

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第26期
(总第89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: 新方法利用大肠杆菌调整细胞脂质组成..... | 2 |
| Nature: 发现特殊类型的骨骼干细胞 | 2 |
| Science: 利用 MERFISH 构建大脑细胞空间图谱 | 3 |
| Cell: 发现胶质母细胞瘤的重要致病机制—DNA 碱基修饰..... | 3 |
| Sci Rep: 发现新型通路控制脑膜炎和败血症等疾病的发生 | 4 |
| Science: 揭示酵母核糖核酸酶 P 加工 tRNA 前体机制..... | 4 |
| Nature: 毒性淀粉样蛋白或有益于机体健康肌肉组织的发育 | 5 |
| Science: 人工智能预测 RNA 病毒的动物宿主和传播媒介 | 6 |

药物研发

| | |
|------------------------------------|---|
| FDA 批准新型止痛药治疗成人急性中重疼痛 | 6 |
| FDA 批准多发性骨髓瘤新药..... | 6 |
| FDA 批准首个雾化支气管扩张剂..... | 7 |
| FDA 批准 Keytruda (可瑞达) 治疗肝细胞癌 | 7 |

临床指南

| | |
|----------------------------------|---|
| 2018 共识声明: 心脏植入式电子装置的植入和随访 | 7 |
| 2018 ACR 适宜性标准: 急性肾盂肾炎..... | 7 |
| 2018 澳大利亚专家共识: 斑秃的治疗 | 7 |

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆 本期责任编辑 丁文婧 审核 吴慧

本期出版日期 : 2018 年 11 月 17 日

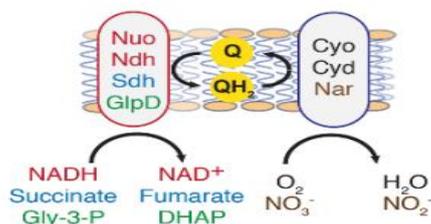
021-63846590-778045

前沿进展

Science : 新方法利用大肠杆菌调

整细胞脂质组成

美国加州大学伯克利分校、丹麦技术大学和中国科学院深圳先进技术研究院的研究人员发现了一种对细胞中的脂质生物合成进行改造的方法,从而提高了细胞产生大量液态脂肪,即不饱和脂质的能力。这增加了细胞膜呼吸和细胞生长速率。当对大肠杆菌或面包酵母进行基因改造产生生物燃料、生物化学品或生物药时,这种知识可能是一种优势。因此,这种方法在与细胞打交道的行业中可能发挥着非常重要的作用。



研究描述了能量传导膜在细胞呼吸中的特殊作用。大肠杆菌脂肪酸生物合成工程允许通过控制饱和或支化脂质来控制呼吸代谢,这种效应可以用电子传递链的定量模型来解释,该模型以酶和电子载体(醌)之间的扩散耦合反应为特征。该研究人员展示了如何操纵大肠杆菌和面包酵母的脂质组成。

Budin I, de Rond T, Chen Yet al. Viscous control of cellular respiration by membrane lipid composition. Science, Published Online: 25 Oct 2018, doi:10.1126/science.aat7925.

Nature : 发现特殊类型的骨骼干

细胞

密歇根大学的科学家在骨骺生长板的鉴别出了一类骨骼干细胞,骨骺生长板是一类特殊的软骨组织,其是骨骼生长的重要驱动子。

研究利用荧光蛋白来标记小鼠机体中的特殊细胞群体,随后随着时间延续来追踪这些细胞的命运变化,以这种方式,研究人员就能够研究这些细胞在天然状态下整个生命周期中的行为变化(并不仅仅是在培养皿中)。研究者发现的这些特殊细胞能够满足骨骼干细胞的标准,理解这些干细胞在生长板中发挥的重要功能或许能够帮助研究人员阐明为何某些患者会患上特殊类型的骨骼畸形或其它骨骼疾病等。

骨骺生长板由多层组成,最上面一层为静息区域,此前研究人员认为静息区域的细胞并不会发生分裂,但这项研究中,研究人员却发现,静息区域中的某些细胞能够觉醒并且能制造快速分裂的软骨细胞,这些细胞能够产生美丽的“柱状”结构并维持骨骼生长。静息区域中的一些细胞能从生长板的顶部一直延伸到底部,有些甚至会通过生长板进入骨髓腔,形成成骨细胞和骨髓间质细胞,从而支持血细胞生长。

Koji Mizuhashi, Wanida Ono, Yuki Matsushita, et al. Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells, Nature (2018).

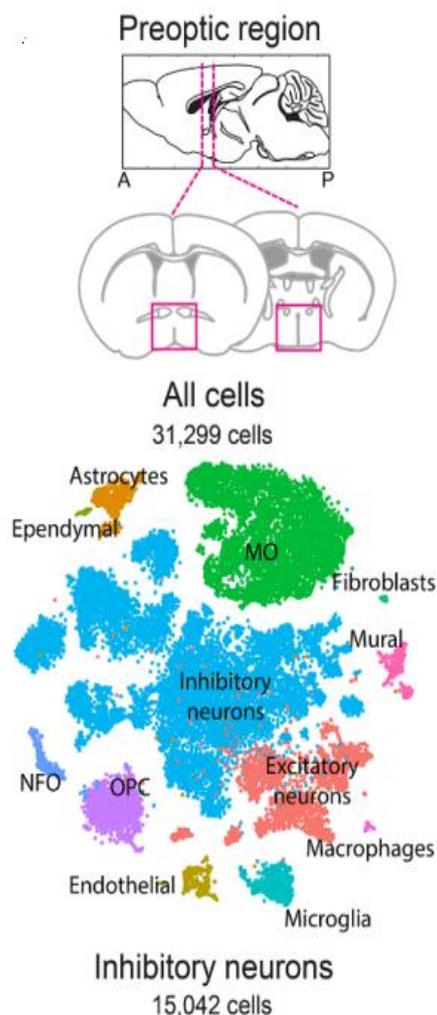
DOI:10.1038/s41586-018-0662-52

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0662-5.pdf>

Science : 利用 MERFISH 构建大

脑细胞空间图谱

美国哈佛大学研究团队利用了一种称为 MERFISH (Multiplexed Error-Robust Fluorescence In-Situ Hybridization) 的单分子成像技术与另一种称为单细胞 RNA 测序 (scRNAseq) 的方法相结合对下丘脑的整个视前区中 150 多个基因进行成像分析, 以便在原位鉴定出存在的细胞类型并且针对细胞所在的位置构建出一种空间图谱。



研究利用 scRNAseq 和 MERFISH 鉴定出大约 70 种不同的神经元亚型, 它们中的

大多数是之前未知的。此外, MERFISH 成像还允许他们观察这 70 种神经元亚型的空间分布以及非神经元细胞类型的空间分布。利用这种信息, 这些研究人员着手将特定细胞与特定行为相关联在一起, 所采取的解决方案在于一种称为 c-Fos 的基因。作为一种立即早期基因 (immediate early gene), c-Fos 的转录在神经活动期间增加, 因此如果能够追踪哪些细胞中的这种基因的转录在增加, 就能够鉴定出在特定行为期间被激活的细胞。

Moffitt JR, Bambah-Mukku D, Eichhorn SW, et al. Molecular, spatial and functional single-cell profiling of the hypothalamic preoptic region. *Science*, Published Online: 01 Nov 2018, doi:10.1126/science.aau5324.

Cell : 发现胶质母细胞瘤的重要

致病机制—DNA 碱基修饰

耶鲁大学和加利福尼亚大学的科学家们发现, 基因组中小片段区域上 DNA 的简单修饰或许就能让胶质母细胞瘤变得非常致命。

研究人员在大量胶质母细胞瘤患者机体的肿瘤中发现了 DNA 碱基 A 的修饰, 尤其是肿瘤干细胞, 此外, 他们还发现, 这种修饰会影响移植到小鼠大脑中的人类神经胶质瘤的生长。

这种碱基修饰出现在胚胎发育的早期阶段, 其似乎对于胎儿发育非常重要, 但这种修饰会在机体成年后消失。DNA 碱基 A 的修饰在正常大脑组织中几乎检测不到, 但这种碱基修饰在胶质母细胞瘤中却会增加

数百倍,这就意味着,碱基 A 或许能作为一种潜在靶点帮助研究人员开发新型的疗法来治疗胶质母细胞瘤。

最后研究者指出,这种碱基修饰似乎在其它肿瘤中也存在,这对于后期深入研究开发包括致死性脑瘤在内的多种疾病的新疗法或许非常关键。

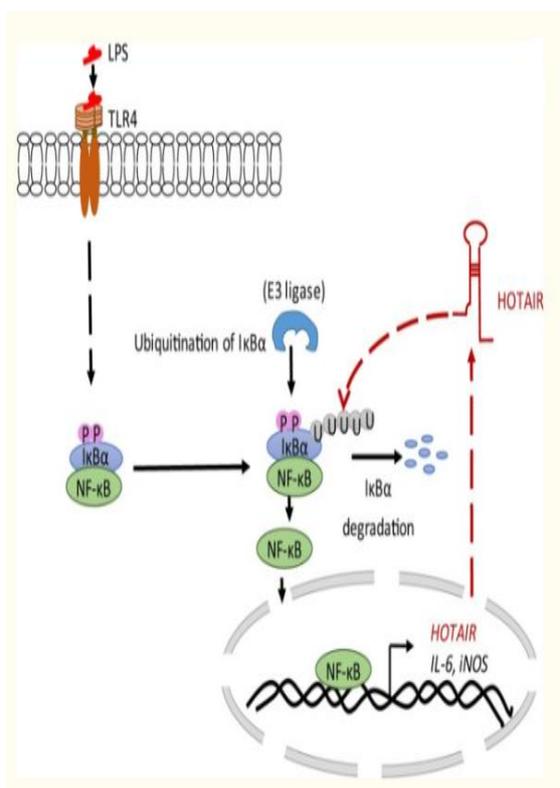
Qi Xie, Tao P. Wu, Ryan C. Gimple, et al. N6-methyladenine DNA Modification in Glioblastoma. Cell (2018).

DOI: 10.1016/j.cell.2018.10.006

Sci Rep : 发现新型通路控制脑膜

炎和败血症等疾病的发生

得克萨斯大学的科学家们发现了一种潜在的新型通路,其或能调节机体的免疫反应并控制中枢神经系统的炎症疾病,比如脑膜炎和败血症。



研究发现白细胞中存在的名为 HOTAIR 的长链非编码 RNA 分子或许有能力向这些细胞发送信号来激活机体的免疫反应, RNA 同样存在于所有活体细胞中,其在 DNA 的转录过程中扮演着关键角色。阐明 HOTAIR 分子在信号通路中扮演的关键角色意味着研究者就能利用该分子作为指示细菌感染的有效生物标志物,简单的血液检测就能快速指示机体是否出现感染。

当利用脂多糖处理后,白细胞中包括 HOTAIR 在内的非编码 RNA 分子的表达都会被诱导,脂多糖是细菌细胞外膜的一种多糖分子; HOTAIR 能够与细胞因子一起表达,而细胞因子是细胞为了产生免疫反应所分泌的,同时也会有诸如 iNOS 等炎症反应基因所表达,因此研究指出 HOTAIR 分子是病原体诱导的细胞因子表达、免疫反应和炎症的关键调节子。

Obaid M, Udden SMN, Deb P et al. LncRNA HOTAIR regulates lipopolysaccharide-induced cytokine expression and inflammatory response in macrophages, Sci Rep. 2018 Oct 23;8(1):15670. doi: 10.1038/s41598-018-33722-2

Science : 揭示酵母核糖核酸酶 P

加工 tRNA 前体机制

上海交通大学医学院、中国科学院生物化学与细胞生物学研究所等机构联合报道了酿酒酵母 RNase P 全酶独自时以及与 pre-tRNA^{Phe} 结合在一起时的分辨率为 3.5 Å 的低温电镜结构。

这种酵母 RNase P 全酶由一个具有催化能力的 RNA (即 Rpr1) 和 9 个蛋白组组

成。Rpr1 RNA 采取一种延伸的单层构象。这种单层构象维持一种中央螺旋核心,但缺乏大多数让细菌 RNase P 保持结构稳定性所必不可少的长程 RNA-RNA 相互作用。这些蛋白组分形成相互连接的钩形结构,这种钩形结构紧紧地缠绕在 Rpr1 RNA 的周围,从而将酵母 RNase P 稳定为一种“测量设备 (measuring device)”。该设备具有两个固定锚用于识别底物 pre-tRNA 的 L 形结构而不是特定序列。

对 tRNA 前体的 5'端前导序列的识别涉及 Rpr1 RNA 和蛋白亚基 Pop5。两个在催化上起着重要作用的镁离子在由 Rpr1 的高度保守性尿苷 U93 和磷酸骨架组成的催化中心中与 pre-tRNA 的易切割的磷酸根离子和 O3'离去基团配位在一起。这种基于 RNA 的催化中心的构型在从细菌到真核生物的所有 RNase P 中都是普遍保守的。pre-tRNA 结合诱导这种催化中心发生显著的构象变化,这对应于产生 ES*状态的异构化步骤。

此外,这些研究人员通过模拟分析可视化观察到 pre-tRNA 的磷酸二酯键水解在机制上的细节,其中这种磷酸二酯键水解是一种由两个镁离子介导的双分子亲核取代反应 (SN2 reaction)。研究成果中解析出的酵母 RNase P 结构代表着在机制上理解真核生物 RNase P 的功能方面迈出的重要一步。

Lan P, Tan M, Zhang Y, et al. Structural insight into precursor tRNA processing by yeast ribonuclease P. *Science*, 09 Nov 2018, 362(6415):eaat6678, doi:10.1126/science.aat6678.

Scott WG, Nagai KPatrik Recruiting more proteins to the RNA world. *Science*, 09 Nov 2018, 362(6415):644-645, doi:10.1126/science.aav4743.

Nature : 毒性淀粉样蛋白或有益于机体健康肌肉组织的发育

科罗拉多大学的科学家们发现,被认为是多种神经肌肉疾病驱动因素的毒性蛋白—淀粉样蛋白或许在健康肌肉组织的发育上扮演的非常有益的角色。研究发现淀粉样蛋白样结构不仅会存在于再生期间的健康骨骼肌中,而且其对于骨骼肌的形成也非常重要。本文研究结果或能帮助阐明一系列难以治愈人类疾病的发病根源,包括肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、包涵体肌病及特定形式的肌营养不良症等。

研究对一种名为 TDP-43 的蛋白质进行了研究,研究者推测该蛋白是诱发多种退行性疾病的罪魁祸首,在实验室对培养中的肌肉组织进行检测时,发现 TDP-43 的聚集物不仅存在于疾病组织中,而且还存在于健康组织中。随后对培养中的肌肉组织进行研究发现,当编码 TDP-43 蛋白的基因被敲除后,肌肉就不会生长了,对肌肉再生的健康人群的活组织进行分析后发现了 TDP-43 蛋白的聚集物,随后进行 RNA-蛋白图谱分析后,这些聚集的簇状结构能够携带指令来帮助构建肌肉中能够收缩的肌纤维。阐明其中的分子机制或能帮助研究人员开发治疗相应疾病的新型疗法。

Thomas O. Vogler, Joshua R. Wheeler, Eric D. Nguyen, et al. TDP-43 and RNA form amyloid-like myo-granules in regenerating muscle, *Nature* (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0665-2

Science : 人工智能预测 RNA 病

毒的动物宿主和传播媒介

苏格兰格拉斯哥大学等研究机构的研究人员设计出一种新的机器学习算法,它利用病毒基因组序列预测一系列 RNA 病毒的可能的自然宿主,其中 RNA 病毒是最常见的从病毒跳跃到人类中的病毒群体。

研究人员研究了 500 多种单链 RNA 病毒的基因组,来训练这种机器学习算法,以便将嵌入在病毒基因组中的模式与病毒的动物起源相匹配。这种机器学习算法能够准确地预测每种病毒来自哪个动物宿主,每种病毒是否需要吸血的动物媒介。

另外,研究人员将这种机器学习算法应用于寨卡病毒和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV),以及宿主和动物媒介尚不为人所知的病毒。经证实,对这些病毒而言,这种机器学习算法预测的宿主通常是当前最好的猜测。在四种被认为具有蝙蝠起源的埃博拉病毒中,这种机器学习算法同样地或更偏向于其中的两种埃博拉病毒实际上是灵长类动物起源的。这些结果表明这种新的工具可能有助于人们提供针对致命性疾病的预防措施。希望这种新的机器学习工具将会加快研究、监测和疾病控制活动,以便在野外找出病毒的正确动物起源,最终目的就阻止致命性的和危险的病毒传播到人类中。Simon A. Babayan, Richard J. Orton, Daniel G. Streicker. Predicting reservoir hosts and arthropod vectors from evolutionary signatures in RNA virus genomes. *Science*, 02 Nov 2018, 362(6414):577-580, doi:10.1126/science.aap9072.

药物研发

FDA 批准新型止痛药治疗成人

急性中重疼痛

美国食品和药物管理局(FDA)已批准止痛药 Dsuvia (舒芬太尼舌下片),用于医疗监测环境中成人急性中度至重度疼痛的管理。Dsuvia 是一种舌下含片,含有 30 微克的活性药物成分 sufentanil (舒芬太尼),这是一种阿片类药物,通过作用于中枢神经系统内的 μ 阿片受体产生镇痛作用,减轻疼痛反应。作为一种非侵入性止痛药, Dsuvia 具有显著改善当前护理标准的潜力,可方便医疗人员在急诊室、住院大楼、行动照护设施或战场环境下向中度至重度急性疼痛患者施药。在临床研究中, Dsuvia 显示出良好的耐受性,并且在横跨不同年龄、不同体重指数(BMI)的患者中作为一种非侵入性止痛剂可有效治疗中-重度急性疼痛。Dsuvia 同时具备快速缓解疼痛、舌下非侵入式给药以及较少副作用的优势,使其成为急诊室及室外环境中开展镇痛治疗的有利治疗选择。

FDA 批准多发性骨髓瘤新药

FDA 已批准免疫刺激疗法 Empliciti 联合 Pomalyst (pomalidomide, 泊马度胺)及低剂量地塞米松方案 (EPd),用于先前已接受至少 2 种疗法(包括来那度胺 [lenalidomide]和一种蛋白酶体抑制剂[PI])的多发性骨髓瘤 (MM) 成人患者。之前, FDA 已授予该药方案 EPd 的优先审查资格。

FDA 批准首个雾化支气管扩张

剂

FDA 已批准 Yupelri (revefenacin) 吸入性溶液, 该药是一种每日一次的雾化支气管扩张剂, 可与任意的标准喷射雾化器兼容, 用于慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者的维持治疗。Yupelri 是一种长效毒蕈碱拮抗剂 (LAMA), 此次批准, 使该药成为市场首个用于治疗 COPD 的雾化支气管扩张剂。

FDA 批准 Keytruda (可瑞达)

治疗肝细胞癌

FDA 已批准 PD-1 肿瘤免疫疗法 Keytruda (中文商品名:可瑞达, 通用名:帕博利珠单抗) 一个新的适应症, 用于先前已接受靶向药物 sorafenib (索拉非尼) 治疗的肝细胞癌 (HCC) 患者。

临床指南

2018 共识声明 : 心脏植入式电子装置的植入和随访

2018 年 11 月, 印度心律学会 (IHRS) 发布了心脏植入式电子装置的植入和随访共识, 主要目的是为心脏植入式电子装置的恰当应用和随访提供指导建议。

Consensus statement for implantation and follow-up of cardiac implantable electronic devices in India. Indian Pacing Electrophysiol J. 2018 Nov 2. pii: S0972-6292(18)30178-5.

2018 ACR 适宜性标准 : 急性肾

盂肾炎

肾盂肾炎是指累及肾脏实质和肾盂的感染, 多数患者临床诊断为复杂肾盂肾炎需迅速开始恰当的抗生素治疗。肾盂肾炎患者的主要影像学检查方法包括 CT, MRI 以及超声检查。美国放射学会 (ACR) 主要针对急性肾盂肾炎的影像学评估和检查提供相应建议。

ACR Appropriateness Criteria® Acute Pyelonephritis J Am Coll Radiol. 2018 Nov;15(11S):S232-S239. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.011.

2018 澳大利亚专家共识 : 斑秃的

治疗

斑秃的严重程度不同, 可以从单一的小的斑块到全部的头发, 体毛, 睫毛以及眉毛的全部脱失。本文主要针对斑秃的管理提出专家共识声明。主要内容涉及斑秃的治疗原理, 综合治疗随访等。

Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. Australas J Dermatol. 2018 Nov 8. doi: 10.1111/ajd.12941.