

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第22期
(总第85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

Devel Cell: 解析脂肪储存相关蛋白的结构	2
Science: 发现第三种目前最为有效的细菌抗生素耐药性获得途径——侧向转导	2
JCI: 特殊免疫细胞有望成为治疗三阴性乳腺癌的潜在靶点	3
Cell Rep: 增加体内的 β -羟基丁酸水平有望降低高血压	3
Nature: 不对称的氨基酸 α -芳基化修饰是开发新药物的起点	4
Cancer Res: 癌症干细胞或会以特殊方式来利用正常基因“作恶”	4
Science: 解析唐氏综合征对大脑的影响	5
Cell: 阐明嗜碱性粒细胞在肺脏发育中发挥关键作用	5

药物研发

FDA 批准 Talzena 治疗 gBRCAm HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌	6
Lynparza 获美国 FDA 授予治疗胰腺癌的孤儿药地位	6
FDA 授予 STRO-001 治疗多发性骨髓瘤的孤儿药资格	6
FDA 批准拜耳利伐沙班用于冠状动脉疾病或外周动脉疾病患者	6

临床指南

2018 欧洲共识: 肌少症的定义和诊断	6
2018 ASTRO 指南: 局限性前列腺癌大分割放射治疗	6
2018 KAAAC 循证临床实践指南: 成人和儿童慢性咳嗽的管理	7
2018 ISUOG 实践指南: 先兆子痫的超声筛查和随访	7
NCCN 临床实践指南: 宫颈癌 (2019.V2)	7
2018EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO 指南: 荨麻疹的定义, 分类, 诊断和管理	7

(周刊, 内部参考)

责任编辑: 上海交通大学医学院图书馆

本期编辑: 刘新义 审核: 吴慧

本期出版日期: 2018 年 10 月 19 日

021-63846590-778045

前沿进展

Devel Cell : 解析脂肪储存相关

蛋白的结构有望帮助开发抵御肥

胖和糖尿病的新型疗法

新南威尔士大学等机构的研究人员通过研究揭开了一种特殊蛋白的结构,该蛋白能够帮助调节细胞中脂质的形成,以及动物(包括人类)机体中脂肪组织的形成,相关研究或有望帮助科学家们开发抵御肥胖和糖尿病的新型策略。

研究人员利用电子显微镜检测了膜蛋白 seipin 的结构, seipin 是哺乳动物细胞中内质网所不可或缺的关键蛋白,研究人员认为膜蛋白 seipin 能与脂质直接相互作用;但后期还需要进行深入研究来确定是否膜蛋白 seipin 能被用来解决人群肥胖和糖尿病的流行。

这项研究中,研究者清楚解析了 seipin 蛋白的结构,它看起来像一种脂质结合蛋白,这种结构类似于一种已知的蛋白质,其能够自细胞中结合并且转移特殊类型的磷脂分子。Seipin 是脂肪形成所需要的,如果机体中没有 seipin 蛋白,就不会有任何脂肪组织,这样的话,有毒的脂质就会扩散到细胞和机体周围引发损伤。研究人员希望能够深入理解这种蛋白质的结构来帮助开发抵御糖尿病和肥胖的新疗法。

Renhong Yan, Hongwu Qian, Ivan Lukmantara, et al. Human SEIPIN Binds Anionic Phospholipids, Developmental Cell (2018). DOI:10.1016/j.devcel.2018.09.010

Science : 发现第三种目前最为

有效的细菌抗生素耐药性获得途

径——侧向转导

新加坡国立大学、苏格兰格拉斯哥大学、苏格兰爱丁堡大学和西班牙埃雷拉红衣主教大学的研究人员发现了噬菌体第三种遗传转导模式,这种称为侧向转导(lateral transduction,也称横向转导)的新模式似乎是迄今发现的最有效的转导手段,能够在极高的频率下将大片段细菌染色体(长几十万个碱基)在细菌之间转移。

研究者发现,当噬菌体在它们的生命周期后期延迟切除时,侧向转导就会发生。在这种情形下,噬菌体启动 DNA 复制,同时它们仍然是宿主基因组的一部分,这会导致多个整合在宿主基因组中的噬菌体基因组出现。随后 DNA 包装能够在一些噬菌体基因组上启动,从而导致细菌染色体 DNA 包装和转移到其他细菌,而其他的噬菌体基因组从宿主基因组中切除下来并导致正常的噬菌体成熟。

发现这种高效的基因转移模式可能有助于解释细菌的快速进化,比如多药耐药菌株的产生。

John Chen^{1,*}, Nuria Quiles-Puchalt^{2,*}, Yin Ning Chiang et al. Genome hypermobility by lateral transduction. Science, 12 October 2018, 362(6411):207-212, doi:10.1126/science.aat5867. Alan R. Davidson. A common trick for transferring bacterial DNA. Science, 12 October 2018, 362(6411):152-153, doi:10.1126/science.aav1723.

JCI :特殊免疫细胞有望成为治疗

三阴性乳腺癌的潜在靶点

宾夕法尼亚大学的科学家们在肿瘤细胞中鉴别出了一种名为 deltaNp63 的特殊蛋白, 该蛋白能指挥 MDSCs 进入到肿瘤以及转移性位点中, 从而就会进一步促进肿瘤生长和转移, 阻断蛋白 deltaNp63 或 MDSCs 就能降低三阴性乳腺癌小鼠模型机体中肿瘤的生长和转移。

研究者利用多种小鼠模型和组织移植物进行研究来观察操控 deltaNp63 的水平是否会影响癌症的行为, 结果发现, 较低水平的 deltaNp63 与癌细胞转移到远端组织的水平降低有关; 此外, 通过敲低 deltaNp63 的水平也能够让肿瘤恶性程度降低, 还会减少进入到肿瘤组织中的 MDSCs 的数量。如今研究人员证实了 deltaNp63 蛋白和 MDSCs 之间的关联, 结果表明, 通过阻断被 deltaNp63 所激活的 CXCL2 和 CCL22 两个信号分子, 就能够抑制癌症的转移及与肿瘤生长相关的血管生长过程, 同时增加这些信号分子的水平就能够促进 MDSCs 增强促肿瘤生长因子的分泌。

本文的研究结果或对于三阴性乳腺癌患者的治疗产生重大影响, 不仅 deltaNp63 能被用作生物标志物帮助开发个体化癌症疗法, 通过对其进行靶向作用或许还能够提供除了化疗和放疗之外的三阴性乳腺癌附加疗法。

Sushil Kumar, David W. Wilkes, Nina Samuel, et al. Δ Np63-driven recruitment of myeloid-derived suppressor cells promotes metastasis in triple-negative breast cancer, *Journal of Clinical Investigation* (2018). DOI: 10.1172/JCI99673

Cell Rep : 增加体内 β -羟基丁酸

水平有望降低高血压

美国托莱多大学的科学家们证实通过增加身体中的 β -羟基丁酸产生, 在不降低盐摄入量也不增加运动的情形下调节高血压是有可能的。

研究者发现高盐摄入降低了循环 β -羟基丁酸水平。当让 β -羟基丁酸水平恢复正常时, 正常的血压也得以恢复。研究者有机会在不运动的情况下控制盐敏感性高血压 (salt-sensitive hypertension)。研究人员给实验室大鼠摄入一种称为 1,3-丁二醇 (1,3-butanediol) 的化学物。当这种化学物到达肝脏中时, 酶将它转化为 β -羟基丁酸。随后, β -羟基丁酸从肝脏进入肾脏中, 在那里, 经证实它降低经常与高血压相关的炎症, 从而在这个过程中显著降低血压。这意味着它通过修复肾脏间接地降低血压。它可能也影响很多其他的器官。如今, 科学家们正在研究心脏、血管、大脑和其他的器官系统。

这项研究表明这种主要在肝脏中产生的分子进入肾脏中, 修复肾脏损伤, 从而控制血压。对科学家们而言, 通过控制肝脏功能来调节血压是一个新的概念。不过, 还需开展进一步的研究来确定需要多少 1,3-丁二醇来调节血压, 以及它是否会对其他的器官造成潜在的损伤。

Saroj Chakraborty, Sarah Galla, Xi Cheng et al. Salt-Responsive Metabolite, β -Hydroxybutyrate, Attenuates Hypertension. *Cell Reports*, 16 October 2018, 25(3):677-689, doi:10.1016/j.celrep.2018.09.058.

Nature : 不对称的氨基酸 α -芳

基化修饰是开发新药物的起点

英国布里斯托大学化学学院的研究人员如今开发出一种新的修饰氨基酸的方法: 将一个碳原子环连接到氨基酸分子的正中心。引入这种碳原子环的不同寻常的化学反应在此之前具有有限的应用, 但是这项新的研究表明引入这种新的分子结构特征能够与一系列比之前更加广泛的化学结构兼容。

这种化学反应涉及将这个碳原子环从氨基酸的氮原子迁移到它的碳原子上, 这是因为氨基酸以两种镜像形式存在, 重要的是它在反应产物中保留着对起始镜像结构的记忆。此外, 这种化学反应也很容易大规模进行, 这使得合成新的药物分子具有潜在的价值。该研究让科学家们能够将科学好奇心转化为一种真正实用的构建新型化学构成单元的新方法。它将为科学家们提供一套全新的经过修饰的氨基酸分子, 用于产生新的药物或经过修饰的蛋白, 从而能够加快对天然的生化系统或疾病治疗的理解。

Daniel J. Leonard, John W. Ward & Jonathan Clayden. Asymmetric α -arylation of amino acids. *Nature*, 4 October 2018, 562(7725):165-166, doi:10.1038/s41586-018-0553-9.

Cancer Res :癌症干细胞或会以

特殊方式来利用正常基因“作恶”

科罗拉多大学癌症中心的科学家们发现, 被 MHC 1 类分子和高水平 CDK1 标记的一类癌细胞表现地极不寻常, 实际上高水平的 MHC 1 类分子和 CDK1 常常是某些疾

病发生的关键, 比如黑色素瘤、胰腺癌和结肠癌等, 事实上, 这些细胞可能是科学家们长期以来寻找的癌症干细胞, 一旦癌症患者治疗结束, 这些细胞就会对化疗产生耐受, 并且重新播下癌症的种子。

研究者对 MHC1 类分子进行研究, 这种分子位于人类细胞表面, 其功能类似于挥舞旗帜的手, 当该分子挥舞旗帜(实际上会展现少量蛋白质)时, 免疫细胞就会将这种细胞视为异物并且对其进行攻击, 基于这一原因, 很多癌细胞都会降调 MHC 来成功躲避宿主机体的免疫系统。研究者发现, 能够开启新生肿瘤形成的一类癌细胞并不会降调 MHC1 类分子。

Sox2 是一种能帮助胚胎干细胞和神经干细胞维持其干性的特殊转录因子, 同时其还是癌症干细胞的标志物, 与 25 种不同形式的疾病发生有关。本研究发现, CDK1 能够直接与 Sox2 相互作用来维持癌细胞的特性, 如果 CDK1 能够通过相互作用来控制 Sox2 的功能, 这样研究人员或许就能通过靶向作用 CDK1 或干预 CDK1- Sox2 相互作用的方式来抑制 Sox2 的功能。

MHC1 类分子、CDK1 和 Sox2 的特性在黑色素瘤、结肠癌和胰腺癌中都非常常见, 由此提示, 多种类型癌症中的癌症干细胞或许拥有共同的特性。下一步研究人员希望通过更为深入的研究来阐明通过 CDK1 介导的 Sox2 的调节机制, 也希望能够发现新的靶点来有效阻断 Sox2 的活性。

Dinoop Ravindran Menon, Yuchun Luo, John J. Arcaroli, et al. CDK1 interacts with Sox2 and promotes tumor initiation in human melanoma, *Cancer Research* (2018). DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0330

Science : 解析唐氏综合征对大

脑的影响

帝国理工学院与剑桥大学的研究人员通过将人类脑细胞移植到小鼠大脑,首次观察到了脑细胞是如何生长和相互连接的。这一方法或可用于未来一系列大脑状况,包括精神分裂症、痴呆及孤独症的研究。

研究人员通过使用由两名唐氏综合征患者捐献的细胞构建出唐氏综合征模型。研究者通过反向工程 (Reverse Engineering, RE) 皮肤细胞创造了人类脑细胞。这个过程包括从患有唐氏综合征的志愿者身上提取一些皮肤细胞,然后在实验室中对它们进行重编程而产生诱导性多能干细胞 (iPS 细胞),接着利用 iPS 细胞产生脑细胞。他们对这些脑细胞进行改造,以便能够监控它们的活动。随后研究人员将这些人类神经元植入活小鼠的大脑,并随着时间的推移监测它们的发育和功能。研究者发现人类脑细胞开始茁壮成长,且很快就能共同交流和工作。该结果表明唐氏综合征中协调活动减少和连接稳定性增强可能与认知功能有关。

目前尚不清楚移植的人类脑细胞在多大程度上类似于人脑中相应细胞的组织和复杂性,需要通过进一步的实验对此进行研究。科学家们希望改进这项技术,未来或可利用这种方法来研究其他神经系统疾病。

In vivo modeling of human neuron dynamics and Down syndrome. Science. 2018 Oct 11. pii: eaau1810. doi: 10.1126/science.aau1810. [Epub ahead of print]

Cell : 阐明嗜碱性粒细胞在肺脏

发育中发挥关键作用

维也纳医科大学等机构的科学家们通过利用先进的单细胞测序技术,发现在过敏反应过程中被熟知的免疫细胞—嗜碱性粒细胞 (basophils) 或许在肺部的巨噬细胞发育过程中扮演关键角色,相关研究结果或能帮助研究人员开发抵御肺部疾病的新型临床策略。

研究人员采用高通量单细胞 RNA 测序、功能分析和尖端的显微技术相结合的方法,深入理解了肺脏免疫系统的发育机制,同时研究者绘制了首张肺脏发育期间细胞类型及其内部细胞谱系互联的全面图谱。研究者指出,嗜碱性粒细胞是肺脏中负责过敏反应的特殊免疫细胞,其在肺脏中能够发育成为特殊的细胞亚型,并产生关键的生长因子和细胞因子,这些细胞与研究者之前描述的血液中循环的嗜碱性粒细胞并不相同,此前研究人员并不清楚这种细胞在机体器官发育和动态平衡 (尤其是肺部) 中所扮演的关键角色。

研究者表示,嗜碱性粒细胞的特殊信号及其对巨噬细胞的影响或许就提示其在肺部疾病发生过程中扮演着关键角色,这对于后期研究人员开发新型疗法来治疗多种肺部疾病至关重要。

Merav Cohen, Amir Giladi, Anna-Dorothea Gorki, et al. Lung Single-Cell Signaling Interaction Map Reveals Basophil Role in Macrophage Imprinting, Cell (2018). DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.009

药物研发

FDA 批准 Talzenna 治疗

gBRCAm HER2 阴性局部晚期

或转移性乳腺癌

美国 FDA 批准靶向抗癌药 Talzenna (talazoparib), 用于存在有害或疑似有害的生殖系 BRCA 突变 (gBRCAm)、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌 (MBC) 患者的治疗。用药方面, Talzenna 的推荐剂量为每日口服一次 1mg, 与食物或不与食物同服。此次获准, 使 Talzenna 成为美国 FDA 批准的第 4 款 PARP 抑制剂。

Lynparza 获美国 FDA 授予治疗

胰腺癌的孤儿药地位

美国 FDA 已授予 Lynparza (中文品牌名: 利普卓, 通用名: olaparib, 奥拉帕利) 治疗胰腺癌的孤儿药资格 (ODD)。此次 ODD 也是 Lynparza 获 FDA 授予的第 4 个 ODD。

美国 FDA 授予 STRO-001 治疗

多发性骨髓瘤的孤儿药资格

美国 FDA 授予新一代精准工程化 CD74 靶向性抗体药物偶联物 (ADC) STRO-001 治疗多发性骨髓瘤 (MM) 的孤儿药地位。STRO-001 是一种潜在的首创抗体药物偶联物 (ADC), 靶向 CD47。这是一种在 B 细胞恶性肿瘤 (如 MM) 中高度表达

的蛋白。STRO-001 旨在直接靶向癌细胞并递送细胞毒性制剂, 目前该药正处于 I 期临床开发, 用于骨髓瘤和 B 细胞淋巴瘤的治疗。

FDA 批准拜耳利伐沙班用于冠

状动脉疾病或外周动脉疾病患者

FDA 批准拜耳利伐沙班 2.5 mg 一天两次联合低剂量阿司匹林一天一次用于冠状动脉疾病或者症状性外周动脉疾病患者, 以降低主要心血管事件 (卒中、心血管死亡和心肌梗死) 发生风险。

临床指南

2018 欧洲共识: 肌少症的定义

和诊断

2018 年 10 月, 欧洲老年肌少症工作组 (EWGSOP) 更新发布了肌少症的定义和诊断共识, 主要目的是提高对肌少症的及其风险的认识。

Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2018 Oct 12. doi: 10.1093/ageing/afy169. [Epub ahead of print]

2018 ASTRO 指南: 局限性前列

腺癌大分割放射治疗

2018 年 10 月, 美国放射治疗及肿瘤学会 (ASTRO) 发布了局限性前列腺癌大分割放射治疗指南, 主要目的是针对适度的大分割 (240-340 cGy 每部分) 超大分割 (500 cGy 或更多每部分) 放疗治疗局限性前列

腺癌提供指导建议。

Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2018 Oct 11. pii: S1879-8500(18)30247-9. doi: 10.1016/j.prro.2018.08.002. [Epub ahead of print]

2018 KAAAC 循证临床实践指南

南：成人和儿童慢性咳嗽的管理

2018 年 10 月，韩国变应性反应与临床免疫学会(KAAACI)发布了成人和儿童慢性咳嗽的管理指南，咳嗽临床常见，位于调节咳嗽反射的感觉神经末梢的共病，包括鼻炎，鼻窦炎，哮喘，嗜酸粒细胞性支气管炎以及胃食管反流病。慢性咳嗽常常是非特异性的，在初始评估中会伴有不易识别的病因。本文主要针对成人和儿童慢性咳嗽的管理提出指导建议。

KAAACI Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Chronic Cough in Adults and Children in Korea[J]. Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Nov;10(6):591-613. doi: 10.4168/aair.2018.10.6.591.

2018 ISUOG 实践指南：先兆子

痫的超声筛查和随访

2018 年 10 月，国际妇产科超声学会 (ISUOG)发布了先兆子痫的超声筛查和随访指南，妊娠期高血压病影响了 10%的妊娠女性，本文主要针对先兆子痫的超声筛查和随访提供指导建议，内容涉及相关术语，子痫前期的超声筛查，联合筛查策略，孕产妇血流动力学评估，筛查后管理，多胎妊娠等。ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in

screening for and follow-up of pre-eclampsia.Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Oct 15. doi: 10.1002/uog.20105. [Epub ahead of print]

NCCN 临床实践指南：宫颈癌

(2019.V2)

2018 年 10 月，美国国家综合癌症网络 (NCCN)发布了宫颈癌指南 2019 年第 2 版，指南主要内容包括：指南更新摘要、宫颈癌临床分期、子宫切除术后偶发侵袭性肿瘤、监测、局部/区域性复发、远处转移、影像学检查原则、评估和手术分期原则、宫颈癌放疗原则、淋巴结阴性，边缘阴性患者根治性子官切除术后外部盆腔放疗标准、复发或转移性宫颈癌的化疗方案、分期等。

2018EAACI/GA²LEN/EDF/W

AO 指南：荨麻疹的定义、分类，

诊断和管理

2018 年 7 月，欧洲变应性反应与临床免疫学会(EAACI)联合全球变态反应和哮喘欧洲协作组(GA²LEN)、欧洲皮肤病学论坛(EDF)、世界过敏组织(WAO)更新了荨麻疹的定义，分类，诊断和管理指南，该指南前一版于 2013 年发布。新版指南主要针对常常类型的荨麻疹的诊治和治疗方法 wig 指导意见。

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397