

目 录

前沿进展

Science: 开发出一种新设备计算单个细胞发生的突变率.....	2
Nature: 揭示 SMAD2/3 协调人多能性干细胞发育.....	2
Circulation Res: 雌性更需要 Treg 细胞帮助抵抗肺动脉高压.....	3
Sci Transl Med: 利用牙龈中的间充质干细胞来加速伤口愈合.....	3
Cell: 首次观察到血脑屏障存在昼夜节律.....	4
Devel Cell: 关闭细胞自噬作用或能帮助化疗等疗法有效杀灭癌细胞.....	4
Nature Immunology: 首次发现过敏分子 TSLP 竟是肿瘤帮凶.....	5
Cell Rep: 鉴别出赋予棕色脂肪特殊身份的关键分子.....	5
Nature: 阐明细胞核糖体的特殊组装模式.....	6

药物研发

膀胱癌新药 erdafitinib 获 FDA 突破性疗法认定.....	7
首个无荷尔蒙的口服男性避孕药开展研发.....	7
开发新的抗癌铂金类药物.....	7
新型糖尿病药物有助于肥胖患者减肥.....	7
FDA 批准首款皮下免疫球蛋白疗法.....	8

(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 3 月 23 日

021-63846590-778045

前沿进展

Science: 开发出一种计算单个

细胞发生突变率的新设备

法国多家研究机构的研究人员发现一种研究多代细胞谱系的新方法。他们开发出一种能够分离出单个细菌细胞并观察它们随着时间的推移发生分裂和有时发生突变的设备,他们称之为“工作母机(mother machine)”。

这种设备含有一个大的主通道,这个主通道中流动着用来让细菌生长的培养液。在与这个主通道相垂直的方向上设置着一系列终端微通道,每个微通道的直径为1微米,因而一次仅允许一个细菌通过。将细菌加入到培养液中与这种培养液一起流动。一旦一个细菌进入一个微通道,它就困在微通道中,从而允许这些研究人员在显微镜下进行观察。这些被困在微通道中的细菌就被称作母细胞,当它们发生分裂时,从微通道中释放出来的细菌被称作子细胞,这些子细胞被迫返回到这个主通道中。此外,这些被加入到这种设备中的细菌经过基因改造,从而当发生突变时,它们就会产生荧光。这些研究人员随后在一段时间后抽出充满细菌的培养液,并且这个过程都利用一种时移相机加以拍摄,这就允许计算致死突变。这些研究人员能够观察这种细菌大约200代,并且通过这样做,计算出大约1%的突变是致死性的。

Lydia Robert, Jean Ollion, Jerome Robert et al. Mutation dynamics and fitness effects followed in

single cells. Science, 16 Mar 2018, 359(6381):1283-1286, doi:10.1126/science.aan0797
<http://science.sciencemag.org/content/359/6381/1283/tab-pdf>

Nature: 揭示 SMAD2/3 协调

人多能性干细胞发育

英国剑桥大学的研究人员研究人多能性干细胞中的 SMAD2/3 与其他蛋白之间的相互作用,发现尽管 SMAD2/3 确实结合一些转录因子,但是它们也与参与细胞中的一系列分子过程的蛋白发生相互作用,从而协调这些蛋白进行细胞信号转导。其中的一种分子过程是近期发现的一种被称 RNA 编辑的机制。当蛋白在细胞中产生时, DNA 先是经过转录产生信使 RNA (mRNA), 随后 mRNA 经翻译后产生细胞所需要的蛋白。然而, RNA 编辑能够对 mRNA 进行修饰,从而降低它的稳定性、控制它产生的蛋白长度并且要比仅阻止 RNA 转录更快地关闭基因。

该研究首次观察到 SMAD2/3 能够激活经过 RNA 编辑的蛋白,从而使得特定的 mRNA 变得不稳定和快速地降解。SMAD2/3 发挥的作用是将细胞信号转导与 RNA 编辑相关联在一起,从而允许细胞开启和随后再次关闭对发育至关重要的基因。鉴于 SMAD2/3 的活性受到生长因子的调节,这项研究阐明了胞外信号能够控制细胞功能的一种新方式。

Alessandro Bertero, Stephanie Brown, Pedro Madrigal et al. The SMAD2/3 interactome reveals that TGF β controls m6A mRNA methylation in pluripotency. Nature, 08 March 2018, 555:256-259, doi:10.1038/nature25784

Circulation Res: 雌性更需要

Treg 细胞帮助抵抗肺动脉高压

美国斯坦福大学医学院的研究人员使用缺少调节性 T 细胞的无胸腺 rnu/rnu 大鼠, 用血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 抑制剂 SU5416 或者慢性低氧处理雄性和雌性大鼠, 检测肺动脉高压发病情况, 其中一部分大鼠在接受 SU5416 处理之前进行了调节性 T 细胞免疫重建。

研究结果表明用 VEGFR2 抑制剂 SU5416 和慢性低氧处理的大鼠中, 雌性比雄性发生更严重的肺动脉高压, 并且雌性大鼠的肺部炎症、右心室纤维化更为严重, 血浆 PGI2 水平和肺部 COX-2、PTGIS、HO-1 和 PDL-1 表达水平更低, 右心室 PDL-1 水平也更低。还发现在两种性别中, 调节性 T 细胞重建能够保护对抗肺动脉高压的发生, 提高血浆 PGI2 水平以及心肺的 COX-2, PTGIS, PDL-1 和 HO-1 的表达。抑制 COX-2, HO-1 和 PD1/PDL1 信号途径能够削弱调节性 T 细胞的保护作用。体外实验结果提示, 人调节性 T 细胞能够直接上调内皮细胞的 COX-2、PDL1、HO-1 以及 ER 的表达, 增加培养上清中 PGI2 和 IL-10 的水平。

该研究利用基于调节性 T 细胞缺失构建的两种肺动脉高压动物模型发现雌性比雄性发生更为严重的肺动脉高压。这些结果表明雌性更依赖正常的调节性 T 细胞功能对抗肺血管损伤导致的肺动脉高压。

Rasa Tamosiuniene, Olga Manouvakova, Paul Mesange, et al. A Dominant Role for Regulatory T Cells in Protecting Females Against Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*. 2018;

CIRCRESAHA.117.312058.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312058>

Sci Transl Med: 利用牙龈中的

间充质干细胞来加速伤口愈合

美国宾夕法尼亚大学的科学家研究阐明了牙龈间充质干细胞 (gingival mesenchymal stem cells, GMSCs) 加速组织修复的新型分子机制。研究人员对比来自牙龈和皮肤中的间充质干细胞的功能, 发现 GMSCs 包含多种蛋白质, 包括炎症抑制因子 IL-1RA 和 Fas 蛋白。研究者利用分子探针发现 Fas 能够形成 Fap-1 和 Cav-1 的蛋白复合体来诱发小型胞外囊泡的释放, 同时 IL-1RA 在伤口周围的 GMSCs 中水平会增加, 而缺失 IL-1RA 的小鼠的牙龈愈合速度也会明显减慢。

在动物实验中从 GMSCs 分离 IL-1RA 后, 并将其注射到创伤部位时, 明显加速了伤口的愈合速度。相比健康小鼠的 GMSCs 而言, 糖尿病小鼠机体中 GMSCs 或许并不太会分泌胞外囊泡, 而且其 GMSCs 中也存在较低水平的 IL-1RA 分泌, 引入健康小鼠机体中 GMSCs 所释放的胞外囊泡就能够降低糖尿病小鼠的愈合时间。

该研究阐明了间充质干细胞影响伤口愈合的新型机制, 研究人员有望利用这类干细胞来靶向治疗多种类型的人类疾病, 包括糖尿病患者出现的伤口愈合速度减缓等症状。

Xiaoxing Kou, Xingtian Xu, Chider Chen, et al. The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing. *Science Translational Medicine*; 14 Mar 2018 DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8524

Cell: 首次观察到血脑屏障存在

昼夜节律

美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院描述了果蝇血脑屏障的通透性在夜间要比白天高,研究发现这种日常节律是由这种屏障内的支持细胞中的分子时钟(molecular clock)控制着的,这会影响果蝇突变体如何对抗癫痫药物作出反应。研究团队利用一种染料证实通过血脑屏障传输时钟信号需要周期性产生的间隙连接(gap junction)。这种间隙连接是蛋白复合物在细胞膜中形成的通道,从而允许离子和小分子在细胞之间通过。具体来说,在夜间,镁离子通过间隙连接降低它在形成紧密的血脑屏障的细胞中的浓度,因而允许物质渗透到大脑中。

为了测试在晚上使用靶向药物时,这种周期性的通透性变化是否可能导致更好的结果,他们让易于癫痫发作的果蝇突变体服用抗癫痫药物苯妥英(phenytoin)。虽然癫痫发生率在昼夜循环过程中没有变化,但是与在白天服用苯妥英的果蝇相比,在夜间服用苯妥英的果蝇在癫痫发作后具有更短的恢复时间。这些发现提示着运送在大脑中发挥作用的药物的时间选择应当考虑这种血脑屏障何时打开以及神经元生理学的其他周期性方面。

Shirley L. Zhang, Zhifeng Yue, Denice M. Arnold et al. A Circadian Clock in the Blood-Brain Barrier Regulates Xenobiotic Efflux. Cell, Published online: March 8, 2018, doi:10.1016/j.cell.2018.02.017

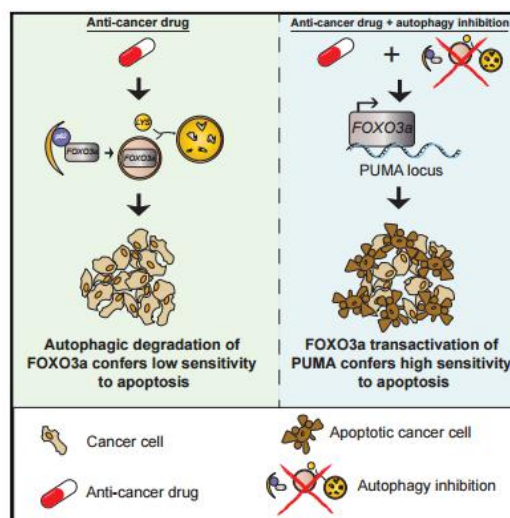
Devel Cell: 关闭细胞自噬作用

或能帮助提高放化疗敏感性

美国科罗拉多大学癌症研究中心的研究人员发现了一种名为 FOXO3a 的转录因子,其能将细胞自噬与细胞凋亡联系起来,关闭自噬就能使得某些癌细胞对化疗或放疗敏感。

FOXO3a 不仅会维持自噬的平衡状态,还能控制制造 PUMA 蛋白的基因进行表达, PUMA 能够驱动细胞凋亡;因此,抑制细胞自噬就会增强 FOXO3a 的功能,从而引发两种主要的结果,第一,增加自噬以保证机体处于“金凤花区”(Goldilocks range)的理想温度范围内;第二,增加 PUMA 的产生,从而促进癌细胞进行细胞凋亡过程。

研究人员检测癌症抑制作用及药物 Nutlin 抑制自噬作用的效果,药物 Nutlin 和自噬抑制作用能够增加 PUMA 的产生,但二者是以两种完全不同的方式来发挥作用,自噬抑制是通过 FOXO3a 来完成,而药物 Nutlin 则是通过 p53 转录因子来发挥作用。



研究者在细胞培养物及小鼠机体的肿瘤中证实 Nutlin 能够联合自噬抑制作用来增加抑制 PUMA 的产生,从而不仅能抑制癌细胞生长,还会引发癌细胞真正的死亡,而这一研究也为后期研究人员在临床试验中将多种类型药物同自噬抑制作用结合进行研究提供了一定的理论基础。

Brent E. Fitzwalter, Christina G. Towers, Kelly D. Sullivan, et al. Autophagy Inhibition Mediates Apoptosis Sensitization in Cancer Therapy by Relieving FOXO3a Turnover. *Developmental Cell* (2018) doi:10.1016/j.devcel.2018.02.014
[http://www.cell.com/developmental-cell/pdf/S1534-5807\(18\)30109-6.pdf](http://www.cell.com/developmental-cell/pdf/S1534-5807(18)30109-6.pdf)

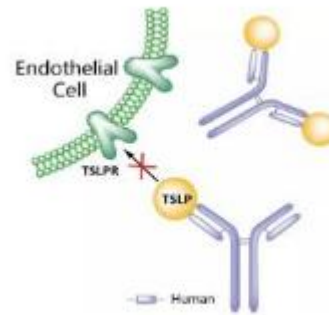
Nat Immunol: 首次发现过敏

分子 TSLP 竟是肿瘤帮凶

美国贝纳罗亚研究所 (Benaroya Research Institute) 实验室指出了一种名为 TSLP (胸腺基质淋巴生成素) 的蛋白是如何帮助乳腺癌肿瘤生存和发育的, 研究表明阻断模型系统中的 TSLP 可以显著抑制乳腺肿瘤的生长并阻止其肺部转移。肿瘤通过表达 IL-1 α 的因子, 将免疫细胞募集到肿瘤并诱导其产生 TSLP。而 TSLP 又能够诱导肿瘤细胞表达另一种称为 BCL-2 的蛋白质, 这种蛋白质可以保护肿瘤免受死亡。因此 TSLP 对于肿瘤的存活至关重要。

研究人员发现在模型中和人乳腺癌患者中, 相同的细胞都能够产生 TSLP, 并且人类乳腺肿瘤细胞也以相同的方式对 TSLP 产生反应。再进一步的体内实验中, 研究者使用抗体阻断了 TSLP, 结果发现: 即使乳腺癌肿瘤已经开始生长, 这种方法也能阻止其进展。在两周内, 肿瘤明显缩小, 更多的

细胞死亡, 并且已经停止向肺部的扩散。表明了抗 TSLP 治疗可用于人乳腺癌肿瘤患者, 这为广大乳腺癌患者提供一个新的治疗选择。



Kuan EL, Ziegler SF. A tumor-myeloid cell axis, mediated via the cytokines IL-1 α and TSLP, promotes the progression of breast cancer. *Nat Immunol.* 2018 Mar 19. doi: 10.1038/s41590-018-0066-6. [Epub ahead of print]
<https://www.nature.com/articles/s41590-018-0066-6.pdf>

Cell Rep: 鉴别出赋予棕色脂肪

特殊身份的关键分子

美国索尔克研究所的研究人员通过研究阐明了特殊分子 ERR γ 如何赋予健康棕色脂肪燃烧能量的身份, 从而使得这些细胞能在机体进入寒冷状态时做好准备让机体暖和起来, 研究结果或能帮助科学家们开发治疗和肥胖相关疾病的新型靶向性疗法。

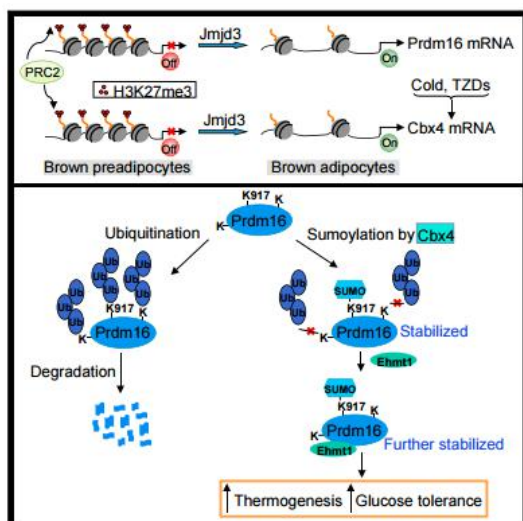
这项研究中, 研究人员重点对雌激素相关的受体 γ (ERR γ) 进行了研究, 该基因在棕色脂肪细胞中处于高水平的活性状态, 棕色脂肪细胞能持续表达 ERR γ 基因 (并不仅仅是对寒冷做出反应), 而白色脂肪细胞则并不会表达 ERR γ 基因; 通过对缺失 ERR γ 基因的小鼠进行研究后, 小鼠机体中所

有的棕色脂肪细胞都会像白色脂肪细胞一样；此外，当暴露于寒冷温度下时，这种小鼠就无法维持机体的温度了。

80%的正常小鼠都能够有效应对环境温度的下降，而所有缺失 $ERR\gamma$ 基因的小鼠则无法耐受寒冷，然而这两类小鼠机体的代谢和体重似乎并没有明显差异，相关实验结果表明， $ERR\gamma$ 基因或许是帮助维持棕色脂肪身份及促进其对寒冷快速做出反应的关键基因。

研究者推测，激活 $ERR\gamma$ 基因的表达或许会使得某些白色脂肪细胞看起来像棕色脂肪细胞，这或许有望帮助研究人员开发有效抵御肥胖和糖尿病的新型疗法。后期研究人员还想通过研究来确定 $ERR\gamma$ 基因在人类棕色脂肪中所扮演的角色是否与在小鼠机体中一样。

Maryam Ahmadian, Sihao Liu, Shannon M. Reilly, et al. $ERR\gamma$ Preserves Brown Fat Innate Thermogenic Activity. Cell Reports (2018). DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.061



Nature: 阐明细胞核糖体的特殊

组装模式

美国洛克菲勒大学的研究人员利用冷冻电子显微镜技术捕捉到了首张大型核糖体亚单位的图像，该亚单位主要负责在氨基酸之间形成特殊的键连接（氨基酸是构成蛋白质的基本结构元件）。

研究发现核糖体大亚基（亚单位）的组分能以一种模块化的方式构建，随后会遵循一个逐步的组装路径；此外，研究还鉴别出了称之为核糖体装配因子的多种蛋白质，其能短暂地与 RNA 组分结合来提供额外的质量控制层，从而就能有效抑制核糖体过早地组装。

在许多非常罕见的情况下，核糖体的组装构成会被干扰，从而诱发多种疾病，本研究结果能帮助后期开发治疗多种人类疾病的新型疗法，包括特定的癌症和贫血症等。

Zahra Assur Sanghai, Linamarie Miller, Kelly R. Molloy, et al. Modular assembly of the nucleolar pre-60S ribosomal subunit. Nature 05 March 2018 doi:10.1038/nature26156

膀胱癌新药 erdafitinib 获 FDA

突破性疗法认定

强生公司旗下的杨森公司宣布，美国 FDA 已经授予 erdafitinib 突破性疗法认定，用于治疗尿路上皮癌。该药是一种口服泛成纤维细胞生长因子受体（FGFR）酪氨酸激酶抑制剂，目前正在晚期尿路上皮癌患者中进行 2 期和 3 期临床试验。

这项突破性疗法认定的颁布是基于一项多中心、开放标签的 2 期临床试验 BLC2001 的数据。该试验评估了 erdafitinib 治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者的疗效和安全性，这些患者的肿瘤具有某些 FGFR 基因突变。其发表在 2018 年美国临床肿瘤学会（ASCO）泌尿生殖系统癌症研讨会上的结果显示，Erdafitinib 在 59 例肿瘤携带 FGFR 突变的复发/难治性转移性尿路上皮癌患者中的总体缓解率为 42%。

首个无荷尔蒙的口服男性避孕药

开展研发

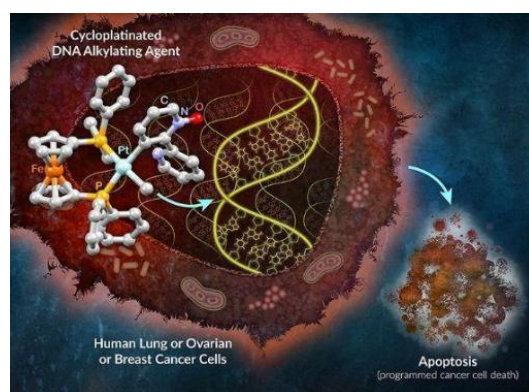
澳大利亚莫纳什大学的科学家正在研究一种无荷尔蒙的避孕药，它将完全避开现有阻碍男性避孕药开发的副作用。这组科学家过去的研究表明同时清除两个促使精子运输的蛋白质（ $\alpha 1A$ 肾上腺素受体和 P2X1 嘌呤受体）就可以达到男性不孕不育，同时不会影响男性精子的长期活性以及正常性生活。已有研究表明该药物作用下，精子仍然是健康的，只是在服用药物之后它们的运输受到了抑制，性欲望和性活动仍然是正常的。研究人员预测很可能在未来 5-10 年内

就有首个无荷尔蒙的可逆的男性避孕药上市。

开发新的抗癌铂金类药物

美国阿肯色大学领导的一个国际研究团队正在研究如何使用铂和金产生更有效的化疗方法。研究人员使用计算机模拟设计了几种不同的铂类分子结构，然后检测这些抗癌药物如何与癌细胞的 DNA 结合。

为了合成新的基于金的分子复合物，研究人员使用了配体结合金原子。他们聚焦于两种配体：异腈和硫醇类配体。在鉴定出几种有潜力的分子结构后，研究人员合成了铂及金复合物并检测了这些药物候选物的效果，将它们用于杀伤人类肺癌、卵巢癌和乳腺癌细胞系。实验结果显示这些分子可以通过结合癌细胞 DNA 而诱导癌细胞死亡。研究人员比较了新的候选物与顺铂的疗效，结果发现三种药物比顺铂更有效。该研究团队最近在《New Journal of Chemistry》上《Applied Organometallic Chemistry》发表了他们的研究成果。



新型糖尿病药物有助于肥胖患者

减肥

去年底, 美国 FDA 批准了 semaglutide 针剂用于提高 II 性糖尿病患者的葡萄糖代谢调控。这种化合物称为 semaglutide, 具有类似于激素 GLP-1 的化学结构, 而后者具有调节胰岛素分泌以及胃口的功能。

最近, 来自 South Carolina 医科大学的研究发现该药可能是一种潜在的治疗肥胖症的药物, 相关结果在最近于芝加哥召开的第 100 届内分泌学会年度会议上得到了展示。该研究囊括了 957 名参与者, 其中 35% 为男性。所有参与者的 BMI 指数都高于 30%。他们被随机分配到 7 组, 其中 5 组接受了不同剂量的药物治疗, 第六组接受了安慰剂治疗, 第七组则接受了糖尿病药物 liraglutide 的治疗。上述所有患者都接受了相同的饮食以及锻炼安排。一年之后, 接受 semaglutide 治疗的参与者体重的减轻程度明显高于对照组, 而且存在明显的剂量相关性。具体来说, 接受每天 0.4mg semaglutide 治疗的患者体重降低了 13.8%; 接受 liraglutide 治疗的患者体重降低了 7.8%; 而安慰剂组体重仅仅降低了 2.3%。

FDA 批准首款皮下免疫球蛋白

疗法

CSL Behring 公司宣布美国 FDA 批准其新药 Hizentra (人免疫球蛋白皮下注射剂, 20%) 上市, 作为治疗慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (CIDP) 的首款皮下给药免疫球蛋白疗法, 以预防患者的神经肌肉复发残疾和损伤。

本次美国 FDA 的批准是基于一项名为 PATH 的临床试验展现出的积极成果。该研究表明, 接受 Hizentra 的患者中, 无论是 CIDP 出现复发的比例, 还是无法继续接受人免疫球蛋白皮下注射的患者比例, 都要显著低于对照组。此外, 相比静脉输注的免疫球蛋白, 皮下注射的免疫球蛋白引起的系统性副作用要更少。总体来看, 在 4225 次 Hizentra 输注中, 93% 的输注没有出现任何副作用。

Hizentra 能为患者提供证实有效, 且更为方便的治疗方案。患者可以自己在家进行注射。CSL Behring 承诺为罹患 CIDP 那样罕见而严重疾病的患者带来创新疗法。