

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2018

第14期  
(总第77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: 巨噬细胞竟是维持乳腺干细胞的“摇篮” .....        | 2 |
| Nature: 肠道细菌可能影响神经系统疾病 .....             | 2 |
| Diabetes: 神经元调节胰岛素信号协调进食和葡萄糖平衡新机制 .....  | 3 |
| Nature: 鉴定出有助阻止大脑疾病产生的基因 Ankrd16 .....   | 3 |
| Sci Rep: 利用基因编辑技术治疗艾滋病 .....             | 4 |
| Immunity: 不同疾病引发不同的精疲力竭 T 细胞亚群产生 .....   | 4 |
| JCI: 发现 NOTCH1/CD44 信号轴可促进 T 细胞白血病 ..... | 5 |
| Cancer Res: 体内筛选发现 PYGO2 促进前列腺癌转移 .....  | 5 |

### 药物研发

|                                          |   |
|------------------------------------------|---|
| FDA 批准首个偏头疼预防新药 .....                    | 6 |
| 安进 Denosumab 获 FDA 批准治疗糖皮质激素性骨质疏松 .....  | 6 |
| 奥拉帕利 (Lynparza) 在欧盟获批用于治疗铂敏感复发性卵巢癌 ..... | 6 |

### 临床指南

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| 2017 BSH 指南: 遗传性血色病的诊断和治疗 (更新版) ..... | 7 |
| 2017 JDA 指南: 寻常痤疮的治疗 .....            | 7 |
| 2017 ADA 循证临床实践指南: 潜在恶性口腔病变的评估 .....  | 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

### Science : 巨噬细胞竟是维持乳腺干细胞的“摇篮”

美国和荷兰的研究人员研究了巨噬细胞如何通过分子信号传导机制与乳腺干细胞相互作用，他们发现巨噬细胞在维持乳腺干细胞微环境 (niche) 中发挥重要的作用。

研究人员敲除了小鼠中的 *Dll1* 基因，发现青春期的乳房发育显著延迟，以及怀孕和哺乳期间的乳房扩张发生延迟。此外，在乳腺发育和妊娠期间，乳腺干细胞的数量减少了。与此同时，与 *Dll1* 敲除小鼠相比，*Dll1* 基因完整的小鼠含有的乳腺具有更大的再生能力和分化成成熟的乳房细胞的能力。这些缺乏 *Dll1* 的小鼠在它们的乳腺中也有较少的巨噬细胞。*Dll1* 与 *Notch2* 和 *Notch3* 受体的结合对保持在乳腺干细胞微环境中较高的巨噬细胞数量是至关重要的，并且对保持这些乳腺细胞处于干细胞状态也是非常重要的。

研究人员还发现 *Dll1* 的存在与另一种涉及 *Wnt* 蛋白的信号通路中的基因表达有关。*Dll1* 的表达导致巨噬细胞表达 *Wnt3*、*Wnt10* 和 *Wnt16* 基因，这进一步增强了乳腺干细胞的干细胞行为。

Rumela Chakrabarti, Toni Celià-Terrassa, Sushil Kuma et al. *Notch ligand Dll1 mediates cross-talk between mammary stem cells and the macrophageal niche.* Science, Published online:17 May 2018, doi:10.1126/science.aan4153

### Nature : 肠道细菌可能影响神经系统疾病

美国布莱根妇女医院 (BWH) 的一项新研究揭示了肠道与大脑之间的关联性，解开了允许生活在肠道中的微生物的副产物影响神经退行性疾病进展的复杂相互作用。研究人员利用动物模型和来自患者的人细胞来找出参与肠道-大脑连接以及免疫细胞和脑细胞之间交谈的关键参与者。他们确定了一个可能有助于指导多发性硬化症和其他神经系统疾病治疗的通路。

这项新研究着重关注肠道细菌对两种在中枢神经系统中起主要作用的细胞——小胶质细胞和星形胶质细胞——的影响。小胶质细胞是身体免疫系统的一个组成部分，负责清除中枢神经系统中的斑块、受损细胞和其他需要清除的物质。但是小胶质细胞也能够将诱导神经毒性的化合物分泌到星形胶质细胞表面上。这种损伤被认为会导致许多神经系统疾病，包括多发性硬化症。研究人员研究了肠道细菌和饮食变化对多发性硬化症小鼠模型的影响。他们发现由色氨酸降解产生的化合物能够穿过血脑屏障，激活一个限制神经变性的抗炎通路。

除了多发性硬化症之外，研究发现的这种机制很可能与其他神经系统疾病有关。这些见解可能指导在未来开发出针对多发性硬化症和其他疾病的新疗法。

Veit Rothhammer, Davis M. Borucki, Emily C. Tjon et al. *Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites.* Nature, Published online:16 May 2018, doi:10.1038/s41586-018-0119-x

## Diabetes : 神经元调节胰岛素信号协调进食和葡萄糖平衡新机制

澳大利亚莫纳什大学的研究人员评估了酪氨酸磷酸酶 TCPTP 在下丘脑的 AgRP 神经元细胞中在控制葡萄糖代谢方面的作用。他们发现在 AgRP 神经元中特异性敲除 TCPTP 能够增强胰岛素敏感性,在高胰岛素-正葡萄糖钳夹过程中葡萄糖输注率增加,肝脏糖原合成减弱,同时伴随着棕色脂肪组织和棕色化白色脂肪组织葡萄糖摄取的增加。

在饥饿小鼠体内 TCPTP 在 AgRP 神经元中的缺失会促进脑室内胰岛素诱导的对肝糖合成的抑制,但对保持进食的小鼠没有影响,进食小鼠的下丘脑内 TCPTP 的表达水平已经下降。进一步的研究表明在 TCPTP 敲除小鼠中敲除一半的胰岛素受体能够削弱 TCPTP 敲除带来的葡萄糖代谢改善,这也进一步证明了在 AgRP 神经元中胰岛素受体信号与葡萄糖代谢存在因果关系。

这些发现证明了 TCPTP 能够控制 AgRP 神经元的胰岛素受体信号,协调肝糖合成和棕色/米色脂肪细胞的葡萄糖摄取应答进食和饥饿。



Garron T. Dodd, et al. TCPTP Regulates Insulin Signalling in AgRP Neurons to Coordinate Glucose Metabolism with Feeding. *Diabetes* 2018 Apr; db171485.

## Sci Rep 利用基因编辑技术治疗艾滋病

自日本神户大学医学院感染疾病中心及健康科学研究生院国际卫生系的研究人员设计了一种 RNA 引导的 CRISPR/Cas9 以靶向 HIV-1 调节基因 tat 和 rev, 其中的引导 RNAs (gRNA) 都基于 CRISPR 的特异性设计,其靶向的序列在 6 种主要的 HIV-1 亚型中都保守存在。

在共转染前每个 gRNA 都被克隆进 CRISPRv2 慢病毒中,从而创造了慢病毒载体并将之转导进入细胞。和没有转染以及转染空载体的细胞相比,CRISPR/Cas9 转染稳定表达 Tat 和 Rev 的 293 T 和 HeLa 细胞后,细胞中的这两个基因表达都被成功的抑制。

Tat 功能试验显示转染 tat-CRISPR 显著抑制了 HIV-1 启动子驱动的荧光素酶的表达,而 Rev 功能试验则显示转染 rev-CRISPR 后 gp120 的表达被完全抑制。Cas9 剪切位点的靶基因出现高频的各种程度的突变。值得注意的是,研究人员没有检测到任何非靶标靶位点出现突变,同时 Cas9 的表达对细胞的活性没有影响。

研究人员进一步在 HIV-1 感染的 T 细胞系中测试了他们的 CRISPR/Cas9 系统,结果发现就算进行细胞因子再刺激, p24 的表达也被显著抑制,而同时使用 6 种 gRNAs 可以进一步增强编辑效率。因此利用 CRISPR/Cas9 系统靶向 HIV-1 调节基因也许是一种实现功能性治愈的有效方法。

Youdiil Ophinni et al. CRISPR/Cas9 system targeting regulatory genes of HIV-1 inhibits viral replication in infected T-cell cultures, *Scientific Reports* (2018). DOI: 10.1038/s41598-018-26190-1

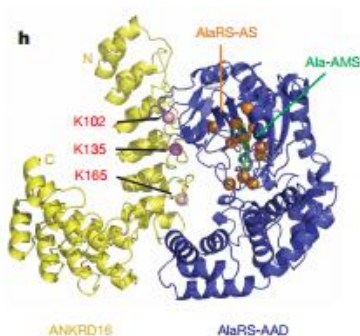
Nature : 鉴定出有助阻止大脑疾病产生的基因 Ankrd16

美国加州圣地亚哥分校的研究团队鉴定出一个基因 *Ankrd16*，它可阻止在阿尔茨海默症和帕金森病等神经系统疾病中有缺陷的蛋白导致的有害聚集物形成。如果没有正常水平的 *Ankrd16*，这些位于小脑中的神经细胞错误地激活氨基酸丝氨酸，随后这些丝氨酸被不适当地掺入到蛋白中并引起蛋白聚集。

在浦肯野细胞中的 Ankrd16 水平通常较低,这使得这些神经元容易受到校对缺陷的影响。提高 Ankrd16 的水平可保护这些细胞免于死亡,同时移除来自存在校正缺陷的小鼠的其他神经元中的 Ankrd16 会导致异常蛋白的广泛积聚并最终导致神经元死亡。

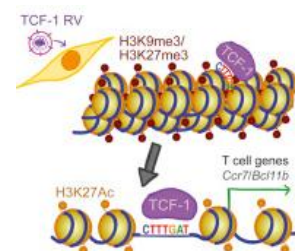
这些研究人员指出仅少数几个涉及疾病突变的修饰基因（如 Ankrd16）已被鉴定出来，而且一种用于理解神经退行性疾病的基于修饰基因的潜在病理机制可能是一种理解疾病发展的有效途径。

My-Nuong Vo, Markus Terrey, Jeong Woong Lee et al. ANKRD16 prevents neuron loss caused by an editing-defective tRNA synthetase. *Nature*, Published online:16 May 2018. doi:10.1038/s41586-018-0137-8



Immunity 不同疾病引发不同的  
精疲力竭 T 细胞亚群产生

美国宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员在一项新的研究中，利用来自多个分子数据库的数据，发现了 9 种不同类型的精疲力竭的 T 细胞 (exhausted T cell, Tex)，这可能对抵抗慢性感染、自身免疫疾病和癌症产生影响。



为了探索  
Tex 细胞群体的  
多样性会揭示关

于疾病本身及它在患者中发病过程的哪些信息,他们开发出一种测试方法来研究控制 Tex 细胞中的基因表达的分子,具体而言就是在来自 HIV 病毒载量得到良好控制的 HIV 感染者的血液中,对 Tex 细胞群体和其他 T 细胞类型中的这些分子进行比较。研究人员鉴定出来自 HIV 病毒载量未受到控制的患者的 Tex 细胞群体和来自人类肺癌患者的 Tex 细胞群体中的疾病诱导的分子变化。利用这些数据, Tex 细胞可在转录因子和抑制性受体方面分为 9 种不同的表达模式。

鉴于这些Tex 细胞类型与特定疾病类型  
和进展的关系，未来目标是使用 Tex 细胞类  
型的特征来评估患者的总体免疫健康状况  
和对某种疗法作出反应的可能性。

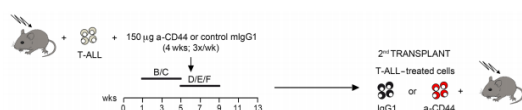
John L. Johnson<sup>7</sup>, Georgios Georgakilas<sup>7</sup>, Jelena Petrovic et al. Lineage-Determining Transcription Factor TCF-1 Initiates the Epigenetic Identity of T Cells. *Immunity*, 20 February 2018, doi:10.1016/j.immuni.2018.01.012

## JCI : 发现 NOTCH1/CD44 信号轴可促进 T 细胞白血病

为了全面了解 NOTCH1 信号途径在人 T 细胞急性淋巴细胞白血病 T-ALL 疾病中的下游信号和靶基因,来自西班牙的科学家构建了一个动物模型用来探索上述问题。在这项研究中,研究人员利用异常表达具有活性的 NOTCH1 的人类造血干细胞在免疫缺陷小鼠体内构建了一个人 T-ALL 体内模型,该模型能够很好地模拟 T-ALL 在病人体内的表型。这个 T-ALL 模型帮助研究人员发现了 CD44 是 NOTCH1 的一个直接转录调控靶基因,并且 CD44 的过表达是倾向发生白血病恶变的细胞的早期标志,这些细胞会定位在骨髓中,并最终发展成 T-ALL 并潜入淋巴器官和脑。

值得注意的是,CD44 能够支持这些细胞在骨髓微环境的相互作用,这一点对于人 T-ALL 小鼠模型的白血病干细胞活性和疾病进展都至关重要,同时也证明了 NOTCH1/CD44 信号轴在 T-ALL 病理发展过程中的重要性。

Marina García-Peydró, et al. The NOTCH1/CD44 axis drives pathogenesis in a T cell acute lymphoblastic leukemia model. JCI, <https://doi.org/10.1172/JCI92981>



## Cancer Res : 体内筛选发现 PYGO2 促进前列腺癌转移

来自美国 MD 安德森癌症中心的研究人员通过在体筛选发现了一个促进染色体不稳定的驱动因子,在这项研究中,研究人员通过一个功能性全基因组筛选方法来寻找参与前列腺癌进展的新癌基因。通过对存在于大量前列腺癌基因组的焦点扩增子和转录组数据以及在转移的癌细胞中发生上调的基因进行整合分析,研究人员在小鼠体内对 276 个可能的癌基因进行功能获得 (gain-of-function) 筛选。在最有可能的一些基因中,研究人员对 PYGO2 基因进行了深度功能分析,该基因位于 1q21.3 的扩增子中。结果表明 PYGO2 过表达能够增强肿瘤生长以及癌细胞向淋巴结的局部侵袭。相反,删除 PYGO2 能够在体外抑制前列腺癌细胞侵袭,在体内也能抑制原位肿瘤的进展和转移。

研究人员在临床样本中发现 PYGO2 上调与更高的 Gleason 得分以及癌细胞向淋巴结和骨的转移存在相关性。在人源异种移植小鼠模型中沉默 PYGO2 的表达也能够损伤肿瘤进展。最后, PYGO2 能够增强配体诱导的 Wnt/b-catenin 信号途径转录激活,这可能是 PYGO2 发挥癌基因作用的一个重要机制。

总的来说,这些结果表明在 1q21.3 的扩增子中 PYGO2 作为癌基因发挥促进癌症进展的作用,该基因或可成为潜在的诊断标志物和治疗转移型前列腺癌的潜在靶点。

Xin Lu, et al. An in vivo screen identifies PYGO2 as a driver for metastatic prostate cancer. Cancer Research, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3564

## 药物研发

### FDA 批准首个偏头疼预防新药

美国 FDA 批准了安进的 Aimovig (erenumab-aooe) 作为成人偏头痛的预防性治疗, 给药方式为每月一次的自我注射, 这也是 FDA 批准的首个预防性偏头痛治疗药物。

Aimovig 主要通过阻断降钙素基因相关肽 (CGRP, 一种参与偏头痛发作的分子) 的活性发挥作用, 此次 Aimovig 获批主要基于围绕其展开的三项临床试验, 试验评估了其在偏头痛预防中的安全性和有效性。Aimovig 为患者提供了一种减少偏头痛天数的新方法。

### 安进 Denosumab 获 FDA 批准 治疗糖皮质激素性骨质疏松

安进制药公布称美国 FDA 已批准 Prolia(Denosumab) 用于治疗男性和女性因糖皮质激素引起的存在高骨折风险的骨质疏松症(GIOP), 其中该类患者群应涉及具有骨质疏松性骨折的历史, 存在多个骨折危险因素, 对其他可用的骨质疏松治疗失败或不耐受。Prolia 是第一个经批准的特异性靶向 RANK 配体的生物疗法, RANK 配体是骨去除细胞 (破骨细胞) 的重要调节剂。

这项批准是基于一项临床 3 期研究的数据, 该研究表明, 相比于接受活性对照药(利塞膦酸盐)患者, 接受 Prolia 治疗的使用糖皮质激素的患者的骨密度(BMD)有更大提高。

### 欧盟批准 Lynparza 用于治疗铂 敏感复发性卵巢癌

奥拉帕利片剂 (300mg, 每日两次) 近日获欧洲药品管理局批准, 用于铂敏感型复发性、高级别上皮性卵巢癌、输卵管癌, 或原发性腹膜癌患者, 在含铂化疗完全缓解或部分缓解后, 进行维持治疗, 无论这些患者是否携带 BRCA 突变。

此次欧盟的批准是基于两项随机临床试验 (SOLO-2 和研究 19)。奥拉帕利作为首个被批准的多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂药物, 是首个在欧洲被批准为治疗 BRCA 基因突变的铂敏感复发性卵巢癌的胶囊制剂。新的片剂制剂将剂量从每日两次, 每次 8 粒胶囊, 减少到了每日两次, 一次两片, 将惠及更多患有铂敏感复发性卵巢癌的女性。

### 艾伯维重磅白血病新药抵达 3 期 终点

近日, 艾伯维 (AbbVie) 宣布其 3 期临床试验 iLLUMINATE (PCYC-1130) 抵达了无进展生存期 (PFS) 改善的主要终点。该研究评估了 Imbruvica (ibrutinib) 联合 Gazyva (obinutuzumab) 治疗慢性淋巴细胞白血病或小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL) 初治患者 (最常见的成人白血病) 的疗效。

## 临床指南

### 2017 BSH 指南：遗传性血色病的诊断和治疗（更新版）

2018 年 4 月，英国血液病学学会(BSH)在线发布了遗传性血色病的诊断和治疗指南 2017 更新版，该指南是对 2000 年发布的前一版指南的更新，遗传性血色病是北欧地区最常见的遗传性疾病，主要建议内容涉及遗传性血色病的诊断，患者选择和实验室检查，诊断时的治疗措施以及疾病未维持阶段的治疗。

Fitzsimons EJ, Cullis JO, Thomas DW, et al. Diagnosis and therapy of genetic haemochromatosis (review and 2017 update). Br J Haematol. 2018 May;181(3):293-303. doi: 10.1111/bjh.15164. Epub 2018 Apr 16.

### 2017 JDA 指南：寻常痤疮的治疗

2018 年 5 月日本皮肤病协会公布了 2017 年版寻常痤疮的治疗指南，提出了寻常痤疮的标准治疗方案并增加了药物治疗以及治疗适应证。新版指南强烈建议联合疗法尤其是含过氧化苯甲酰混合凝胶制剂，阿达帕林以及 0.1% 的阿达帕林和 2.5 过氧化苯甲酰混合进行维持治疗避免耐药性的产生。

Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. J Dermatol. 2018 May 21. doi: 10.1111/1346-8138.14355. [Epub ahead of print]

### 2017 ADA 循证临床实践指南：潜在恶性口腔病变的评估

2017 年 10 月，美国牙科协会(ADA)发布了潜在恶性口腔病变的评估指南，本文是对 2010 年口腔潜在恶性病变和鳞状细胞癌早期诊断建议的更新，专家组针对潜在恶性口腔病变的评估最终制定了一条实践声明和 6 条临床建议。

Lingen MW, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. J Am Dent Assoc. 2017 Oct;148(10):712-727.