

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第23期
(总第56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

Nature : 利用单细胞转录组分析揭示成纤维细胞转化为心肌细胞机制.....	2
Cell Chem Biol: 新分子展现 HIV 疫苗潜力.....	3
Nat Commun : microRNA 调节肿瘤细胞移动能力.....	4
Nat Commun : 影响婴儿肺部损伤的关键机制.....	4
Science : 大脑记忆形成新机制	5
Nature : 揭示出一种触发 Th17 细胞产生的新机制	5
Nat Commun : 找到阿兹海默症的最早期大脑症状	6

药物研发

FDA 批准通过化疗止吐剂 VARUBI IV.....	7
FDA 授予 BioMarin A 型血友病基因疗法 BMN270 突破性药物资格	7
FDA 批准 Xarelto 10mg 剂量方案 , 降低静脉血栓栓塞复发风险.....	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期 : 2017 年 11 月 3 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature 利用单细胞转录组分析

揭示成纤维细胞转化为心肌细胞 机制

美国北卡罗来纳大学的研究人员将微流体单细胞 RNA 测序与数学建模、遗传方法和化学方法结合在一起，描述了从成纤维细胞到心肌细胞的细胞命运转化期间逐步发生的分子变化。研究人员不仅成功地重建了单个成纤维细胞在这个过程中选择的路径，而且还鉴定出在成纤维细胞转化为心肌细胞期间发挥着重要作用的分子通路和关键性调节物。

实验人员开创直接心脏重编程方法，并且在过去几年对这种方法进行优化。作为心脏再生和疾病建模的一种有前景的方法，它涉及将心脏中的非心肌细胞直接转化为非常类似于内源性心肌细胞的诱导性心肌细胞 (iCM)。这是一种“异步”过程，转化在不同的时间发生。因此，在这个过程的任何阶段，细胞群体总是含有未转化的细胞、部分重编程细胞和完全重编程细胞。换言之，细胞重编程是“异质的”，这就使得很难利用传统方法开展分析。在这项新的研究中，通过利用微流体单细胞 RNA 测序技术，研究人员解决了“异步”编程和异质细胞群体这两个主要的问题。他们在从成纤维细胞到 iCM 的命运转化期间分析了全局转录组变化。

利用数学算法，研究人员在这种重编程过程中鉴定出具有不同分子特征的细胞亚

群。随后，他们基于模拟和实验证，重建了 iCM 形成路径。这些路径为他们提供了前所未有的高分辨率路线图，以便在未来研究这种细胞转化机制。

研究团队揭示出细胞增殖和细胞重编程之间的路径。他们也提供实验证据来证实改变初始的成纤维细胞的细胞周期状态会改变新的心肌细胞形成结果。研究人员发现成纤维细胞亚群的分子特征在重编程期间受到不同程度的抑制，这提示着细胞的重编程敏感性是存在差别的。

令人关注的是，这种重编程敏感性与心脏发育期间的心肌细胞分化时间相符合。似乎在心脏发育较早阶段出现的中间阶段细胞群体似乎更强有力地抵抗这些变化。这提示着近期的细胞表观遗传记忆可能更容易被擦除，因此更容易将具有这些表观遗传特征的成纤维细胞亚群转化为心肌细胞。

通过进一步分析重编程期间的全局基因表达变化，这些研究人员意料之外地鉴定出参与 mRNA 加工和剪接的因子发生下调。研究团队继续对最优先考虑的候选因子---剪接因子 Ptbp1---开展详细的功能分析。有证据提示着它是成纤维细胞获得心肌细胞特异性的剪接模式的一种关键的阻碍物。研究证实剔除 Ptbp1 促进更多的 iCM 产生。

进一步的定量分析揭示出每种重编程因子（即 Mef2、Gata4、Tbx5 和 DsRed，让成纤维细胞表达这四种重编程因子，会让它们转化为 iCM）的表达与单个成纤维细胞的重编程过程进展存在着一种很强的关联性，而且导致发现新的富集 iCM 的表面标志物。研究人员表示这篇论文中的这种跨学科方法协助他们鉴定出之前未被识别的功能或

机制，以及更好地理解细胞的性质和疾病的进展，并希望这种方法让更多的患者受益。Ziqing Liu, Li Wang, Joshua D. Welch et al. Single-cell transcriptomics reconstructs fate conversion from fibroblast to cardiomyocyte. *Nature*, Published online 25 October 2017, doi:10.1038/nature24454
<https://www.nature.com/nature/journal/v551/n7678/pdf/nature24454.pdf>

Cell Chem Biol:新分子展现

HIV 疫苗潜力

马里兰大学以及杜克大学的研究者们设计开发出了一种新型的蛋白质-糖类复合物疫苗前体，在动物实验中，这一疫苗能够引发针对 HIV 外包裹的保护性糖类的免疫反应。该疫苗前体有望成为新型的 HIV 疫苗药物。

研究人员利用蛋白质与糖基交联作为疫苗的前提，通过注射兔子，发现这一疫苗分子能够引发针对四种不同类型 HIV 表面的糖基化保护层的抗体免疫反应。

这一疫苗分子的蛋白质片段来源于 gp120，它是包裹 HIV 的保护性膜蛋白。gp120 表面覆盖着大量的糖基化修饰，用于抵抗宿主的免疫反应。在感染 HIV 的患者中，哪些病情控制得当的群体往往是由于体内产生了针对 gp120 蛋白的抗体反应。

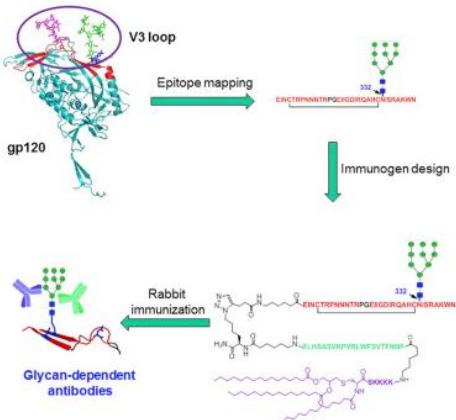
此前研究者们一直致力于创造一类靶向 gp120 的抗体，但难以成功。原因有二：首先，HIV 表面的糖基化保护层与人体内源的糖基化修饰十分相似，因此难以引发强烈的免疫反应；另外，目前世界上存在有大约 60 多株 HIV 病毒，而且它们的变异速率极快。因此，针对一种病毒毒株设计出的靶向 gp120 的抗体难以获得广谱的杀伤效果。

为了克服这一问题，研究人员将研究重点放在了 gp120 蛋白的短肽上。他们利用合成的手段将 gp120 以及糖分子连在一起，用于模拟体内的 HIV 天然状态。

研究人员将这一蛋白-糖复合物注射进入兔子体内。结果显示，兔子的免疫系统产生的抗体能够与四种不同的 HIV 毒株进行强力的结合。虽然兔子的抗体能够与 gp120 结合，但它并不能够阻止活性 HIV 的感染。这是因为临床试验中患者往往需要两年的时间才能够建立起针对 gp120 的免疫反应，而这一实验仅仅持续了两个月。

研究人员计划进行更长时间的检测，同时比较这一疫苗与以往疫苗前体的优劣性。Hui Cai et al, Synthetic Three-Component HIV-1 V3 Glycopeptide Immunogens Induce Glycan-Dependent Antibody Responses, *Cell Chemical Biology* (2017).

DOI: 10.1016/j.chembiol.2017.09.005
https://ac.els-cdn.com/S2451945617303318/1-s2.0-S2451945617303318-main.pdf?_tid=195e9c94-bf86-11e7-b9fe-00000aacb35d&acdnat=1509597013_52ed9a0d528abd90c9d959988762130a



Nat Commun : microRNA 调

节肿瘤细胞移动能力

瑞士巴塞尔大学的研究者发现了调节癌细胞离开原发部位、穿过周围的组织、进而在外周器官形成恶化的肿瘤的分子机制。

在胚胎发育的过程中，上皮细胞能够突破细胞团聚的限制，进行特异性的分化，进而迁移到特定的部位形成对应的结构，这一过程叫做 EMT (epithelial – mesenchymal transition)。该过程是可逆的，同时也发生于肿瘤细胞的形成与恶化阶段，因此，研究者们对肿瘤的这一特征十分感兴趣。肿瘤细胞可以发生 EMT 以及 MET 两种分化方式，进一步获得干细胞活性，并且发展出癌症治疗的耐受性。EMT 使得肿瘤细胞能够更加轻易地离开原发组织，穿透周围的包裹，进入血管并且在机体内扩散，最终导致患者的死亡。

该研究的研究者们旨在发现癌细胞发生 EMT 效应的内在机制，进而希望能够抑制乳腺癌患者中癌细胞恶化过程的发生。

在这项研究中，作者们重点研究了一种叫做 miR-1199-5p 的 microRNA 分子，该分子能够引发细胞向上皮细胞分化，进而组织肿瘤的恶化与迁移。具体来说，该 miRNA 分子能够阻断 Zeb1 的合成，而后者对于 EMT/MET 的发生具有关键的作用。基于这一发现，研究者希望能够有助于开发治疗乳腺癌患者的新型疗法。

Maren Diepenbruck et al. miR-1199-5p and Zeb1 function in a double-negative feedback loop potentially coordinating EMT and tumour metastasis, *Nature Communications* (2017). DOI: 10.1038/s41467-017-01197-w

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01197-w.pdf>

Nat Commun : 影响婴儿肺部

损伤的关键机制

美国 Drexel 大学的研究者们发现了一类 microRNA 分子 miR34a 能够显著地降低小鼠支气管肺异常 (BPD) 的现象。这项研究表明通过利用 miR-34a 能够有望治疗这种复杂的疾病。

研究人员发现，microRNA 分子 miR-34a 对于 BPD 的发病具有重要的作用。此前研究发现这一 miRNA 分子从四个方面参与调控了该疾病发生过程：炎症、心血管发育、细胞死亡以及细胞增殖。

为了研究这一问题，作者们首先采集了患儿的肺部切片样本。通过检测，作者发现 miR-34a 在 BPD 患儿的肺部样本中有明显的表达量的上升。研究者们同时检测了患儿不同年龄段的死亡样本，他们发现这类 microRNA 的表达量在 BPD 患儿的体内存在显著上调，而对应的靶蛋白的表达量则受到了显著的抑制。

之后，研究者们发现新生小鼠接受高水平氧气摄入状态下，miR-34a 的水平会有显著地提升，而通过人为阻断这一基因的表达则能够恢复肺部的 90% 的结构。对此，研究者们认为 miR-34a 或许是一类治疗 BPD 的潜在方法。

Mansoor Syed et al, Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs, *Nature Communications* (2017). DOI: 10.1038/s41467-017-01349-y
<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01349-y.pdf>

Science : 大脑记忆形成新机制

哥伦比亚大学的科学家利用新型的“NeuroGrid”技术，发现睡眠能够促进大脑与记忆形成有关区域之间的相互交流。

此前研究者们已经发现：在睡眠阶段，大脑海马区会产生一种高频的神经信号，他们认为这一信号对于记忆的储存具有重要的作用。目前这项研究则证明了这一信号的存在，以及证明了它们的具体分布位点是在复杂感受性信息进行处理的大脑区域。

研究人员初次发现的时候认为结果是错误的，因为这信号此前从未被发现过。利用新型的“NeuroGrid”技术，研究人员检测了大鼠深度睡眠期间的脑部活动情况。这一设备能够使得我们在同一时间对大脑的不同部位同时观测。

令研究者们感到意外的是，这一信号同时出现在大脑新皮层以及海马区，表明大鼠睡眠阶段两个区域存在信息交流。由于新皮层对于记忆的储存具有重要的作用，因此研究者们认为这一神经信号的对话能够帮助大脑储存信息。

为了检验这一猜测，研究人员对大鼠进行了迷宫实验，并且检测了它们睡眠期间的脑部活动。结果显示，接受训练的大鼠睡眠期间两个区域之间的信号交流强度明显上升，表明这一交流对于记忆的形成与储存的重要性。

Dion Khodagholy et al, Learning-enhanced coupling between ripple oscillations in association cortices and hippocampus, *Science* (2017). DOI: 10.1126/science.aan6203
<http://science.sciencemag.org/content/358/6361/369/tab-pdf>

Nature : 揭示出一种触发 Th17

细胞产生的新机制

美国北卡罗莱纳大学莱恩伯格综合癌症中心的研究人员报道了触发 Th17 产生的新细节。Th17 细胞发出信号，以便吸引其他的帮手到达肿瘤部位或感染位点。这些研究人员发现一种复杂的信号相互作用如何有助特定位点上的 DNA 片段松开，从而允许一个在 Th17 细胞产生中发挥关键性作用的基因表达。首先，IL-6 信号让这个关键性基因位点上的 DNA 片段松开。随后，他们发现通常停留在这个 DNA 片段上阻止它被读取的分子复合物 Ski-Smad4 必须被释放出来，TGF-β信号让 Ski-Smad4 释放。

研究人员将 IL-6 比作是促进 Th17 产生的加速器，而 Ski-Smad4 比作是阻止它产生的制动器。

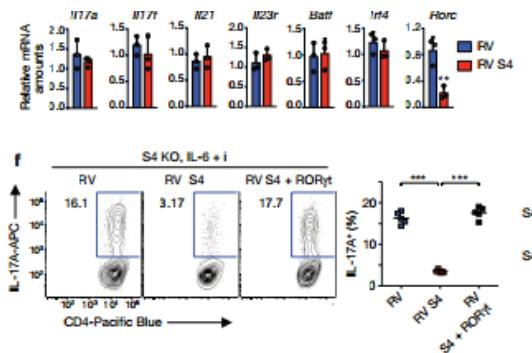
研究人员表示，他们的发现揭示出一种新的信号系统，该系统有可能是治疗一系列疾病的潜在药物靶标。

该研究揭示出触发 T17 细胞产生的一种重要的机制。已知 T 细胞中的 Smad4 缺乏与胃癌和 Th17 产生相关联。人们也已发现 Th17 细胞在对来自异体供者干细胞或骨髓移植植物产生的免疫反应中发挥着作用。

Th17 细胞产生与用于治疗恶性的疾病的干细胞移植后供者免疫细胞导致的组织损伤相关联。研究人员希望理解这些细胞如何产生可能为研究有助于他们阻止移植物排斥的靶向疗法打开大门。

Song Zhang, Motoki Takaku, Liyun Zou et al. Reversing SKI – SMAD4-mediated suppression is essential for

TH17 cell differentiation. *Nature*, Published online 25 October, doi:10.1038/nature24283
<https://www.nature.com/nature/journal/v551/n7678/pdf/nature24283.pdf>



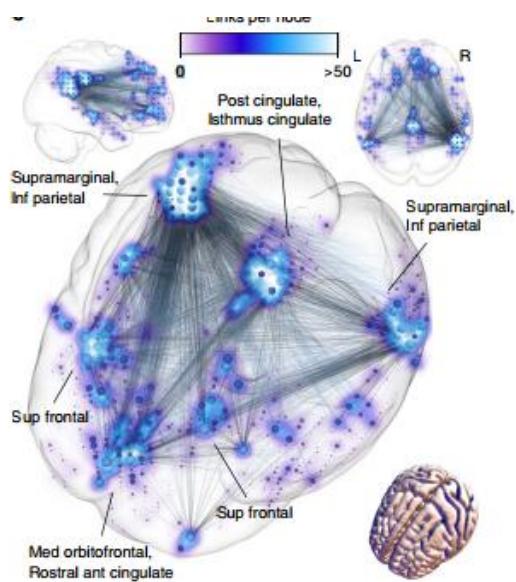
Nat Commun : 找到阿兹海默症的最早期大脑症状

Lund 大学的教授 Oskar Hansson 等人发现大脑最早的 beta 淀粉样蛋白沉积的现象。它发生于大脑的内部一个重要的功能网络结构之一，“默认模式”网络结构。

默认模式网络是大脑众多网络结构中的一种，它往往在我们清醒状态下，但是与外界没有交流的时候发生，例如白日梦。这一网络属于大脑众多先进网络结构之一，能够处理由低级系统传递过来的信息。

研究者们收集了美国境内 400 名有较高阿兹海默症发生风险的志愿者的数据进行分析。决定一个个体是否痴呆是十分困难的。该研究的研究者们因此开发出的一个独特的方法，即能够在患者刚刚开始出现蛋白沉积的时候就能够诊断得到准确结果。

通过结合多种脑部扫描以及脑脊液检测的手段，作者得到了大脑沉积 beta 淀粉样多肽的关键信息。这一发现不仅对于未来的相关研究有帮助，而且有利于临床诊断与治疗。
 Sebastian Palmqvist et al. Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity, *Nature Communications* (2017). DOI: 10.1038/s41467-017-01150-x
<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01150-x>



药物研发

FDA 批准通过化疗止吐剂 VARUBIV

FDA 批准 VARUBI IV 联合其他止吐剂用于治疗癌症化疗出现的呕吐症状。VARUBI IV 能够特异竞争性结合 P/neurokinin 1 (NK-1)受体，该受体在化疗后延迟性恶心和呕吐的发生起着重要的作用。单一剂量 VARUBI IV 在血浆中的半衰期为 7 天，接受单一剂量 VARUBI IV 治疗后能够显著提高 CINV 的完全缓解率。

VARUBI IV 的临床 III 期试验结果表明，在接受 VARUBI IV 治疗后，化疗后的第 25 到 120 个小时中，病人发生呕吐或使用抢救药物的次数显著减少。此外，接受 VARUBI IV 治疗的患者表示，他们的恶心程度减轻。生物等效性试验结果显示 IV 型与原始版本的 VARUBI 有效性相当。

VARUBI IV 不需要冷藏或混合，是即食型药物，给治疗带来了极大的便利。VARUBI IV 可与 5-HT3 受体拮抗剂和地塞米松联合治疗，在化疗前两小时服用。地塞米松是 CYP3A4 底物，而 VARUBI IV 是 FDA 批准的首个不含聚山梨酯 80 的受体拮抗剂。

FDA 授予 BioMarin A 型血友病基因疗法 BMN270 突破性药物资格

FDA 授予实验性基因疗法 valoctocogene roxaparvovec (又名 BMN270) 突破性药物资格 (BTD)，该基因疗法开发用于重度 A 型血友病患者的治疗。在欧盟，今年年初 EMA 授予了 BMN270 优先药物资格 (PRIME)。此外，在美国和欧盟，BMN270 均被授予了治疗组 A 型血友病的孤儿药地位。BioMarin 预计将在今年年底之前启动一项全球性 III 期临床开发项目。

FDA 批准拜耳/强生 Xarelto10mg 剂量方案，降低静脉血栓栓塞复发风险

德国制药巨头拜耳与合作伙伴美国医药巨头强生近日联合宣布，FDA 已批准更新口服抗凝血剂 Xarelto (品牌名：拜瑞妥，通用名：rivaroxaban，利伐沙班) 的标签信息，纳入：每日一次 10mg 剂量 Xarelto，用于复发性静脉血栓栓塞 (VTE) 的扩展治疗。此次标签更新，适用于已接受至少 6 个月标准抗凝治疗但存在持续的深静脉血栓 (DVT) 和/或肺栓塞 (PE) 风险的 VTE 患者。在欧洲，欧盟委员会 (EC) 已于今年 10 月 19 日批准了 Xarelto 的标签更新。