公司	治疗未接受过抗病毒疗法的成年HIV-1(艾滋病病毒1型)感染患者	每日一次的口服固定剂量复方片剂

临床指南

2018 欧洲循证意见书：卒中患者物理和康复医学专业实践

2018年8月29日欧洲医学专家联盟发布卒中患者物理和康复医学专业实践循证意见书，文章共提出78条推荐意见，主要目的是改善卒中患者物理和康复医学专业实践以提高患者的生活质量。原文出处：
Evidence based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) professional practice for persons with stroke. The European PRM position (UEMS PRM Section). Eur J Phys Rehabil Med. 2018 Aug 29. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05501-6.

2018 NICE 指南：成人慢性心衰的诊断和管理(NG.106)

2018年9月12日，英国国家卫生与临床优化研究所(NICE,National Institute for Health and Clinical Excellence)发布了成人慢性心衰的诊断和管理指南，指南主要内容涵盖了年龄≥18周岁成人患者慢性心衰的诊断和管理，目的是通过改善慢性心衰的诊治和治疗，延长患者寿命，提高生活质量。原文出处：

NICE guideline [NG106]: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>

2018 北美专家共识：房颤患者PCI术后抗栓治疗(更新版)

2016年，美国和加拿大专家对房颤患者PCI术后的治疗发表了共识，为高风险患者的治疗提供了一种实用方法，但这并没有得到心血管学会的认可。随着关键临床试验(PIONEER AF-PCI研究和RE-DUAL PCI研究)结果的公布，需要对其中的一些建议进行重新修订。

2018年7月30日，Circulation杂志在线发表了《房颤患者PCI术后抗栓治疗：北美专家共识——2018更新》，重点更新了房颤患者PCI术后接受OAC治疗时的抗栓治疗考虑因素。原文出处：

Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective—2018 Update. Circulation. 2018; 138:527–536.