

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第29期
(总第92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

Sci Immunol : 发现免疫系统抑制肿瘤发生的新型分子机制	2
JEM : 骨髓中发现间质细胞促进乳腺癌细胞生长	2
PNAS : 父系线粒体 DNA 也能够传递给下一代	3
J Neurophy : 神经元连接以及信息传递的关键基因	3
Nat Med : Onecut2 让前列腺癌对激素疗法产生抵抗性	3
Nature : 多重耐药细菌躲避机体狙杀的伪装策略	4
Science : 揭示不同人群机体伤口愈合的不同方式	4
Nature : 解析 NLRP3 蛋白的新型作用机制	5

药物研发

FDA 批准 US 首个美罗华生物仿制药 Celltrion 和梯瓦 Truxima	5
FDA 批准首款罕见肌无力综合征疗法上市	5
欧盟批准首个遗传性血管性水肿(HAE)单抗药物	5
FDA 批准安斯泰来二代 FLT3 抑制剂 Xospata 治疗复发性/难治性 AML	6

临床指南

2018 ERC 复苏指南: 心脏骤停抗心律失常药物的应用 (更新版)	6
2018 ASH 静脉血栓栓塞管理指南: 静脉血栓栓塞的诊断	6
2018 ACR/NPF 指南: 银屑病关节炎的治疗	6

(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 : 丁文婧

本期出版日期 : 2018 年 12 月 7 日

021-63846590-778045

前沿进展

Sci Immunol :发现免疫系统抑制 肿瘤发生的新型分子机制

巴斯德研究所的科学家通过利用活体视频技术和细胞特异性染色技术观察了免疫细胞对癌细胞增殖所产生的反应。肿瘤细胞的失控增殖会导致新生突变的积累以及细胞基因组的改变,这一循序渐进的过程就会让任何一位癌症患者机体的癌细胞产生明显的遗传多样性,尽管机体免疫系统的特殊T细胞能够有效消除这些异常细胞,但肿瘤多样性也常常会带来有害的效应,其会使得机体免疫系统的活动变得复杂化,同时也会使得一些疗法变得无效;理解肿瘤发育和免疫反应之间的疯狂竞赛或许就能帮助研究人员后期开发有效治疗癌症的新型免疫疗法。

研究人员调查了机体对肿瘤产生的自发性免疫反应如何影响肿瘤的异质性,研究者发现,免疫系统能利用一种特殊机制来明显降低肿瘤的多样性,从而有利于遗传上均一性肿瘤细胞的产生。研究者利用一种独特的颜色对小鼠模型中每一种癌细胞进行标记,这样就能清楚地时间和空间上追踪肿瘤异质性的进化过程,同时研究者还观察了T细胞和癌细胞之间的相互作用,阐明了某些肿瘤细胞是如何被破坏的,相关研究结果阐明了机体免疫系统是如何通过减少异质性来对肿瘤细胞产生巨大影响的。

此外,研究者还能在免疫疗法中观察到对肿瘤细胞异质性相同的影响,因为免疫疗法能够释放对宿主免疫系统的抑制作用,这项研究中,研究人员深入阐明了免疫疗法和肿瘤异质性之间的相互作用,或为后期开发最佳的癌症治疗手段提供了新的思路 and 希望。

Idan Milo, Marie Bedora-Faure, Zacarias Garcia, et al. The immune system profoundly restricts intratumor genetic heterogeneity, *Science Immunology* (2018).

JEM :骨髓中发现间质细胞促进 乳腺癌细胞生长

以色列特拉维夫大学的研究者发现乳腺肿瘤或能通过招募骨髓中形成的间质细胞来增强乳腺癌细胞的生长,研究结果表明,骨髓中衍生的成纤维细胞的招募过程能降低乳腺癌患者的存活几率,因此靶向作用这些细胞或许有望有效治疗乳腺癌。

研究者表示,在乳腺癌小鼠机体中,大量的癌症相关成纤维细胞都来自于间充质干细胞(MSCs),而且乳腺肿瘤能从骨髓中招募MSCs来促进其发育成为成纤维细胞。这些骨髓衍生的成纤维细胞不同于其它癌症相关的成纤维细胞,比如,其会缺少名为PDGFR α 的关键细胞信号蛋白,但骨髓衍生的成纤维细胞能够有效刺激机体中新血管的产生,因为其能产生大量的丛生蛋白,因此,相比仅含有乳腺组织衍生的成纤维细胞的肿瘤组织而言,包含骨髓生成纤维细胞的肿瘤组织更容易血管化,而且生长速度更快。

研究还发现人类乳腺癌中含有缺失PDGFR α 的成纤维细胞,人类肿瘤组织或许能够招募骨髓衍生的细胞,同时,含有低水平PDGFR α 蛋白的肿瘤组织更趋向于致命,而招募骨髓衍生的成纤维细胞就是乳腺癌进展的关键一步。

研究结果证实了骨髓衍生的成纤维细胞的招募对于促进肿瘤生长非常关键,阐明这些癌症相关成纤维细胞的功能帮助科学家们开发新型治疗性手段,共同靶向作用骨髓衍生的成纤维细胞以及癌细胞。

Yael Raz, Noam Cohen, Ophir Shani, et al. Bone marrow-derived fibroblasts are a functionally distinct stromal cell population in breast cancer. *J. Exp. Med* (2018)

DOI: 10.1084/jem.20180818

PNAS : 父系线粒体 DNA 也能够传递给下一代

中国广西妇幼保健院、台大医院以及美国辛辛那提儿童医学中心、贝勒医学院和梅奥诊所的研究人员发现一些罕见的父亲将线粒体 DNA (mtDNA) 传递给子女的例子。

在这项新的研究中, 这些研究人员发现了另外的也携带着来自父亲和母亲的 mtDNA 的 17 名患者---他们来自三个独立的家族。这些研究人员报道他们对其中的一名男性感兴趣, 这是因为他被认为发生了线粒体突变。随后对他的 mtDNA 和他的父母亲的 mtDNA 进行的测试揭示出他遗传了来自他的父母亲的 mtDNA。令人关注的是, 这些研究人员开始关注其他的患者, 这些患者也患上了可追溯到线粒体突变的疾病。总之, 这些研究人员发现了 17 名携带着双亲 mtDNA 的患者。他们还报道他们的研究结果经过独立验证, 并且使用多种类型的测序来确保了他们的结果的有效性。

研究结果指出一些男性可能携带着基因突变, 阻止他们的 mtDNA 受到破坏, 从而允许它能够在其后代的线粒体中与母亲 mtDNA 一起保持活性。该研究结果可能有助于抵抗某些类型的线粒体疾病。

Luo S, Valencia CA, Zhang J, et al. Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Nov 26. pii: 201810946. doi: 10.1073/pnas.1810946115. [Epub ahead of print]

J Neurophy : 神经元连接以及信息传递的关键基因

麻省理工学院 Picower 学习与记忆研究所的研究人员进行的一项新研究深入研究了能够突触传递的分子机制, 以显示突变时与导致智力残疾有关的蛋白质的独特作用。一种称为 SAP102 的关键蛋白质 PSD-MAGUK 的蛋白质家族的四个成员之

一, 其调节突触接收端上称为 AMPAR 的关键受体的转运和定位。新研究表明, SAP102 和 PSD-95 等其他家庭成员以不同的方式工作, 这一特征的演变可能有助于提高哺乳动物和其他脊椎动物的认知能力。

研究结果显示, PSD-95 和 SAP102 调节突触 AMPAR 功能的方式不同, 具体而言, 科学家发现这些蛋白质明显影响突触细胞或神经元中电流失去强度的速度。在对大鼠一个叫做海马体的大脑区域进行的关键实验中, 研究人员表明, 虽然敲除 PSD-95 导致 AMPAR 电流频率和振幅减小, 但他们可以通过用不同的方法替换 PSD-95 来恢复它们。与具有正常 PSD-95 的对照神经元或其中 PSD-95 被 PSD-95alpha 替代的细胞相比, 其中 PSD-95 被 SAP102 替代的细胞具有不同的 AMPAR 电流“动力学”, 意味着电流需要更长的时间来衰变。SAP102 所产生的时间差异可能会对突触如何影响认知产生重要影响。

Liu M, Shi R, Hwang H et al, SAP102 regulates synaptic AMPAR function through a CNIH-2-dependent mechanism, *J Neurophysiol*. 2018 Oct 1;120(4):1578-1586. doi: 10.1152/jn.00731.2017. Epub 2018 Aug 1.

Nat Med : Onecut2 让前列腺癌对激素疗法产生抵抗性

美国西达-赛奈医疗中心团队分析了一个大型数据库中的来自癌症患者的遗传数据和分子数据。在来自对激素疗法产生抵抗性的前列腺癌患者的肿瘤中, Onecut2 分子的活性增加了。

研究发现 Onecut2 干扰雄激素受体蛋白 (治疗前列腺癌的激素疗法的作用靶标) 的活性。同时 Onecut2 促进一些癌细胞变得更具侵袭性并对激素疗法产生抵抗性。它的这种双重作用能够有助于解释某些前列腺癌如何逃避激素疗法并变得更为侵袭性。在涉及人体组织样品、药物数据库和实验室动物的其他实验中, 研究鉴定出一种称为

CSRM617 的化合物能够起着阻断 *Onecut2* 的作用, CSRM617 能够显著地降低小鼠中的前列腺癌转移瘤的大小。*Onecut2* 作为致命性前列腺癌的一个主要调节因子, 而且对多达三分之一的癌症已发生扩散且对激素疗法产生抵抗性的患者而言, 可能是一种有用的治疗靶点。

Mirja Rotinen, Sungyong You, Julie Yang et al. ONECUT2 is a targetable master regulator of lethal prostate cancer that suppresses the androgen axis. *Nature Medicine*, Published Online: 26 November 2018, doi:10.1038/s41591-018-0241-1.

Nature : 多重耐药细菌躲避机体 狙杀的伪装策略

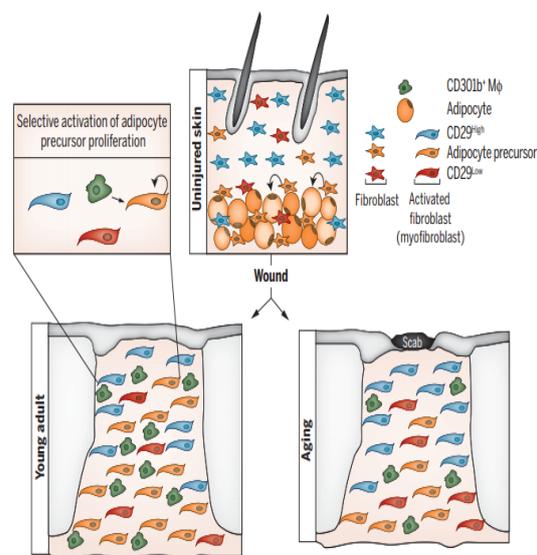
蒂宾根大学等机构的科学家们在解析多重耐药病原体的研究上取得重大突破, 研究解析了一种此前未知蛋白的结构和功能, 诸如金黄色葡萄球菌等病原体能利用这种蛋白作为一种魔术斗篷保护自身免于机体免疫系统的杀灭作用。

研究人员阐明了 MRSA 躲避机体免疫系统的分子机制, 研究者表示, 很多 MRSA 能获得一种未知的蛋白, 并利用该蛋白来保护自身免于宿主机体抗体的检测, 研究者将这种蛋白命名为 TarP (磷酸核糖醇 P)。TarP 能以一种特殊的方式改变病原体表面碳水化合物分子的模式, 这样机体免疫系统就无法产生抵御 MRSA 抗原—胞壁酸的特殊抗体了, 而免疫系统就看不到 MRSA, 同时也失去了抵御病原体入侵的强大武器。研究成功阐明了 TarP 的结构和作用机制, 并在分子水平上解析了该蛋白质的功能, 对该蛋白质进行结构-功能的分析或能帮助开发新型药物来阻断 TarP, 从而就能促进机体免疫系统有效识别病原体。研究结果还能帮助研究人员后期开发抵御其它病原体的新型疗法和疫苗。

David Gerlach, Yinglan Guo, Cristina De Castro, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* alters cell wall glycosylation to evade immunity, *Nature* (2018).

Science : 揭示不同人群机体伤口 愈合的不同方式

耶鲁大学的科学家发现在机体伤口修复过程中, 赋予皮肤弹性和强度的细胞间的差异或许能够帮助解释为何不同个体的伤口愈合方式不同。



Regulation of myofibroblast diversity in skin wounds. After injury, multiple subsets of fibroblasts become activated myofibroblasts that contribute to tissue repair and scar formation. Wound bed macrophages expressing CD301b selectively activate proliferation in APs and not other myofibroblasts. With age, impaired healing is associated with a reduction in CD301b⁺ macrophages (M ϕ) and APs. These findings identify distinct cellular and molecular interactions that support myofibroblast heterogeneity.

研究对成纤维细胞的遗传特性进行分析, 并观察其在小鼠和人类机体中的功能及效应, 结果发现, 在机体老化过程中这些细胞对损伤和改变的反应会表现出多种差异; 比如当机体出现损伤后, 一类在正常情况下产生脂肪细胞的成纤维细胞亚群就会开始形成疤痕组织用以修复皮肤组织, 相比小鼠皮肤而言, 这些成纤维细胞在人类皮肤组织中的水平会发生下降。此外, 研究人员还阐明了巨噬细胞在帮助机体抵御感染、伤口愈合以及疤痕形成上所扮演的关键角色, 在组织再生高峰期出现的巨噬细胞会选择性地成纤维细胞亚群发送信号。

Brett A. Shook, Renee R. Wasko, Guillermo C. Rivera-Gonzalez, et al. Myofibroblast proliferation and heterogeneity are supported by macrophages during skin repair, *Science* (2018).

Nature :解析 NLRP3 蛋白的新型 作用机制

德州大学西南医学中心的科学家们通过研究揭开了名为 NLRP3 的蛋白质是如何促进机体产生炎症来响应一系列看似不相关的刺激的。研究人员调查了一种涉及 NLRP3 蛋白的免疫系统途径, NLRP3 对于细胞中炎性小体的组装非常重要, 当对包括毒素及胆固醇晶体等一系列有毒物质产生反应后, 炎性小体就会诱发炎性细胞死亡的通路, 同时炎性小体还会增加机体产生免疫系统特殊物质, 比如白细胞介素等, 其会帮助产生机体的免疫反应。

此外, NLRP3 蛋白还是一系列自身炎性疾病的发病基础, 比如 Cryopyrin 蛋白相关周期性综合征 (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS), 其会诱发家族性感冒自身炎性综合征 (FCAS)、痛风以及一系列与阿尔兹海默病相关的大脑细胞炎症。

研究将生化、成像和遗传学技术相结合, 发现了细胞中此前一种未知的结构改变, 研究者表示, 多样化的刺激会促进细胞中反面高尔基体网 (TGN) 破裂成巨大的囊泡或充满液体的囊状结构, 这些囊泡中含有特殊的脂质成分 (PI4P), 其能与 NLRP3 蛋白的特殊区域相结合, 这种结合作用会诱发一系列事件, 从而激活炎性小体的功能。NLRP3 炎性小体非常特殊, 因为其能被一系列刺激所诱发表达, 研究还发现, NLRP3 炎性小体并不会直接识别有毒的物质, 其能够检测多种不同因子所引发的细胞结构改变。

Chen J, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation, *Nature*. 2018 Nov 28.

doi: 10.1038/s41586-018-0761-3. [Epub ahead of print]

药物研发

FDA 批准 US 首个美罗华生物仿 制药 Celltrion 和梯瓦 Truxima

韩国生物制药公司 Celltrion 与合作伙伴梯瓦 (Teva) 开发的生物仿制药 Truxima (rituximab-abbs) 近日喜获美国食品和药物管理局 (FDA) 批准成为首个美罗华 (Rituxan) 生物仿制药, 作为一种单药疗法或与化疗联合用药, 用于 CD20 阳性、B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 成人患者的治疗。

FDA 批准首款罕见肌无力综合 征疗法上市

FDA 批准 Catalyst Pharmaceuticals 公司的 Firdapse (amifampridine) 上市, 用于治疗成人 Lambert-Eaton 肌无力综合征 (LEMS) 患者。LEMS 是一种罕见的影响神经肌肉接头传导功能的自身免疫性疾病。这是 FDA 批准的第一款治疗 LEMS 的疗法。

欧盟批准首个遗传性血管性水肿 (HAE) 单抗药物

英国制药公司 Shire 是罕见疾病领域的全球生物技术领导者。近日, 该公司宣布欧盟委员会 (EC) 已批准 Takhzyro (lanadelumab-flyo) 皮下注射液, 作为一种预防性药物, 用于 12 岁及以上遗传性血管水肿 (HAE) 患者, 预防血管性水肿的反复发作。Takhzyro 是治疗 HAE 的首个单抗类药物, 在美国, 该药于今年 8 月获批相同适应症。

FDA 批准安斯泰来二代 FLT3 抑制剂 Xospata 治疗复发性/难治性 AML

FDA 已批准 Xospata (gilteritinib), 用于经 FDA 批准的一种检测方法证实存在 FLT3 突变的复发性或难治性 (药物难治) 急性髓性白血病 (AML) 成人患者的治疗。Xospata 是一种口服疗法, 此次批准, 使该药成为 FDA 批准用于复发性或难治性 AML 患者群体的首个也是唯一一个 FLT3 靶向制剂, 同时也标志着安斯泰来进入了美国血液癌症治疗领域。

FDA 批准首款 Rituxan 生物类似药

美国 FDA 批准安斯泰来公司治疗急性骨髓性白血病的原创药 Xospata 上市, 打破了 FDA 年度批准新药数目的历史纪录。而在同一天, FDA 还打破了另一项相对不太为人关注的纪录。FDA 批准了 Celltrion 公司的 Truxima (rituximab-abbs) 上市, 可以作为单药或与化疗联用, 治疗 CD20 阳性, B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 成人患者。Truxima 是首款 FDA 批准的重磅抗癌药 Rituxan 的生物类似药。

临床指南

2018 ERC 复苏指南 : 心脏骤停抗心律失常药物的应用(更新版)

2018 年 11 月, 欧洲复苏委员会(ERC) 更新了复苏指南中关于心脏骤停抗心律失常药物的应用建议, 2018 欧洲更新版复苏指南主要聚焦心脏骤停高级生命支持期间抗心律失常药物的作用。

Soar J, Perkins GD, Maconochie I, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 Update - Antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. Resuscitation. 2018 Nov 26. pii: S0300-9572(18)31096-7.

2018 ASH 静脉血栓栓塞管理指南 : 静脉血栓栓塞的诊断

2018 年 11 月, 美国血液病学会(ASH) 发布了静脉血栓栓塞管理指南, 本文为该指南中关于静脉血栓栓塞的诊断部分内容, 文章主要介绍了静脉血栓栓塞的现代诊断策略, 内容涉及肺栓塞的评估, 深静脉血栓形成以及复发性静脉血栓栓塞的诊断评估。

Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018 Nov 27;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.

2018 ACR/NPF 指南 : 银屑病关节炎的治疗

2018 年 11 月, 美国风湿病学会(ACR) 联合国家银屑病基金会(NPF) 共同发布了银屑病关节炎的治疗指南, 指南主要目的是针对银屑病关节炎的药物以及非药物治疗提出循证指导建议, 内容涉及活动性银屑病冠军恶意的管理, 银屑病性脊柱炎, 主要附着点炎以及相关共病的管理。

Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Send to Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Nov 30. doi: 10.1002/acr.23789. [Epub ahead of print]