

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第19期

(总第82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

Cancer Res : 揭示结肠癌发生及转移的新分子机制.....	2
Nat Biomed Eng : 联合运用纳米和 mRNA 技术解决前列腺癌治疗难题.....	2
Nature : 鉴定出混合表型急性白血病的细胞起源和特征性突变.....	3
Nat Commun : 新方法可降低癌症药物的负面效应.....	3
Sci Rep : 发现可控制脑胶质瘤的抗癌新靶标.....	3
Nat Commun : 阻断肝脏中特殊 RNA 沉默蛋白的功能有望抑制肥胖和糖尿病发生.....	4
Science : 发现一种新的细胞内蛋白运送途径.....	5
Nature : 体内 CRISPR/Cas9 精准基因组编辑或成为可能.....	5

药物研发

Shire 新药获批 欧洲首个血管性血友病重组 VWF 药物.....	6
FDA 批准阿斯利康免疫毒素 Lumoxiti 治疗毛细胞白血病.....	6
罗氏抗炎药 Actemra 皮下注射剂型获美国 FDA 批准.....	6
Keytruda+培美曲赛+铂类化疗组合方案获欧盟批准一线治疗非鳞肺癌.....	7

临床指南

2018 ISPAD 临床实践指南: 儿童青少年单基因糖尿病的诊断和管理.....	7
2018 ISPAD 临床实践指南: 儿童青少年糖尿病的定义, 流行病学和分类.....	7
2018 ATS 临床实践指南: 体重管理在治疗成人阻塞性睡眠呼吸暂停中的作用.....	7

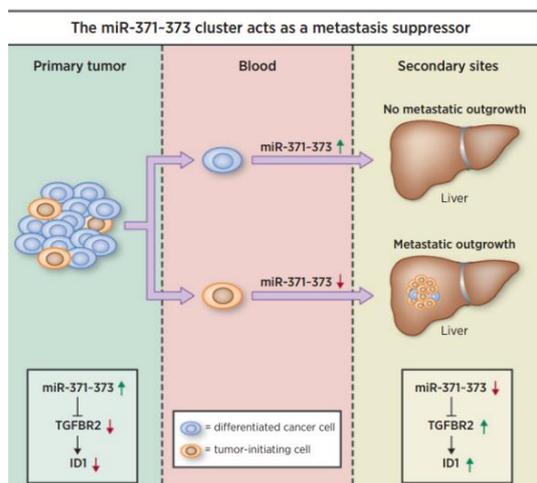
(周刊, 内部参考)

责任编辑: 上海交通大学医学院图书馆

前沿进展

Cancer Res :揭示结肠癌发生及转移的新分子机制

卢森堡大学的研究人员阐明了一种负责癌细胞扩散以及结肠癌患者癌症转移发生的分子机制,研究对比了来自相同患者机体中原发性肿瘤细胞和转移性肿瘤细胞之间的差异,结果发现一种名为 miR-371~373 的分子簇,该分子簇主要负责结肠癌患者癌症转移的调节。



研究人员发现在特殊的恶性快速增殖的癌细胞中, miR-371~373 分子簇处于失活状态,当研究人员在一系列复杂的实验中失活该分子簇时,转移性癌细胞的生长明显减缓了。研究人员希望通过深入研究来评估该项结果对于后期治疗结肠癌患者的重要性和价值。相关研究或能帮助研究人员开发有效抑制肿瘤生长的新型疗法。

Ullmann P, Rodriguez F, Schmitz M, et al. The miR-371373 Cluster Represses Colon Cancer Initiation and Metastatic Colonization by Inhibiting the TGFBR2/ID1 Signaling Axis. *Cancer Research* (2018). doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3003

Nat Biomed Eng :联合运用纳

米和 mRNA 技术解决前列腺癌治疗难题

美国哈佛医学院研究人员开发了一种新的前列腺癌治疗方法。前期研究发现抑癌因子的缺失如磷酸酶张力蛋白同系物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 和 p53 等基因会助癌细胞无限生长,但是靶向癌细胞中缺失的基因远比靶向癌细胞中高表达的基因困难,该研究团队利用纳米技术和 mRNA 的独特性质解决了该问题。

研究利用纳米技术结合 mRNA 将 PTEN mRNA 包载在聚乙二醇修饰的高分子-脂质杂化纳米颗粒中,成功恢复 PTEN 缺失的小鼠的 PTEN 的功能。这种纳米颗粒在血清中状态非常稳定,毒性低,同时可以高效将 PTEN mRNA 转染到前列腺癌细胞中。在前列腺癌小鼠模型静脉给药时,这种纳米颗粒可以显著抑制多种前列腺癌小鼠模型体内的肿瘤生长。研究还发现 PTEN 缺失的小鼠在 PTEN 功能恢复之后会抑制 PI3K-AKT 信号通路并增强癌细胞凋亡。这项研究提供了一种结合 mRNA 技术与纳米技术恢复肿瘤抑癌基因功能以治疗肿瘤的新方法。

Mohammad Al, Xu Yj, Tao W, et al. Restoration of tumour-growth suppression in vivo via systemic nanoparticle-mediated delivery of PTEN mRNA. *Nature Biomedical Engineering* (2018).

doi: 10.1038/s41551-018-0284-0

<https://www.nature.com/articles/s41551-018-0284-0>.pdf

Nature :鉴定出混合表型急性白

血病的细胞起源和特征性突变

美国圣裘德儿童研究医院的研究人员对急性混合型白血病(mixed phenotype acute leukemia, MPAL)采用下一代测序技术,包括全基因组测序、全外显子组测序和RNA测序对来自儿童MPAL患者的115种白血病样品进行了分析,研究结果鉴定出两种常见的MPAL亚型:T/M(T/myeloid)MPAL和B/M(B/myeloid)MPAL的细胞起源以及与两种MPAL亚型相关的突变。研究报道了一些MPAL患者可能从现有靶向疗法---包括靶向酪氨酸激酶FLT3的抑制剂中获益的证据。

研究还证实这些突变存在于发育上未成熟的血细胞,包括产生所有其他血细胞类型的造血干细胞中。这一发现有助于解释MPAL的一种无法解释的特征,即为何MPAL白血病细胞具有骨髓细胞和淋巴细胞的特征。这项新的研究还鉴定出T/M MPAL亚型和B/M MPAL亚型在基因WT1和ZNF384中发生特征性的突变,并进一步证实了T/M MPAL亚型和B/M MPAL亚型在遗传上是不同的。这项研究从癌症遗传学的角度上增加了新的证据来支持血液系统发育的模型,为未来白血病的治疗提供了新思路。

Alexander TB, Gu Z, Iacobucci I et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature*, Published Online: 12 September 2018.

doi:10.1038/s41586-018-0436-0

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0436-0.pdf>

Nat Commun :新方法可降低

癌症药物的负面效应

来自哥本哈根大学的研究者们开发了一种新的蛋白质修饰方法:“His 标签乙酰化”。该方法可以在蛋白质中添加有毒分子,这些蛋白质可以攻击患有癌症患者身体中的病细胞而不会攻击健康的细胞。这种新的修饰方法可以精确地瞄准这些错综复杂的结构,并根据具体情况进行修改减少药物的副作用。

另外,His 标签酰化可以准确地靶向这些复杂的纱线状蛋白质结构,这也使得生产具有全新特性的药物成为可能。研究人员可以将荧光分子附着到蛋白质上,使得显微镜可用于跟踪蛋白质通过细胞的路径。由于这些蛋白质的主要功能是将抗癌分子运送到病细胞周围,因此在整个身体中仔细遵循它们的路径非常重要。该研究为今后癌症药物的开发研究提供了安全有效的途径。

Martos-Maldonado MC, Hjuler CT, Sørensen KK, et al. Selective N-terminal acylation of peptides and proteins with a Gly-His tag sequence. *Nat Commun*. 2018, 17;9(1):3307.

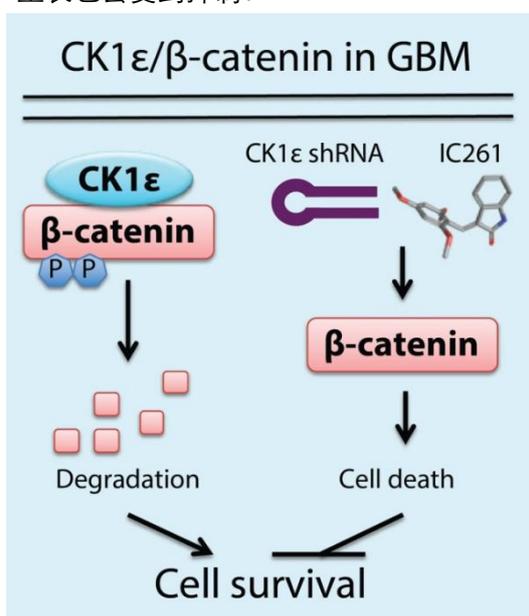
doi:10.1038/s41467-018-05695-3.<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05695-3.pdf>

Sci Rep :发现可控制脑胶质瘤

的抗癌新靶标

来自美国弗吉尼亚理工大学等多个研究机构的研究人员发现一个涉及人体生物节律的基因可能是致命的脑胶质瘤的潜在治疗靶标之一。

研究团队从二十个可疑基因中找出了这个基因,并且发现抑制这个基因也许可以抑制肿瘤干细胞自我更新并分化成为胶质瘤细胞的能力。研究人员已发现在手术、放疗和化疗后就算只有几百个胶质瘤干细胞还存活,这种癌症就会再复发。但是在小鼠模型的实验中,研究人员发现酪蛋白激酶1家族中的一个成员产生的酶被抑制后,胶质瘤干细胞的增殖就会停止,小鼠身上的肿瘤生长也会受到抑制。



进一步研究证明这个酶负责调节胶质瘤干细胞自我更新的速度,而不是单纯控制分化。研究结论指出抑制这个基因可以有效杀死胶质瘤干细胞。研究团队将在未来评估两种商用的抑制酪蛋白激酶1的药物,发现其中之一将有助于其成为脑胶质瘤干细胞抑制剂。

Varghese RT, Young S, Pham L, et al. Casein Kinase 1 Epsilon Regulates Glioblastoma Cell Survival. *Sci Rep.* 2018, 8(1):13621
doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31864-x>

Nat Commun : 阻断肝脏中特殊 RNA 沉默蛋白的功能有望抑制肥胖和糖尿病发生

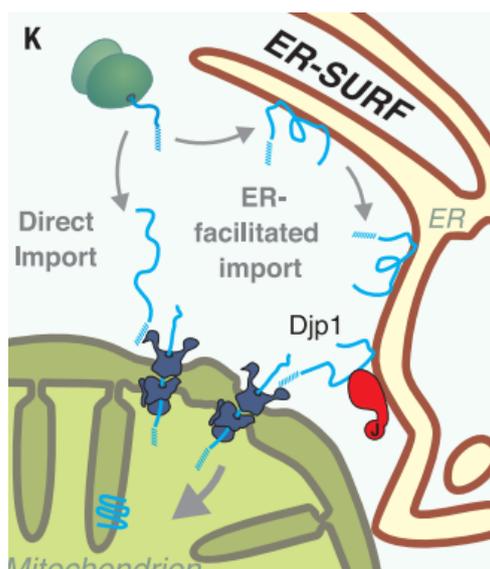
美国多家机构的科学家们发现阻断小鼠肝脏中 RNA 沉默蛋白就能够防止小鼠患上肥胖和糖尿病。研究通过遗传工程化剔除了小鼠肝脏中名为“Ago2”(Argonaute 2)的蛋白质, Ago2 能够控制细胞中 RNA 的沉默机制,从而影响机体的能量代谢。当 Ago2 对肝脏中的 RNA 沉默后,其就会减缓小鼠机体的代谢以及肝脏对高脂肪饮食的处理能力。当剔除了小鼠肝脏中的 Ago2 后并不会给小鼠带来毒性作用,但却稳定小鼠机体的能量代谢,这就能够有效帮助抑制机体肥胖,并且有效预防小鼠患上糖尿病和脂肪肝等疾病。另外,当研究人员对肝脏中基因表达水平和其分子靶点进行一系列筛查和分析后,他们鉴别出了 Ago2 蛋白,通过剔除对肝脏代谢非常关键的特定蛋白质后,研究者分析了野生型小鼠和遗传修饰小鼠进行高脂肪饮食所产生的变化。Ago2 在连接肝脏中蛋白质翻译节点、能量产生和消耗节点以及 AMPK 活性中发挥关键作用,而这些事件出现干扰或被破坏或许是肥胖及其相关疾病发生的一个共同的特征。

Zhang C, Seo J, Murakami K, et al. Hepatic Ago2 mediated RNA silencing controls energy metabolism linked to AMPK activation and obesity-associated pathophysiology. *Nat Commun.* 2018,9(1):3658.
doi:10.1038/s41467-018-05870-6.
<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05870-6.pdf>

Science : 发现一种新的细胞内

蛋白运送途径

来自德国、以色列和瑞士等的研究人员发现新合成的蛋白到达细胞中各自靶区室的一种新机制,该机制旨在运送到线粒体中的蛋白并不会被直接运送到线粒体中,而是先被引导到内质网的表面上。蛋白聚集可能是导致阿尔茨海默病和帕金森病等人类疾病的关键问题。研究观察到线粒体蛋白最初被靶向引导到内质网的表面上。研究人员把新的输入途径被称作“ER-SURF”。



研究通过遗传筛选鉴定出在细胞内蛋白转运中起着重要作用的新组分,并发现内质网相关蛋白在运送蛋白到线粒体表面上起着至关重要的作用。新合成的蛋白质通常易于错误折叠和聚集。它们被结合到内质网表面上并被储存在那里,直到它们被传递到线粒体上。因此,ER-SURF将蛋白维持在一种保持运送能力的构象中,并阻止它们聚

集。这样的蛋白聚集物对细胞是有害的,并被认为是许多疾病发展的基础。研究团队将试图揭示 ER-SURF 机制在人类疾病中的相关性,特别是阿尔茨海默病或帕金森病等神经退行性疾病是由堆积的蛋白聚集物引起的,如果能够更好地理解导致这些聚集物形成的机制,那么未来能够鉴定出治疗和治愈这些疾病的新策略。

Katja G. Hansen, Naama Aviram, Janina Laborenz, et al. An ER surface retrieval pathway safeguards the import of mitochondrial membrane proteins in yeast. *Science*. 2018,361(6407):1118-1122.

doi:10.1126/science.aar8174.doi:10.1126/science.aar8174.<http://science.sciencemag.org/content/361/6407/1118/tab-pdf>

Nature :体内 CRISPR/Cas9 精

准基因组编辑或成为可能

使用 CRISPR/Cas9 基因编辑的一个障碍是 Cas9 核酸酶可能会在错误的位点上切割 DNA,而最近美国和英国的研究人员描述了一种在整个基因组中预测脱靶的新策略,并且在小鼠模型中证实经过精心设计的向导 RNA 链不会产生任何可检测到的切割错误。

在这项新的研究中,研究者将小鼠基因组切割为大约长 300 个碱基对的片段,随后给这些片段连接上一系列让 DNA 环化的接头,引入 Cas9 和向导 RNA 的复合物,这种复合物在某些位点上切割环状 DNA,从而让它线性化。另一批核酸酶会降解剩余的

未被切割的环状 DNA。通过这种方式，研究人员能够对线性化的 DNA 进行测序，以便观察 Cas9 切割的位点并预测 gRNA 是否会导致体内脱靶效应。

研究人员还在体内实验中检查了小鼠基因组中的通过计算预测可能是脱靶位点的位点，这项研究将鼓励进一步开发相关的体内基因编辑技术。并且，该研究还为人们如何在整个有机体或体内环境中观察这些潜在的脱靶位点提供了重要的蓝图。

Akcakaya P, Bobbin ML, Guo JA, et al. In vivo CRISPR editing with no detectable genome-wide off-target mutations. *Nature*. 2018 Sep 12.

doi: 10.1038/s41586-018-0500-9.

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0500-9.pdf>

药物研发

Shire 新药获批 欧洲首个血管性

血友病重组 VWF 药物

制药公司 Shire 宣布，欧盟委员会 (EC) 已批准 Veyvondi (vonico g alfa) 用于 18 岁及以上血管性血友病成人患者，在单用去氨加压素治疗大出血无效或不适用时，用于治疗出血事件以及治疗/预防外科出血。该药物是一种重组血管性血友病因子 (rVWF)，此次获批也使其成为欧洲首个也

是唯一一个治疗 VWD 的 rVWF 药物，该药专门解决 VWF 的原发性缺陷或功能障碍，同时可使机体恢复或维持足够的因子 VIII (FVIII) 血浆水平。

FDA 批准阿斯利康免疫毒素

Lumoxiti 治疗毛细胞白血病

美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准 Lumoxiti 用于既往已接受过至少 2 种系统疗法 (包括嘌呤核苷类似物) 治疗失败的复发性或难治性毛细胞白血病 (hairy cell leukemia ,HCL) 成人患者的治疗。

Lumoxiti 是一种抗 CD-22 重组免疫毒素，该药是治疗 HCL 的一种首创级别的创新药物，之前已被 FDA 授予优先审查资格。此次批准，使 Lumoxiti 成为过去 20 多年来获批治疗 HCL 的首个新药，标志着 HCL 临床治疗一个重大里程碑。

罗氏抗炎药 Actemra 皮下注射

剂型获美国 FDA 批准

瑞士制药巨头罗氏 (Roche) 近日宣布，美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准皮下注射剂型 Actemra (欧洲市场名为 RoActemra, tocilizumab, 托珠单抗)，用于 2 岁及以上活动性全身型幼年特发性关节炎患者的治疗。Actemra 可作为单药治疗或与甲氨蝶呤联合治疗。

Keytruda+培美曲赛+铂类化

疗组合方案获欧盟批准一线治疗

非鳞肺癌

欧盟委员会已批准批准 PD-1 肿瘤免疫疗法 Keytruda (pembrolizumab, 帕博利珠单抗) 联合 Alimta (中文品牌名: 力比泰, 通用名: 培美曲塞) 及铂类化疗 (顺铂或卡铂), 一线治疗无 EGFR 或 ALK 阳性突变的转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。此次批准, 使 Keytruda+培美曲赛+含铂化疗方案成为欧洲首个获准一线治疗转移性非鳞状 NSCLC 的化疗+PD-1 免疫疗法组合方案。

临床指南

2018 ISPAD 临床实践指南: 儿

童青少年单基因糖尿病的诊断和

管理

2018年9月, 国际儿童青少年糖尿病协会(ISPAD)发布了儿童青少年单基因糖尿病的诊断和管理指南, 单基因糖尿病是由单个基因中的一个或多个缺陷引起, 该病可能以家族遗传性为主。指南主要针对儿童青少年单基因糖尿病诊断和管理提出指导建议。

ISPAD 2018 Consensus Guidelines:

The diagnosis and management of monogenic diabet

es in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Sep 17. doi: 10.1111/pedi.12772.

2018 ISPAD 临床实践指南: 儿

童青少年糖尿病的定义, 流行病

学和分类

今年9月 ISPAD 发布了儿童青少年所有类型糖尿病的诊断标准, 目前主要基于实验室监测血糖水平以及存在或不存在的症状, 该指南主要内容涉及了最新的关于童青少年糖尿病的定义, 流行病学和分类标准。

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Sep 17. doi: 10.1111/pedi.12773.

2018 ATS 临床实践指南: 体重

管理在治疗成人阻塞性睡眠呼吸

暂停中的作用

2018年9月, 美国胸科学会(ATS)发布了关于体重管理在治疗成人阻塞性睡眠呼吸暂停中的作用临床指南, 超重/肥胖是常见的可逆性的阻塞性睡眠呼吸暂停的危险因素, 指南主要目的是针对超重/肥胖患者体重管理提出指导建议。

The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *JAMA*. 2017, 317(4):407-414.