

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第31期
(总第94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: 揭示大脑紊乱的基因机制.....	2
Nature: 鉴定出动脉粥样硬化和炎症性疾病的新药物靶标	3
Nature: 一个新鉴定出的 Th17 细胞亚群或是抵抗慢性炎症性疾病的关键	4
Cell Metab: 利用代谢活性抑制剂有望治疗 HIV 感染.....	5
Nature: 新抗原靶向疫苗有望治疗胶质母细胞瘤.....	5
PNAS: 单糖竟是肠道菌群紊乱真凶之一	6
JMC: 找到肿瘤药物新靶点	6

药物研发

奥拉帕利获 FDA 批准用于 BRCA 突变晚期卵巢癌的一线维持治疗	7
赛诺菲全球首个登革热疫苗 Dengvaxia 获欧盟批准.....	7
诺华首个一线治疗绝经前中后的 CDK4/6 抑制剂 Kisqali 获欧盟批准.....	7
首创肾性贫血新药, 阿斯利康 roxadustat 2 个 III 期临床获得成功	8
拜耳子宫内膜异位症新药 Visanne 获中国批准	8
Eiger 首创法丁型肝炎新药尼基转移酶抑制剂 lonafarnib 获欧盟优先药物资格	8

临床指南

2018 CUA 指南: 围术期血栓预防和抗凝治疗	9
NCCN 临床实践指南: 软组织肉瘤 (2019.V1)	9
NCCN 临床实践指南: 肝胆肿瘤 (2019.V1)	9
脊髓损伤水疗康复中国专家共识.....	9

(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 12 月 21 日

021-63846590-778045

前沿进展

Science : 揭示大脑紊乱的基因

机制

美国北卡罗莱纳大学医学院的研究人员开发了一种前所未有的复杂模型，将 DNA 和基因活动的变化与脑部疾病的风险联系起来。

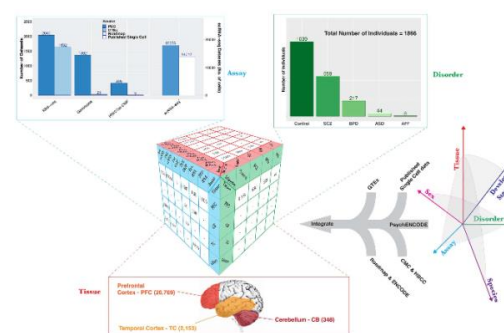
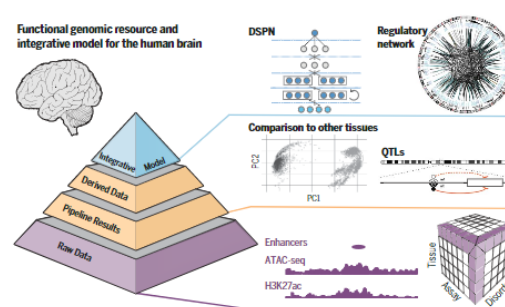
对于精神疾病和许多其他常见的脑部疾病，传统的基因组学研究不太有用。为了追求更复杂的方法，几年前一组基因组学研究人员成立了 PsychENCODE 联盟，开始汇集基因组学研究和其他公开研究的数据，以开发工具来寻找不同类型数据之间的关系。新资源包括针对患有精神分裂症，双相情感障碍和自闭症谱系障碍的个体的不同种类的基因组学数据。基因组学数据的类型包括 DNA 序列，来自特定种类脑细胞的基因表达数据，称为“增强子”的 DNA 区域图，其促进基因表达，以及已知影响基因活性的基因组的其他特征。

研究人员从自己的“染色体构象”研究获得了贡献数据。这指的是细胞核中环状 DNA 的三维组织，特别是不同环接近足以影响彼此基因表达的点。赢得了开发了一个复杂的模型，如何通过染色体构象和其他基因组因子调节脑细胞中的基因表达。该团队使用基因调控网络模型评估了先前基因组学研究发现的 142 个精神分裂症风险基因座。这些风险基因座不含基因，但怀疑通过某种方式影响其他基因的表达而导致精神分裂

症风险。该模型确定了 321 个基因，包括一些已知的精神分裂症风险基因，作为这些基于危险基因座的可能调控目标。乙酰胆碱受体，离子通道和其他途径的功能。科学家们还确定，精神分裂症主要是神经元疾病，而不是其他脑细胞。

为该研究开发的资源包括基于人工智能的“深度学习”模型，该模型基于基因变异和基因表达数据估计精神症状的风险。科学家将新模型与一个标准的，更简单的模型进行了比较，该模型基于个体的基因组预测精神疾病。研究团队现在正在通过整合更多类型的基因组数据并将他们的分析扩展到精神分裂症以外的其他脑部疾病来继续开发他们的模型。

Daifeng Wang et al. Comprehensive functional genomic resource and integrative model for the human brain. Science, 2018; 362 (6420): eaat8464
DOI: 10.1126/science.aat8464
<http://science.sciencemag.org/content/362/6420/eaat8464/tab-pdf>



Nature : 鉴定出动脉粥样硬化和炎症性疾病的新药物靶标

美国弗吉尼亚大学等研究机构的研究人员鉴定出 33 个 SLC 基因。这组基因发出指令,协助身体的垃圾处理器——吞噬细胞——处理死亡的细胞和垂死的细胞。

当一个吞噬细胞吞噬另一个垂死的细胞时,它的内含物基本上增加一倍,它必须控制这些过剩的物质,同时仍然维持它自身的正常状态。为此,身体必须具有一种良好的方法,持续地清除体内的细胞垃圾,同时抑制对自身的细胞碎片产生的炎症。这些 SLC 基因告诉吞噬细胞如何管理它们吞噬的死亡细胞内部的大部分物质。重要的是,它们还告诉吞噬细胞何时开始和停止吞噬,并且告诉附近的吞噬细胞处于“免疫静止状态”,而不要产生炎症反应。

通过使用动脉粥样硬化小鼠模型,研究人员确定仅干扰这 33 个基因中的一个就可导致动脉粥样硬化变得更严重。当他们在吞

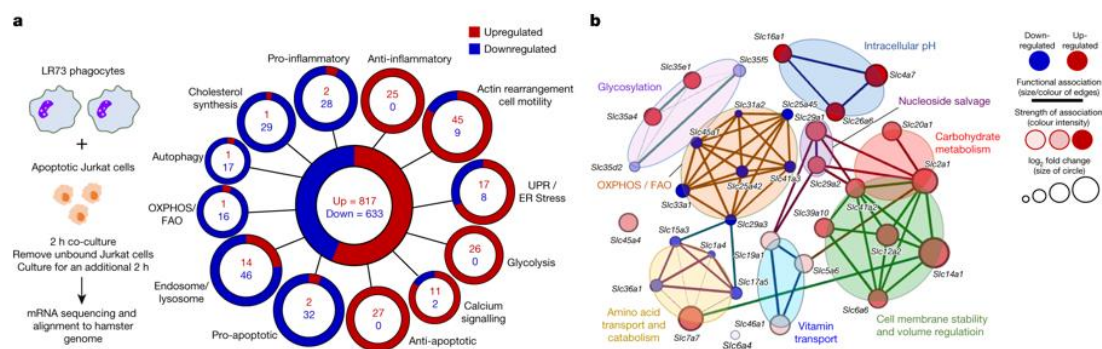
噬和清除动脉粥样硬化斑块内部的垂死细胞碎片的吞噬细胞中,破坏其中的一个基因——SLC2A1——表达时,这种斑块变得越大,而且这种斑块内的坏死区域也会扩大,从而病情总体上变得更加严重。因此,这提示着在吞噬细胞吞噬期间这些 SLC 基因的动态变化会产生显著的生理和病理后果。

研究人员注意到在这组 SLC 基因中,有很多成员是潜在的药物靶标。医生们有可能利用药物抑制 SLC 基因/蛋白,或者激活它们以便让身体更好地移除不想要的物质。

研究人员也发现一个 SLC 基因能够极大地促进吞噬,在需要清理细胞碎片时或者在接受化疗后,就可利用这一点。再者,他们还发现特定的 SLC 基因能够有助于抑制组织炎症,这可能对结肠炎等很多慢性炎症性疾病、肥胖和其他的代谢疾病产生重大的影响。

Sho Morioka et al. Efferocytosis induces a novel SLC program to promote glucose uptake and lactate release, Nature (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0735-5.

<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0735-5>



Nature :一个新鉴定出的 Th17

细胞亚群或是抵抗慢性炎症性疾病的关键

美国圣犹大儿童研究医院的研究人员鉴定出辅助性 T 细胞的一个亚群,这可能有助于人们重新认识和治疗慢性衰弱性炎症性疾病。

这项研究着重关注一类称为 Th17 的辅助性 T 细胞。Th17 细胞有助于发起抵抗真菌感染和其他威胁的免疫反应。这些细胞也能够促进多发性硬化症和类风湿性关节炎等自身免疫性疾病中的破坏性炎症。

众所周知, Th17 细胞具有功能适应性(可塑性),但是这种协助调节它们的可塑性的机制仍然是不清楚的。如今,在这项新的研究中,这些研究人员鉴定出 Th17 细胞中的一个新的亚群,它在功能和代谢上不同于与慢性炎症相关的 Th17 细胞。他们报道这两个 Th17 细胞亚群表达独特的调节不同基因活性的转录因子,并证实基因表达和细胞功能部分上是由代谢调节的。

这项新研究建立在之前的研究结果之上。他们之前的研究强调了蛋白复合物 mTORC1 和代谢活性作为 T 细胞活化和发挥功能的重要调节因子。mTORC1 通过协调细胞代谢和转录来协助调节细胞生长和代谢。

在这项新的研究中,这些研究人员使用人类多发性硬化症的小鼠模型和系统生物学工具,包括单细胞 RNA 测序和全基因组染色质可及性测定,进而证实代谢活性和

mTORC1 在调节 Th17 细胞功能中发挥着重要的作用。

研究人员发现在 Th17 细胞中,破坏它们的 mTORC1 功能或者降低代谢活性会改变基因表达,从而有利于转录因子 TCF-1 的表达。TCF-1 启动与造血干细胞相关的基因表达。造血干细胞是未成熟的细胞,能够分化为具有更多特定功能的细胞。增加 TCF-1 表达导致 Th17 细胞更加类似于干细胞(stem-like)并且保持在静止状态。

相反之下, Th17 细胞中较高的代谢活性有利于表达一种不同的转录因子——T-bet。T-bet 与干扰素 γ 水平升高有关,其中干扰素 γ 促进炎症产生,由另一种类型的称为 Th1 细胞的辅助性细胞表达。

Th17 细胞是多发性硬化症等慢性炎症性疾病的一种特征。这项新的研究发现破坏 mTORC1 或代谢活性可在实验室里阻断 Th17 细胞中的 Th1 样特征以及小鼠体内的神经炎症。

当前,这些研究人员正在开展研究以便确定这个新鉴定出的 Th 细胞亚群,即具有 TCF-1 表达和干细胞样特征的 Th17 细胞,是否通过充当可用于再供应促进炎症的 Th17 细胞的细胞库来促进炎症性疾病产生。该研究发现的干细胞样 Th17 细胞亚群可能为治疗慢性炎症性疾病开辟了新的治疗途径。

Peer W. F. Karmaus et al. Metabolic heterogeneity underlies reciprocal fates of TH17 cell stemness and plasticity, Nature (2018). DOI: 10.1038/s41586-018-0806-7.
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0806-7>

Cell Metab :利用代谢活性抑制

剂有望治疗 HIV 感染

法国巴斯德研究所的研究人员鉴定出被 HIV 病毒优先感染的 CD4+ T 细胞的特征:正是它们的代谢活性让这种病毒能够增殖。他们利用代谢活性抑制剂,成功地在体外摧毁了被 HIV 感染的细胞。

如今使用的 ART 药物治疗旨在阻止 HIV 感染,但它无法消除体内的 HIV 病毒。病毒仍然存在于 HIV 病毒库中,即 CD4+ T 淋巴细胞的免疫细胞,也是 HIV 的主要靶标。然而, HIV 病毒不会感染所有类型的 CD4+ T 细胞,在此之前,其中的原因并不为人所知。在这项新的研究中,这些研究人员已经确定了与 HIV 感染相关的不同 CD4+ T 细胞亚群的特征。

CD4+ T 细胞分化得越多,它们为了执行其功能所需产生的能量也就越多。实验表明,正是 CD4+ T 细胞的代谢活动,特别是它们的葡萄糖消耗,在 HIV 感染易感性中起着关键作用。HIV 病毒主要靶向具有高代谢活性的 CD4+ T 细胞。这一要求构成了 HIV 病毒的弱点,可能被用来处理受到 HIV 感染的 CD4+ T 细胞。通过使用已在癌症研究使用过的代谢活性抑制剂,研究人员在体外成功地阻断 HIV 感染。

研究人员已在体外观察到通过使用某些代谢活性抑制剂,这种病毒不再能够感染 CD4+ T 细胞,并且在接受 ART 药物治疗的患者的病毒库中, HIV 停止增殖。

José Carlos Valle-Casuso et al, Cellular Metabolism Is a Major Determinant of HIV-1 Reservoir Seeding in CD4+ T Cells and Offers an Opportunity to Tackle

Infection, Cell Metabolism (2018). DOI: 10.1016/j.cmet.2018.11.015.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413118307344?via%3Dihub>

Nature :新抗原靶向疫苗有望治

疗胶质母细胞瘤

在一项新的 I/Ib 期临床试验中,美国布莱根妇女医院、哈佛医学院、达纳-法伯癌症研究所和布罗德研究所的研究人员证实一种多表位的个人化新抗原疫苗接种策略对通常具有相对较低的突变负荷和免疫“冷”肿瘤微环境的胶质母细胞瘤等肿瘤是可行的。

在这项 I/Ib 期临床试验中,这些研究人员利用个人化的新抗原靶向疫苗让接受手术切除和常规放疗后新诊断为胶质母细胞瘤的患者进行免疫接种。未接受地塞米松治疗的患者产生循环多功能性的新抗原特异性的 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞反应,而且这些反应富集于一种记忆表型中,并表现出肿瘤浸润性 T 细胞数量上的增加,其中地塞米松是一种高效的皮质类固醇,经常用于治疗胶质母细胞瘤患者的脑水肿。通过使用单细胞 T 细胞受体分析,他们提供证据表明来自外周血的新抗原特异性 T 细胞能够迁移到颅内胶质母细胞瘤肿瘤中。综上所述,这种新抗原靶向疫苗有潜力有利地改变胶质母细胞瘤的免疫环境。

Derin B. Keskin et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. Nature, 2018, doi:10.1038/s41586-018-0792-9.
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0792-9>

PNAS:单糖竟是肠道菌群紊乱

真凶之一

美国耶鲁大学医学院的研究人员指出,单糖竟然另辟蹊径,它不是肠道菌群的营养源。它竟可以沉默一些重要共生菌的启动蛋白,从而抑制这些共生菌的产生。

研究人员重点分析了小鼠高单糖饮食对一种有益细菌—多形拟杆菌的影响。发现与喂食高多糖食物的小鼠相比,喂食高单糖食物的小鼠肠道菌群中多形拟杆菌的丰度低了整整两倍!也就是说,高单糖饮食严重降低了多形拟杆菌的生存能力。

多形拟杆菌定植于肠道的必要因素—BT3172 基因,其表达产物是被称为“结肠调节剂”的 roc 蛋白,可通过调节复合多糖的利用促进多形拟杆菌以饮食依赖的方式进行肠道定植,而且,roc 蛋白同时还控制了自身配体的表达。

研究人员证实,roc 蛋白对单糖的代谢无能为力,高浓度单糖可与 BT3172 基因转录的 roc mRNA 的 5'前导序列结合,引发 roc 蛋白沉默,其配体随之无迹可寻,最终导致多形拟杆菌难以在肠道顺利定植。当多形拟杆菌大量消失时,肠道菌群生态紊乱,肥胖等代谢疾病也将纷至沓来。

同时,研究人员还发现,只要让 BT3172 基因产生单糖抗性突变,即不转录出正常的 roc mRNA 的 5'前导序列,高单糖饮食对多形拟杆菌的肠道定植就无计可施,也自然不会让多糖代谢途径受损了。也就是说,单糖与 roc mRNA 的结合是多形拟杆菌定植受制的

JMC : 找到肿瘤药物新靶点

美国伊利诺伊大学的一项研究报告称,一种针对肉瘤癌细胞内受体的新化合物会缩小肿瘤并阻碍其在小鼠和猪体内传播的能力。

研究人员针对一种名为维甲酸 X 受体的蛋白质,这种蛋白质在肉瘤和其他癌细胞中含量很高,但在健康细胞中含量很低。已开发出针对 RXR 的药物类别,但其毒性很大,仅限于临床上的局部应用。他们首先通过计算筛选超过 20,000 种化合物,寻找最符合 RXR 目标的结构。他们将这个领域缩小到少数几个候选物,然后挑选出最有希望在实验室中合成的之一。但生产的这种化合物不溶于水,为了解决这个问题,该小组设计了一种纳米粒子,其中候选药物可以被包装用于在癌细胞内运输和递送。

研究人员测试了该化合物的功效和毒性,首先是在实验室的组织培养中,然后是在注射癌细胞形成肿瘤的小鼠中,然后是在已经发生皮肤肉瘤的肿瘤中。

通过实验,发现该新候选药物的效力是现有药物的三倍多。肿瘤不仅缩小,而且癌细胞不太可能繁殖,移动性降低,降低了其扩散到其他组织的能力。研究人员目前没有发现明显的毒性活动,但观察到随着时间的推移似乎消退的轻微副作用,需要进一步研究以确定副作用和有效剂量。

Mao Ye et al. Design, Synthesis, and Characterization of Globular Orphan Nuclear Receptor Regulator with Biological Activity in Soft Tissue Sarcoma. Journal of Medicinal Chemistry, 2018; 61 (23): 10739

药物研发

奥拉帕利获 FDA 批准用于

BRCA 突变晚期卵巢癌的一线维持治疗

2018 年 12 月 19 日,阿斯利康与默沙东联合宣布, FDA 已批准奥拉帕利用于存在有害或疑似有害生殖系或体细胞 BRCA 突变 (gBRCAm 或 sBRCAm) 晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者,其在接受一线铂类化疗后达到完全或部分缓解后的一线维持治疗。这些患者需要事先接受由 FDA 批准的伴随诊断检测。奥拉帕利成为首个获批用于 BRCA 突变晚期卵巢癌一线维持治疗的 PARP 抑制剂。该批准基于关键性 III 期 SOLO-1 试验的阳性结果。

赛诺菲全球首个登革热疫苗

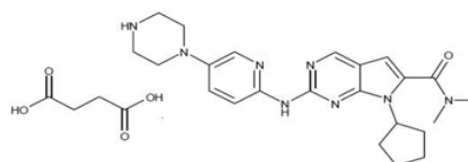
Dengvaxia 获欧盟批准

法国制药巨头赛诺菲近日宣布,该公司研制的登革热疫苗 Dengvaxia 已获欧盟委员会批准,这是一种四价减毒活疫苗,适用于有登革热感染记录并生活在登革热流行地区的 9-45 岁儿童、青少年和成人,预防由所有 4 种血清型登革热病毒所引起的登革热疾病。FDA 正在对 Dengvaxia 的生物制品许可申请 (BLA) 进行优先审查,并将在 2019 年 5 月 1 日之前做出最终审查决定。如果获批, Dengvaxia 将成为美国市场针对登革热的首个也是唯一一个医学预防工具。

诺华首个一线治疗绝经前中后的

CDK4/6 抑制剂 Kisqali 获欧盟批准

瑞士制药巨头诺华新型乳腺癌靶向药物 Kisqali (ribociclib) 近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会已批准扩大 Kisqali 适应症: (1) 联合氟维司群 (fulvestrant), 作为初始内分泌疗法用于激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HR+/HER2-) 局部晚期或转移性乳腺癌患者, 以及用于之前已接受内分泌治疗的患者; (2) 联合内分泌疗法和一种促黄体生成激素释放激素 (LHRH) 激动剂, 用于绝经前、围绝经期 HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌女性患者。



在欧盟, Kisqali 现在是唯一一种适用于联合芳香酶抑制剂治疗绝经前、围绝经、绝经后女性患者的 CDK4/6 抑制剂, 并且也适用于联合氟维司群 (fulvestrant) 作为绝经后女性患者的一线或二线治疗。

首创肾性贫血新药，阿斯利康

roxadustat 2 个 III 期临床获得

成功

英国制药巨头阿斯利康 (AstraZeneca) 近日宣布，评估新型贫血药物 roxadustat (罗沙司他) 治疗慢性肾脏病 (CKD) 患者贫血的 2 个 III 期临床研究 OLYMPUS (非透析依赖) 和 ROCKIES (透析依赖) 均达到了主要终点。

OLYMPUS 是一项随机、双盲、安慰剂对照、III 期研究，在伴贫血的 3、4、5 期 CKD 患者中开展，这些患者病情进展为中度至重度且非透析依赖。研究共入组了全球 26 个国家 2781 例患者，评估了 roxadustat 相对于安慰剂的疗效和安全性。数据显示，从第 28 周至第 52 周，与安慰剂相比，roxadustat 使血红蛋白 (Hb) 水平相对基线的平均变化实现了统计学显著和临床意义的改善，达到了研究的主要终点。

拜耳子宫内膜异位症新药

Visanne 获中国批准

德国制药巨头拜耳 (Bayer) 近日宣布，妇科新药 Visanne (dienogest) 已获中国监管部门批准用于治疗子宫内膜异位症 (EMs)。Visanne 是每日一次的口服片剂，含有 2mg 地诺孕素 (dienogest)，专门用于治疗 EMs 这种慢性妇科疾病。

Visanne 是一款新型选择性孕激素受体激动剂，能抑制卵巢机能及子宫内膜细胞的

增殖，从而减轻 EMs 伴随的疼痛并使病灶缩小、萎缩。许多国际临床研究数据显示，Visanne 能够有效缓解 EMs 疼痛、减少子宫内膜异位症病变，并具有良好的安全性和耐受性。除了中国之外，Visanne 已获全球 70 多个国家批准。

Eiger 首创法丁型肝炎新药尼基

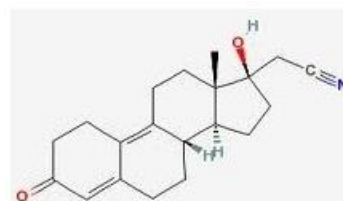
转移酶抑

制剂

lonafar

nib 获欧盟优先药物资格

Eiger 是一家后期临床阶段的生物制药公司，致力于加速开发和商业化一系列靶向性、首创性的疗法，用于罕见病和超罕见病的治疗。近日，该公司宣布，欧洲药品管理局 (EMA) 已授予 lonafarnib 治疗丁型肝炎病毒 (HDV) 感染的优先药物资格 (PRIME)。值得一提的是，本周早些时候，美国食品和药物管理局 (FDA) 也已授予 lonafarnib 治疗 HDV 感染的突破性药物资格 (BTD)。HDV 是最严重类型的人类病毒学肝炎，目前尚无获批的治疗药物。lonafarnib 是一种首创的异戊二烯化抑制剂，开发用于 HDV 感染的治疗。



临床指南

2018 CUA 指南：围术期血栓预防

防和抗凝治疗

2018 年 12 月，加拿大泌尿外科协会(CUA)发布了围术期血栓预防和抗凝治疗指南，手术患者具有深静脉血栓栓塞以及出血风险，本文的主要目的是针对围术期血栓预防以及抗凝治疗管理的相关内容提出指导建议。

Canadian Urological Association guideline on perioperative thromboprophylaxis and management of anticoagulation. Can Urol Assoc J. 2018 Dec 14. doi: 10.5489/cuaj.5828.

NCCN 临床实践指南：软组织肉瘤 (2019.V1)

2018 年 12 月，美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了软组织肉瘤指南 2019 年第 1 版，指南主要内容包括：指南更新摘要；软组织肉瘤；胃肠道间质瘤的活组织检查原则；胃肠道间质瘤的病理评估原则；胃肠道间质瘤手术治疗原则；硬纤维瘤(侵袭性纤维瘤病)；肉瘤标本病理评估的原则；肉瘤辅助诊断技术应用原则；手术治疗原则；放疗指南；软组织肉瘤的系统治疗；分期。

actice guidelines in Oncology:Soft Tissue Sarcoma (Version 1.2019)

NCCN 临床实践指南：肝胆肿瘤 (2019.V1)

2018 年 12 月，美国国家综合癌症网络(NCCN)发布了肝胆肿瘤指南 2019 年第 1 版，指南主要内容包括：肝细胞癌、胆囊癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌的诊断、治疗原则等。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers (Version 1.2019)

脊髓损伤水疗康复中国专家共识

为了促进脊髓损伤水疗康复的发展，提高水疗康复质量，指导水疗临床实践，中国医师协会康复医师分会、水疗康复专业委员会、中华医学会物理医学与康复学会、康复治疗学组制定脊髓损伤水疗康复中国专家共识，本共识参考国内外相关研究、指南、标准和文献，以世界卫生组织《国际功能、残疾和健康分类》(International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF)的框架为指导，系统总结脊髓损伤水疗康复的规范化评定和治疗方法。