

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第27期
(总第60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:利用细菌 CRISPR/Cas 系统构建微型细胞事件记录器	2
Immunity: 破解免疫细胞释放 IL-1 之谜	3
Nature: 抑制 RNA 聚合酶 III 可延长寿命	3
Nature: 利用 CRISPR-Cas9 鉴定出 AML 白血病的新药物靶标	4
Science: 结肠癌细胞携带着细菌一起在体内转移	5
Nat Immunol: 在癌细胞表面上发现第二个“不要吃我”信号	5
Nature: 让生殖细胞返老还童的潜在新机制	6

药物研究

吉利德首个覆盖慢丙肝泛基因型 DAA 药物正式在华上市	7
皮肤 T 细胞淋巴瘤药物 mogamulizumab 获 FDA 优先审评认定	7
GSK 肺病新药递交补充申请 扩大适应症范围	7
强生新型抗炎药 Tremfya 获欧盟批准, 系欧洲首个 IL-23 抑制剂	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 12 月 1 日

021-63846590-778045

前沿进展

Science:利用细菌 CRISPR/Cas

系统构建微型细胞事件记录器

美国哥伦比亚大学医学中心的研究人员通过一些巧妙的分子黑客技术,将一种天然的细菌免疫系统转化为一种微型数据记录器,从而为开发将细菌细胞用于疾病诊断和环境监测等用途的新技术奠定基础。

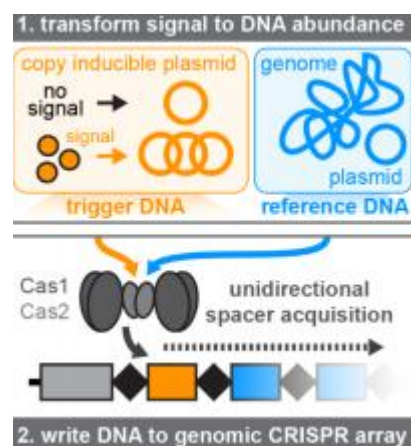
研究人员利用很多细菌物种中存在的一种免疫系统——CRISPR-Cas——来构建这种微型数据记录器。CRISPR-Cas 系统复制来自入侵病毒的 DNA 片段,因此随后的细菌后代能够更加有效地抵抗这些病原体。结果就是细菌基因组中的 CRISPR 位点按时间顺序记录着在病毒感染中存活下来的细菌和它的祖先遭遇到的病毒感染。当这些相同的病毒试图再次感染时,这种 CRISPR-Cas 系统能够识别和消除它们。

为了开发这种微型数据记录器,研究人员对一种质粒的 DNA 片段进行基因修饰,使得它能够在大肠杆菌细胞中产生更多的自我拷贝来作为对一种外部信号作出的反应,这种质粒被称作信号应答质粒。另一种不同的记录事件及其发生时间的质粒表达 CRISPR-Cas 系统的组分。在一种外部信号不存在时,仅这种记录质粒是有活性的,而且这种细菌细胞将一种间隔序列 (spacer sequence) 的拷贝添加到它的基因组中的 CRISPR 位点上。当这种细菌细胞检测到一

种外部信号时,这种信号应答质粒也被激活,从而导致它的序列插入到这种 CRISPR 位点上。结果就是这种 CRISPR 位点记录着依据这种细菌细胞的环境发生变化的时间和信号序列。研究人员随后能够研究这种细菌 CRISPR 位点,并且使用计算工具来读取这种记录和它的发生时间。这项研究证实这种系统能够同时处理至少三种外部信号(铜、海藻糖和岩藻糖)和记录这些信号发生的日期。他们正在计划研究多种标志物,这些标志物可能会在天然状态或疾病状态下、在胃肠道系统或其他地方中发生变化。

合成生物学家之前已利用 CRISPR 在 DNA 中储存诗歌、书籍和图片,但是这是 CRISPR 首次被用来记录细胞事件和这些事件发生的时间。

Ravi U. Sheth, Sung Sun Yim, Felix L. Wu et al. Multiplex recording of cellular events over time on CRISPR biological tape. Science, Published online:23 Nov 2017, doi:10.1126/science.aao0958
<http://science.sciencemag.org/content/early/2017/11/20/science.aao0958/tab-pdf>



Immunity : 破解免疫细胞释放

IL-1 之谜

美国波士顿儿童医院胃肠科的研究人员首次证实 GSDMD 也能够让 IL-1 从活的免疫细胞中释放。这项新的研究涉及高度活化的巨噬细胞,其中巨噬细胞是吞噬和摄取病原体的免疫细胞。研究人员发现在高度活化的巨噬细胞中,GSDMD 形成足够大的孔道,从而让 IL-1 通过,但不足以杀死这种免疫细胞本身。

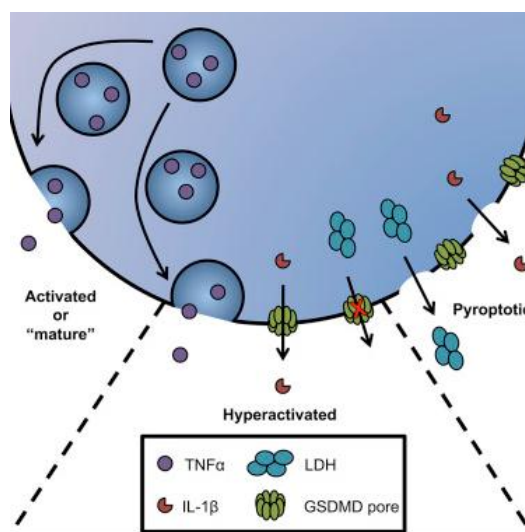
研究团队探究利用 GSDMD 促进 IL-1 从活的工作细胞中释放出来,从而使得疫苗更有效和更持久地发挥作用。研究人员表示,为了开发出强效的疫苗,需要激活记忆 T 细胞,因此需要一种让 IL-1 从活细胞中释放出来的方法。

有趣的是,近期的研究表明作为目前使用的一种主要的疫苗佐剂,明矾通过激活炎性体(inflammasome)发挥作用。炎性体是细胞中的分子量比较大的蛋白复合体,可检测危险信号,而且已知它们会激活 GSDMD 和细胞焦亡。

能否以一种不杀死细胞的方式直接激活 GSDMD,从而让 IL-1 释放出来,并对疫苗产生免疫反应呢?研究人员正在探索该想法。他们还在探索一种被称为 oxPAPC 的脂质,这种脂质可让树突细胞高度活化,并通过促进 IL-1 经过 GSDMD 孔道释放来激活记忆 T 细胞。

Charles L. Evavold, Jianbin Ruan, Yunhao Tan et al. The Pore-Forming Protein Gasdermin D Regulates Interleukin-1 Secretion from Living Macrophages. Immunity, November 28, 2017, doi:10.1016/j.immuni.2017.11.013

https://ac.els-cdn.com/S1074761317305149/1-s2.0-S1074761317305149-main.pdf?_tid=aacf194c-d58e-11e7-b793-00000aacb35d&acdnat=1512019619_daeb8817c790763c1366f18f496a85db



Nature : 抑制 RNA 聚合酶 III

可延长寿命

英国伦敦大学学院、肯特大学和荷兰格罗宁根大学的研究人员发现抑制一种所有动物都拥有的酶的活性可延长果蝇和线虫的寿命。

这种被称作 RNA 聚合酶 III (RNA polymerase III, Pol III) 的酶存在于所有动物(包括人类)的大多数细胞中。尽管已知它对蛋白产生和细胞生长是必不可少的,但是在此之前,人们从未探究它在衰老中的作用。这项研究发现在成年时,在 Pol III 活性发生适度下降后,酵母细胞的存活、果蝇和线虫的寿命平均延长了 10%。

研究人员发现抑制 Pol III 的效果与免疫抑制药物雷帕霉素的作用相当,而在此之前,雷帕霉素已被证实可延长小鼠和许多其他动物的寿命

研究人员利用多种遗传方法(包括插入

诱变和 RNA 介导的干扰)抑制成年时的 Pol III 活性,并观察寿命的延长。酵母、果蝇和线虫被用作模式生物,这是因为它们的亲缘关系并不密切,但是它们都含有 Pol III。抑制果蝇和线虫肠道中的 Pol III 活性足以延长它们的寿命,而且当仅抑制果蝇肠道干细胞中的 Pol III 活性时,它们也活得更长。

令人吃惊的是,研究人员发现进行一次基因改造,就对寿命和肠道健康产生积极的影响,更多地了解 Pol III 分子发挥的作用将有望开发出新的抗衰老策略。

研究人员如今计划继续研究 Pol III 以便理解它在成年有机体中的功能,从而阐明它的活性降低如何能够延长寿命。

Danny Filer et al. RNA polymerase III limits longevity downstream of TORC1. *Nature* (2017). DOI: 10.1038/nature250

<https://www.nature.com/articles/nature25007.pdf>

Nature :利用 CRISPR-Cas9 鉴定出 AML 白血病的新药物靶标

英国韦尔科姆基金会桑格研究所和剑桥大学格登研究所等研究机构的研究人员在一项新的研究中,利用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术筛选 AML 细胞的弱点。他们构建出携带着在人 AML 细胞中可能需要加以靶向的基因发生突变的小鼠白血病细胞,并且系统性地测试每个基因,以便发现哪些基因是 AML 细胞存活所必需的。

这些研究人员最终筛选到 46 个潜在的候选基因,它们中的多数产生能够修饰 RNA

的蛋白。在这些基因当中,METTL3 是最具最强影响的基因之一。他们发现尽管 METTL3 是 AML 细胞存活所必需的,但是它并不是健康的血细胞所必需的,这就使得它成为一种不错的潜在药物靶标。

在发现 METTL3 是一种潜在的药物靶标之后,研究人员研究了其作用机制。他们发现 METTL3 蛋白结合到 126 个不同的基因(包括 AML 细胞存活所必需的几个基因)的启动子上。随后,当 mRNA 产生时,METTL3 蛋白将甲基基团添加到这些 mRNA 的中间部分,这种现象是之前没有观察到的。研究人员发现这些位于中间部分的甲基增加这些 mRNA 翻译为蛋白的能力。他们随后证实当 METTL3 受到抑制时,没有甲基添加到 mRNA 上,因而这就会阻止 AML 细胞产生它们必需的蛋白,这样它们就开始死掉。

研究人员表示,这项研究揭示了 AML 中的一种全新的基因调节机制,该机制通过 RNA 修饰运行着。我们发现抑制 METTL3 的甲基转移酶活性会阻止这种白血病所需的一整套蛋白表达。这种机制表明抑制甲基化的药物可能有效地抵抗 AML,而且并不影响正常的细胞。

Isaia Barbieri, Konstantinos Tzelepis, Luca Pandolfi et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m6A-dependent translation control. *Nature*, Published online: 27 November 2017, doi:10.1038/nature24678

<https://www.nature.com/articles/nature24678.pdf>

Science : 结肠癌细胞携带着细菌一起在体内转移

美国哈佛大学等机构的研究人员发现证据表明在结肠癌肿瘤中发现的某种类型的细菌与结肠癌细胞一起转移到身体其他部位时会侵入那里的肿瘤中,他们研究了这种细菌及其与结肠癌的病因之间可能存在的关联性。

之前的研究已表明细菌与肿瘤细胞一起存在于多种癌症中,这就导致医学领域的一些人想要知道它们是否实际上是肿瘤形成的原因。早前发现具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)与结肠癌细胞一起存在着。在这项新的研究中,这些研究人员想要知道这种细菌是否可能与已迁移到身体其他部分(特别是肝脏)中的结肠癌细胞一起存在着。

研究人员从结肠癌患者中收集样品。他们发现在许多情形下,这种相同的细菌菌株存在于结肠和结肠癌细胞已转移到的肝脏的肿瘤中;也发现已患上结肠癌但未有证据表明这种肿瘤中存在这种细菌的患者在他们的肝脏肿瘤中也没有这种细菌。

令人关注的是,研究人员将来自人类结肠癌患者的肿瘤移植到健康的大鼠中。实验中发现了那些也让这种细菌站稳脚跟并开始生长的肿瘤。另一方面,那些不含有这种细菌的肿瘤不能站稳脚跟。接下来在小鼠中测试了通过利用一种已知杀死具核梭杆菌的抗生素治疗结肠癌的可能性,结果发现能够减缓这种肿瘤的生长。

这些发现表明这种细菌确实与这些肿

瘤细胞一起迁移到一个新的位点。研究人员进一步提出这种细菌协助肿瘤细胞在一个新的位点中定植下来是有可能的。当然,还需开展更多的研究来确定这种细菌是否真地在肿瘤产生中发挥着作用。

Susan Bullman, Chandra S. Pedomallu, Ewa Sicinska et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science*, Published online: 23 Nov 2017, doi:10.1126/science.aal5240
<http://science.sciencemag.org/content/sci/early/2017/11/20/science.aal5240.full.pdf>

Nat Immunol : 在癌细胞表面 上发现第二个“不要吃我”信号

美国斯坦福大学医学院干细胞生物学与再生医学研究所的研究人员鉴定出一种以 CD47 形式存在的“不要吃我”信号,并且发现了几乎所有的癌细胞都在它们的表面上表达高水平的 CD47 蛋白分子,还证实了 CD47 与巨噬细胞表面上的蛋白 SIRP α 相结合,抑制它们杀死癌细胞的能力。动物实验已表明抗 CD47 抗体治疗会极大地改善巨噬细胞杀死癌细胞的能力,甚至导致一些癌症小鼠模型治愈。I 期临床试验当前正在英国和斯坦福大学开展,以便测试这种方法在治疗各种血癌和实体瘤的人类患者中的安全性和有效性。

MHC-1 是适应性免疫系统的一个重要组分。研究人员发现巨噬细胞表面上的蛋白 LILRB1 与癌细胞表面上的 MHC-1 中的一个常见的组分—— β 2-微球蛋白(β 2M)——相结合。通过利用在实验室培养皿中生长的癌细胞和携带着人体肿瘤的小鼠开展实验,他们发现这种结合抑制巨噬细胞吞噬

和杀死这些癌细胞的能力。同时抑制 CD47 介导的通路和这种 LILRB1 通路会显著地延缓小鼠中的肿瘤生长。

研究人员表示,在某些癌症中,出于各种原因,MHC-1 表达并未下降,这有助于癌细胞从巨噬细胞中逃脱出来。这些发现有助我们理解癌细胞能够逃避巨噬细胞的多种方式,以及我们如何阻止这些逃避途径。至少存在两种调节巨噬细胞活性的冗余机制的事实表明严格控制我们的免疫是至关重要的。未来的研究有可能鉴定出更多的这样的途径,这将为我们提供更多的癌症免疫治疗靶标。

Amira A. Barkal, Kipp Weiskopf, Kevin S. Kao et al. Engagement of MHC class I by the inhibitory receptor LILRB1 suppresses macrophages and is a target of cancer immunotherapy. *Nature Immunology*, Published online: 27 November 2017, doi:10.1038/s41590-017-0004-z <https://www.nature.com/articles/s41590-017-0004-z.pdf>

Nature :让生殖细胞返老还童的潜在新机制

美国加州大学旧金山分校和 Calico 生命科学公司的研究人员在实验室中利用线虫开展研究,针对人类生殖细胞如何恢复活力提出了一种可能的新解释。该发现可能对人类生殖产生着重要的影响。

围绕着人类和大多数其他动物生殖的秘密之一就是它们的生殖细胞如何保持青春。之前的研究已表明随着时间的推移,细胞中的蛋白发生变形并聚集在一起,这是衰老过程的一个主要部分。人们也已知道当一

个细胞发生分裂时,它遭受的损伤会存在于它的两个子细胞中。这提示着随着时间的推移,这些错误应当会阻止一种物种通过生殖加以繁衍——该物种的生殖细胞应当遭受着太多的破坏。事实上,这并不是大量研究的目标。如今,在这项新的研究中,这两名研究人员似乎发现了其中的原因。

研究人员选择秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 作为研究对象,它的细胞工作方式与人类相类似。它也有一种特别适合于研究生殖细胞如何保持青春的生殖系统。为了生殖,这种线虫产生沿着一个管子向下传送的卵子,在这个管子的末端,卵子被这种线虫自身产生的精子受精。这种布置允许研究人员研究卵子在传送时的情况。在观察卵子传送时,他们发现当它接近精子时,它突然地清理掉蛋白聚集物来让自己恢复青春。

令人关注的是,研究人员开展了几项旨在理解其中发生了什么的实验,并发现它与精子相关。通过更加密切的研究,他们揭示出精子事实上释放一种被卵子吸收掉的激素。一旦接收到这种激素信号,卵子开启一种以溶酶体形成为开头的清理过程。形成的溶酶体会让卵子中的蛋白聚集物遭受降解。随后,卵子排出这些残留物。

如今人类是否也有相同的过程还尚需进一步研究,如果真是这样,这将最终解决人类生殖细胞如何恢复青春的奥秘。

Adam Bohnert & Cynthia Kenyon. A lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage. *Nature*, Published online: 22 November 2017, doi:10.1038/nature24620 <https://www.nature.com/articles/nature24620.pdf>

药物研发

吉利德首个覆盖慢丙肝泛基因型

DAA 药物正式在华上市

吉利德科学公司 11 月 25 日宣布其首个覆盖慢性丙型肝炎（慢丙肝）1、2、3、4、5 和 6 型基因型的口服抗病毒药物索华迪（通用名：索磷布韦）正式在华上市，用于与其它药物联合，治疗成人泛基因型及 12 岁到 18 岁青少年基因 2 型和 3 型丙型肝炎。

索华迪于今年 9 月份正式获得国家食品药品监督管理局（CFDA）的批准，索华迪的正式上市为中国的慢丙肝患者提供了更简便的治愈选择。



皮肤 T 细胞淋巴瘤药物

mogamulizumab 获 FDA 优先

审评认定

日本 Kyowa Hakko Kirin 制药公司表示，FDA 已经接受了 mogamulizumab 用于治疗之前已接受系统治疗的皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）患者的生物制品许可申请（BLA），并给予该申请优先审评认定。Mogamulizumab 靶向 CC 趋化因子受体 4（CCR4），该受体经常表达于包括皮肤 T 细胞淋巴瘤（CTCL）在内的某些血液恶性肿瘤细胞。

GSK 肺病新药递交补充申请 扩

大适应症范围

葛兰素史克与其合作伙伴 Innoviva 近日宣布，向美国 FDA 提交了补充性新药申请（sNDA），扩大 Trelegy Ellipta（fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, FF / UMEC / VI）的适应症范围，用于维持治疗慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的气流阻塞和减轻恶化。对 sNDA 的批准将意味着医生可以使用 FF / UMEC / VI 来治疗更多的 COPD 患者，这些患者有加重的危险，需要三联治疗。

GSK 的 Trelegy Ellipta 由 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 组成，其中 fluticasone furoate 是可吸入的皮质类固醇，umeclidinium 是一款长效的毒蕈碱拮抗剂，vilanterol 则是一款长效的 β_2 肾上腺素能激动剂。

强生新型抗炎药 Tremfya 获欧

盟批准，系欧洲首个 IL-23 抑制

剂

美国医药巨头强生近日宣布，欧盟委员会已批准抗炎药 Tremfya（guselkumab）用于适合系统疗法的中度至重度斑块型银屑病成人患者的治疗。此次批准，使 Tremfya 成为欧洲获批的首个也是唯一一个只针对白介素 23（IL-23）具有选择性阻断作用的生物疗法，IL-23 是一种细胞因子，在斑块型银屑病中发挥了关键作用。