

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第17期
(总第80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

Cell : 泻药引起肠道微生物组发生长期变化.....	2
Cell Host & Micro : 开发出彻底治疗便秘的细菌性疗法.....	2
Science : 发现重写创伤记忆的神经元	3
Science : 揭示肺神经内分泌细胞扩大过敏性哮喘反应机制.....	4
Nature : 阻断氧化磷脂的抗体有望阻止炎症和动脉粥样硬化.....	4
Nature : 破解脂肪酸代谢之谜.....	5
Cell : 基因 CDK12 失活或可让一部分晚期前列腺癌患者受益于免疫疗法	5
Nature : 发现胰腺癌如何导致患者体重减轻.....	6
JCI : 发现通过表观遗传减脂的重要分子	6

药物研发

Keytruda 获美国 FDA 批准治疗淋巴瘤.....	6
FDA 批准罗氏 Avastin 联合化疗用于晚期卵巢癌术后治疗	7
FDA 授予 Albireo 首创胆汁转运蛋白抑制剂 A4250 罕见儿科病资格	7

临床指南

2018 多学科专家共识：克罗恩病抗纤维化狭窄治疗的标准化定义，诊断和治疗目标.....	7
2018 ATS 临床实践指南：原发性纤毛运动障碍的诊断	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：2018 年 6 月 25 日

021-63846590-778045

前沿进展

Cell : 泻药引起肠道微生物组发生长期变化

美国科学家最新研究发现在小鼠服用泻药不到一周后, 它们的肠道菌群组成和免疫系统活化就发生改变。提示肠道微生物组是在早期获得的, 并且随后是非常稳定的观点有点过于简单化。

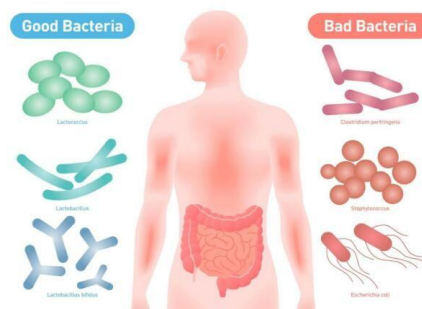
在 6 天时间里将 Miralax 添加到已接受人类肠道微生物定植的无菌小鼠和携带着正常小鼠肠道微生物的小鼠喝的水中, 这会导致这些小鼠腹泻。在接受这种处理之前、期间和之后, 这些小鼠的肠道微生物群落组成差异很大。提示接触肠道微生物就有可能逆转由腹泻引起的肠道菌群变化。

小鼠出现腹泻时, 保护肠内膜免受它的内含物损害的粘液层变薄, 但在泻药移除两周后恢复。这项新的研究中, 具有有限的由三个成员组成的肠道菌群的小鼠在喝了含有 Miralax 的水后会对这些肠道微生物产生抗体, 但未接受 Miralax 处理的小鼠并不会如此。这表明小鼠免疫系统在腹泻期间受到激活。对这些肠道微生物中的一些微生物产生的免疫反应在从移除这种泻药中恢复两周后仍然持续存在, 这提示着对宿主的影响可能会持续很长时间。这些发现可能有助于研究人员理解患者 (比如肠易激综合征患者) 中的肠道菌群变化与腹泻之间的关系。

Tropini C, Moss EL, Merrill BD, et al. Transient Osmotic Perturbation Causes Long-Term Alteration to the Gut Microbiota. Cell, 14 June 2018, 173(7):1742–1754, doi:10.1016/j.cell.2018.05.008 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867418305853/pdf?md5=2dbf52060f701d3692b2eb18bf1b32f4&pid=1-s2.0-S0092867418305853-main.pdf>

Cell Host & Micro : 开发出彻底治疗便秘的细菌性疗法

梅奥诊所的研究人员通过小鼠研究发现遗传工程化的细菌或有望作为治疗便秘的新疗法。研究开发出了遗传工程化的细菌, 其能够产生大量化学色胺类物质, 相比其它便秘药物而言, 这些物质能帮助食物通过肠道消化, 同时并不会产生太多副作用。



色胺能够激活小鼠肠道中对血清素能够产生反应的特殊受体, 从而促进结肠内壁体液的分泌; 这些工程化的细菌则能够通过色胺给小鼠肠道受体施加作用来促进结肠组织分泌水分, 从而加速食物穿过胃肠道组织, 在不影响饮食和微生物群落的前提下, 促进机体对食物的消化。这些细菌所产生的色胺在机体肠道内通常会快速降解, 而且似乎并不会在血液中出现水平增加的情况, 但却能降低胃肠道外部的副作用风险, 而治疗便秘的其它药物则会影响机体的不同区域。本研究对于后期研究诸如肠易激综合征等胃肠道障碍也提供了新的思路。

Bhattarai Y, Williams BB, Battaglioli EJ, et al. Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion. Cell Host Microbe. 2018 Jun 13;23(6):775–785.e5. doi:10.1016/j.chom.2018.05.004

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312818302580/pdf?md5=4e68ea7eabd560218d2ff313d11cdc9c&pid=1-s2.0-S1931312818302580-main.pdf>

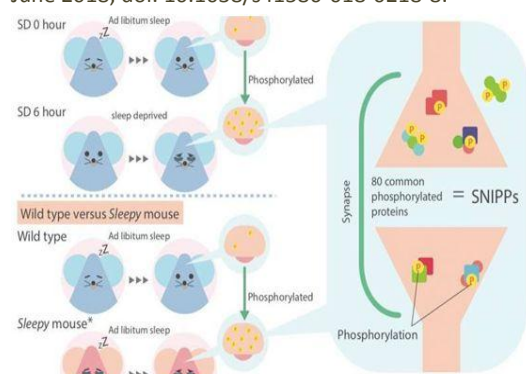
Nature : 为何哺乳动物会犯困 ?

脑蛋白磷酸化可能是关键

来自日本、美国和中国的研究人员发现睡眠需求的分子底物应当在所有大脑区域中都能观察到,而且应当在觉醒期间逐渐积累,在睡眠中消失。免疫化学和质谱结果表明在 Sleepy 突变小鼠和睡眠剥夺小鼠的整个大脑中,蛋白磷酸化水平增加了。Sleepy 突变小鼠大脑中的蛋白磷酸化增加模式类似于睡眠剥夺小鼠大脑中的蛋白磷酸化增加模式。他们还发现全脑磷酸化蛋白质组中的磷酸化事件数量发生剂量依赖性增加,这可用于追踪增加的睡眠需求。

通过分析蛋白磷酸化变化的数量,确定了当小鼠昏昏欲睡时 80 种发生高度磷酸化的脑蛋白,睡眠需求指数磷酸化蛋白的磷酸化状态随着睡眠需求变化而变化。这项研究证实长时间醒着导致高度磷酸化,而睡眠促进大脑蛋白质组发生全局去磷酸化。鉴于睡眠-觉醒周期影响认知,这项研究可能有助于理解让大脑发挥最佳功能的睡眠-觉醒模式。

Wang Z, Ma J, Miyoshi C, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature*, Published online: 13 June 2018, doi: 10.1038/s41586-018-0218-8.



Science : 发现重写创伤记忆的神经元

一项新研究在细胞水平展示了一种疗法如何能够治疗长期的创伤记忆。研究发现大脑中的远程恐惧减弱与一组参与储存这些记忆的神经元的活性相关联。

这项研究中使用的小鼠经过基因修饰后携带着一种“报道基因”,这种报道基因产生可识别的和可测量的信号的--比如一种荧光蛋白,用于追踪神经元活性。通过开展让这些小鼠产生持久性创伤记忆的恐惧训练,这些研究人员首先鉴定出齿状回中参与储存长期创伤记忆的神经元亚群。这些小鼠随后接受了减少恐惧的训练--类似于人类中的暴露治疗。当再次观察小鼠大脑时,一些在回忆创伤记忆时有活性的神经元不再表现出恐惧时仍然是有活性的。重要的是,小鼠更少地不再产生恐惧,就有更多的这些回忆神经元会重新活化。这首次提示相同的神经元群体可能参与储存和减弱创伤记忆。

随后在暴露治疗期间降低了这些回忆神经元的兴奋性,结果发现与对照小鼠相比,这些小鼠表现出较差的恐惧减少。但是,当他们降低齿状回中的其他神经元的兴奋性时,就没有产生这种效果,这就表明齿状回中的这些回忆神经元对恐惧减弱是至关重要的。最后,在治疗性干预期间增强这些回忆神经元的兴奋性时,他们发现这些小鼠表现出改善的恐惧减少。因此,他们得出结论,减轻远程恐惧记忆取决于他们在齿状回中鉴定出的这些回忆神经元的持续活性。

Khalaf O, Resch S, Dixsaut L et al. Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation. *Science* 2018 Jun 15;360(6394):1239-1242.doi:10.1126/science.aas9875.

<http://science.sciencemag.org/content/360/6394/1239/tab-pdf>

Science : 揭示肺神经内分泌细胞扩大过敏性哮喘反应机制

最近开展的一项体内研究揭示出 PNEC 正常地形成被称作神经上皮小体的自聚集单元是限制初始肺部中的免疫细胞数量所必不可少的。为了检验 PNEC 在肺部中起着化学传感器作用的假设, 研究人员通过让气道上皮细胞中的 *Ascl1* 失活培育出缺乏 PNEC 的小鼠突变体。他们遵照现存的哮喘模型规定, 让小鼠突变体接触卵清蛋白或屋尘螨。测试这些小鼠突变体是否显示出与对照小鼠不同的哮喘反应, 并通过鉴定 PNEC 的分子效应物和细胞靶标阐明了作用机制。作为功能测试的补充, 他们还研究了人类哮喘患者的 PNEC 是否会出现病理变化。

研究结果证实尽管 PNEC 是气道中一个罕见的细胞群体, 但它们在将气道中的过敏原信号放大为粘膜 2 型免疫反应中起着至关重要的作用。具体而言, PNEC 通过它们产生的产物 GABA 刺激气道上皮粘液产生。与此同时, PNEC 通过它们产生的另一种产物 CGRP 刺激 ILC2 产生细胞因子, 这些细胞因子接着招募下游的免疫细胞。PNEC 和 ILC2 在富集气道颗粒的气道分叉处形成了神经免疫模块。这些研究结果表明 PNEC-ILC2 轴的功能是检测气道中的输入信号, 如过敏原, 并将这些输入信号放大为肺部中的输出信号, 如过敏性哮喘反应。

Sui P, Wiesner DL, Xu J. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science*, 08 Jun 2018, 360(6393):eaan8546, doi:10.1126/science.aan8546
<http://science.sciencemag.org/content/360/6393/eaan8546/tab-pdf>

Nature : 阻断氧化磷脂的抗体有望阻止炎症和动脉粥样硬化

来自美国的研究人员利用一种结合到氧化磷脂 (oxidized phospholipid, OxPL, 即发生氧化的磷脂) 上的天然抗体阻断小鼠中的炎症。即便小鼠摄入高脂肪食物, 这种抗体也会让它们免受动脉斑块形成、动脉粥样硬化和肝脏疾病, 从而延长它们的寿命。他们首次在一生命系统中证实了 OxPL 触发炎症和导致动脉斑块的形成。这些结果也提示着一种阻止或逆转多种炎性疾病的新方法。

利用基因工程培育出特殊性质的小鼠使其成为研究动脉粥样硬化的一种良好模型; 它们产生一种被称作 E06 的抗体的一个片段, 这个片段刚好足以结合 OxPL, 从而阻止 OxPL 引起免疫细胞产生炎症的能力, 不过它本身并不足以导致炎症。给这些小鼠喂食高脂肪食物。与对照小鼠相比, 含有 E06 抗体的小鼠体内发生的动脉粥样硬化减少了 28%~57%, 即便在一年后也是如此, 不过具有较高的胆固醇水平。

这种抗体还会降低主动脉瓣钙化 (主动脉瓣硬化和变窄)、肝脂肪变性 (脂肪肝疾病) 和肝脏炎症。在那些产生 E06 抗体的小鼠体内, 血清淀粉样蛋白 A 减少 32%, 其中血清淀粉样蛋白 A 是全身性炎症的一种标志物。E06 抗体也会延长这些小鼠的寿命。在 15 个月后, 所有产生 E06 抗体的小鼠都存活, 而对照小鼠的存活率为 54%。

Que X, Hung MY, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids are proinflammatory and proatherogenic in hypercholesterolaemic mice. *Nature*, 14 June 2018, 558(7709):301-306, doi:10.1038/s41586-018-0198-8
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0198-8.pdf>

Nature : 破解脂肪酸代谢之谜

瑞士的研究人员展示了乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 如何组装成不同的细丝 (filament)。该研究阐明 ACC 细丝的详细结构揭示了它们对酶活性的影响。

ACC 是代谢的一种关键调节物,也是脂肪酸产生的定步酶 (pacemaker enzyme)。仅大约一半的 ACC 酶催化化学反应,另一半 ACC 酶负责控制 ACC 活性,作为一种检测 ACC 产物需求的传感器发挥作用,并且作为这种酶的一种开启-关闭开关发挥作用。ACC 的活性并不总是相同的。根据它的形状,它具有较高或较低的活性。指示过量碳水化合物存在的代谢物促进这种酶进入活性状态。数十个 ACC 酶连接在一起形成单个细丝。在这种细丝中,这些酶结构域稳定地排列在一起从而在功能上相互作用。ACC 的活性也能够通过形成细丝而被关闭。特定的控制因子迫使 ACC 形成没有活性的细丝,在这些没有活性的细丝中,这些酶结构域被严格地分隔开。

鉴于 ACC 在代谢中的关键作用,它是药物开发的重要靶标。抑制 ACC 活性有潜力抵抗癌症或某些病毒感染,这是因为迅速增殖的肿瘤细胞和有包膜病毒需要极其大量的脂肪酸作为膜成分。ACC 也可能作为控制与异常脂质和碳水化合物代谢有关的心血管疾病和糖尿病 (统称为“代谢综合征”) 风险因素的靶标。这项研究为开发干扰 ACC 活化和细丝形成最终限制脂肪酸合成的选择性 ACC 抑制剂提供了新的可能。

Hunkeler M, Hagmann A, Stüttgen E et al. Structural basis for regulation of human acetyl-CoA carboxylase. *Nature*, Published online: 13 June 2018, doi:10.1038/s41586-018-0201-4
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0201-4.pdf>

Cell : 基因 CDK12 失活或可让一部分晚期前列腺癌患者受益于免疫疗法

来自美国的研究人员发现前列腺癌具有一种独特的遗传变化模式的男性患者要比其他的男性患者更可能受益于免疫疗法。开发检测这种独特的遗传变化模式的基因测试方法可能有助于鉴定出对免疫疗法作出反应的男性患者。

这些研究人员分析了从已发生肿瘤扩散的 360 名晚期前列腺癌男性患者体内收集的肿瘤 DNA。他们发现 7% 的男性患者体内的肿瘤缺失了基因 CDK12 的两个拷贝,这一特征与一种独特的额外遗传变化模式相关联。具有这种遗传变化模式的肿瘤样品要比其他的晚期前列腺癌样品含有更高数量的免疫细胞。它们在它们的表面上也含有更高数量的被称作新抗原 (neoantigen) 的蛋白片段。这些新抗原有助于免疫系统识别肿瘤细胞。与更高数量的免疫细胞和新抗原相关的肿瘤往往更好地对免疫疗法作出反应,这可能是因为免疫系统已开始识别癌症中的蛋白片段为外来的。

在这项新的研究中,与缺失的 CDK12 基因拷贝相关的遗传变化模式与其他的之前鉴定出的前列腺癌遗传亚型不同。如果这项研究能够在更多的患者中得到重现的话,那么它可能导致人们开发出一种新的基因测试方法作为提供免疫疗法的先导。在未来,CDK12 也可能作为一种遗传弱点加以探究。这种弱点可能被新的精准药物用于靶向治疗前列腺癌。

Wu YM, Cieřlik M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell*, 14 June 2018, 173(7):1770–1782, doi:10.1016/j.cell.2018.04.034
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0>

092867418305658/pdf?md5=a42d049e43e8915f0e
a950f325876d2f&pid=1-s2.0-S0092867418305658-m
ain.pdf

Nature :发现胰腺癌如何导致患者体重减轻

一项新研究在小鼠中发现即便是非常微小的早期胰腺瘤也会破坏关键的消化酶产生。即使与正常小鼠吃同样数量的食物,具有这些早期胰腺瘤的小鼠也会减轻它们的体重。这些小鼠不能消化所有的食物,因此它们进入饥饿模式,在这种模式中,身体开始分解其他组织,尤其是脂肪组织。

研究人员发现将胰腺瘤细胞植入到身体其他部位中时,体重减轻并未发生。这提示肿瘤细胞并不分泌在血液中循环流通的体重减轻因子;相反,仅是在胰腺时促进组织损耗。用胰酶处理确实扭转了它们的体重减轻。然而,这些小鼠实际上比具有胰腺瘤但没有接受胰酶处理的小鼠存活得更短。这一发现与之前在小鼠中开展的证实卡路里限制能够具有抵抗癌症和其他疾病的保护作用的研究相一致。

这项发现促使研究人员观察到他们是否能够发现体重减轻与人类胰腺癌患者存活之间存在关联。在对 782 例胰腺癌患者的医疗记录和血液样本分析时,他们发现确诊胰腺癌时的组织损耗程度与存活时间不存在关联。鉴于这种机制对胰腺瘤是非常特异性的,因此可能与其他类型的癌症观察到的组织损耗背后的原因不同。

Laura V. Danai, Ana Babic, Michael H. Rosenthal et al.
Altered exocrine function can drive adipose wasting
in early pancreatic cancer. *Nature*, Published
online:20 June 2018, doi:10.1038/s41586-018-0235-7
<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0235-7.pdf>

JCI :发现通过表观遗传减脂的重要分子

组蛋白去甲基化酶 JMJD3 能够在表观遗传修饰水平调控发育和分化、免疫以及肿瘤发生过程,但 JMJD3 在代谢调节方面的作用还没有得到深入研究。最近美国研究人员发现 JMJD3 能够在饥饿情况下促进 β 氧化过程降低脂质水平

研究人员发现 JMJD3 是 SIRT1 的基因特异性转录合作伙伴,在饥饿情况下能在表观遗传修饰水平激活线粒体 β 氧化相关基因的表达,但是不会影响糖异生相关基因。从机制上来说,研究人员发现 JMJD3 与 SIRT1 和核受体 PPAR α 形成一个正向自调控回路,调节饥饿诱导的 PKA 信号途径,并在表观遗传修饰水平激活与 β 氧化相关的基因,包括 Fgf21, Cpt1a 和 Mcad。研究人员认为 JMJD3 组蛋白去甲基化酶或可作为一个药物靶点用于肥胖、脂肪肝和 2 型糖尿病的治疗,特异性降低脂质水平同时不会引起血糖水平的升高。

Seok S, Kim YC, Byun S et al. Fasting-induced JMJD3 histone demethylase epigenetically activates mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Clin Invest*.
<https://doi.org/10.1172/JCI97736>
<https://www.jci.org/articles/view/97736/pdf>

药物研发

Keytruda 获美国 FDA 批准治疗淋巴瘤

FDA 已经批准其重磅免疫疗法 Keytruda 上市,治疗纵膈大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL,一种非霍奇金淋巴瘤)。值得一提的是,这是首个治疗这一疾病的抗 PD-1

疗法,也是 Keytruda 在恶性血液癌症领域的第二个适应症。具体为既往已接受 2 种或 2 种以上疗法但病情复发的成人及儿童 PMBCL 患者。Keytruda 不推荐用于需要紧急细胞减灭疗法的 PMBCL 患者。此次批准基于肿瘤缓解率和缓解持续时间并通过 FDA 的加速审批程序批准,进一步的完全批准,将取决于确证性研究中临床受益的验证和描述。

FDA 批准罗氏 Avastin 联合化疗用于晚期卵巢癌术后治疗

FDA 已批准安维汀 (Avastin, 通用名: bevacizumab, 贝伐单抗) 与化疗 (卡铂+紫杉醇) 联合治疗后继续采用 Avastin 单药治疗, 用于晚期 (III 期或 IV 期) 卵巢癌女性患者初次手术切除后的治疗。此次批准是在横跨 6 种不同类型癌症方面收获的 FDA 第 10 张批文, 也代表 Avastin 在近 4 年来的第 4 个妇科肿瘤学适应症, 包括晚期宫颈癌、铂类化疗后复发的 2 种卵巢癌类型。

Avastin 是一种单克隆抗体药物, 可特异性结合并抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 的生物效应。Avastin 可抑制肿瘤生长、延长生存期, 且对化疗副作用的影响有限。Avastin 已成为临床上肿瘤抗血管生成治疗的重要支柱。

FDA 授予 Albireo 首创胆汁转运蛋白抑制剂 A4250 罕见儿科病资格

FDA 已授予其先导药物 A4250 治疗进行性家族性肝内胆汁淤积症 (PFIC) 的罕见儿科疾病资格认定。PFIC 是一种罕见且危及生命的肝脏疾病, 以严重肝内胆汁淤积为

主要特征, 目前尚无获批的治疗药物。A4250 是一种首创的强效选择性回肠胆汁转运蛋白 (IBAT) 抑制剂, 具有最小的全身暴露并在肠道内局部发挥作用。目前该药正被开发用于罕见儿童胆汁淤积性肝病的治疗, 其中, 治疗 PFIC (1 型和 2 型) 已处于 III 期临床。

临床指南

2018 多学科专家共识: 克罗恩病抗纤维化狭窄治疗的标准化定义, 诊断和治疗目标

纤维化性狭窄是克罗恩 (CD) 常见的并发症, 约有一半的患者会受此影响。本文主要针对克罗恩病抗纤维化狭窄治疗的标准化定义, 诊断和治疗目标提出共识建议。Rieder F, Bettenworth D, Ma C, et al. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun 19. doi: 10.1111/apt.14853. [Epub ahead of print]

2018 ATS 临床实践指南: 原发性纤毛运动障碍的诊断

2018 年 6 月, 美国胸科学会 (ATS) 发布了原发性纤毛运动障碍的诊断指南, 指南的主要目的是分析当前证据并提出原发性纤毛运动障碍的诊断建议, 文章主要针对原发性纤毛运动障碍的诊断的四个问题提出指导建议。

Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jun 15;197(12):e24-e39. doi:10.1164/rccm.201805-0819ST.