

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第26期
(总第26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: 单细胞分析阐明癌症干细胞在脑癌中的关键角色	2
Oncotarget: 胃肠道间质瘤的新型药物靶点	2
Nat Cell Biol: 发现乳腺癌的新型细胞起源	2
JCB: 新型药物组合或可有效改善癌症化疗的成功率	3
血液样本中的肿瘤细胞或能帮助预测前列腺癌的扩散	3
Sci Transl Med: 一种新型阿尔茨海默症治疗药物	4
Stem Cells: 干细胞疗法治疗创伤性脑损伤已通过 I/IIa 期临床试验	4
Cell Rep: 一种阻止肥胖的代谢开关	4
Cell: 移除蛋白 Gal3 或可逆转胰岛素耐受性	5
Nature: 特殊抗菌蛋白或有望治疗机体炎症	5
PNAS: U2AF 的不同构象在 mRNA 前体剪接中起着关键性作用	6
Cell: SIRT3 在调节线粒体中的关键作用	6

新药研发

礼来类风湿新药 baricitinib 关键 III 期临床显著改善患者生活质量	7
安进重磅抗炎药 Enbrel 获 FDA 批准治疗儿科斑块型银屑病	7
辉瑞终止新一代降脂药 PCSK9 抑制剂 bococizumab 全球临床开发	7

院内成果

郑俊克课题组干细胞调控最新研究成果	7
-------------------------	---

(周刊, 内部参考)

上海交通大学医学院图书馆

021-63846590-778045

出版日期: 2016 年 11 月 07 日

前沿进展

Nature : 单细胞分析阐明癌症干细胞在脑癌中的关键角色

麻省总医院、博德研究所及哈佛大学的研究人员通过联合研究,在单细胞水平上对脑瘤基因组进行了分析,发现癌症干细胞或许能够诱发少突神经胶质瘤的发生,同时研究者还首次在人类脑瘤样本中鉴别出了癌症干细胞及其分化的后代细胞。

研究者们利用 RNA 测序技术,直接在单细胞水平上对6份早期人类肿瘤样本的基因表达进行了研究。通过对4000多名个体机体的肿瘤细胞进行了分析,他们发现这些癌细胞主要能够分为三种发育类型,其中一种类似于神经干细胞,另外两种细胞类型由一些基因驱动了不同的分化路径;随后研究者观察到,每位患者机体中仅有一组癌症干细胞能够表现出增殖的迹象,而其它的癌症干细胞则没有这种表现。更重要的是,研究者在不同的肿瘤细胞基因克隆中发现了这三种不同的发育类型。

Single-cell RNA-seq supports a developmental hierarchy in human oligodendroglioma
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20123.pdf>

Oncotarget : 胃肠道间质瘤的新型药物靶点

加州大学圣地亚哥医学院和梅奥诊所的研究人员通过研究首次发现,刺猬信号通路(Hedgehog signaling pathway)或许对于胃肠道间质瘤(GIST)的形成非常重要,胃肠道间质瘤通常由KIT癌基因驱动形成。这项最新研究发现为克服酪氨酸激酶抑制剂的耐受性又迈出了一步。后期研究中,研究者希望能够通过更深层次的研究来阐明胃

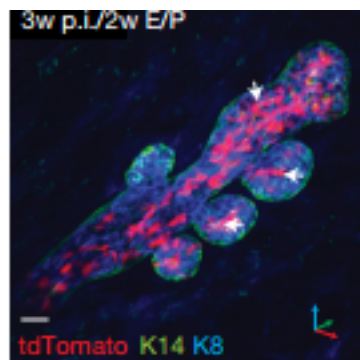
肠道间质瘤的发病机制,同时还能够开发出治疗这种癌症的新型药物。

Hedgehog pathway dysregulation contributes to the pathogenesis of human gastrointestinal stromal tumors via GLI-mediated activation of KIT expression
<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5b%5d=12909>

Nat Cell Biol : 发现乳腺癌的新型细胞起源

卡罗琳学院的研究人员通过研究描述了罕见的基底和腔体祖细胞群体,这些细胞能够引起正常的乳腺发育,并且能够为腔体乳腺癌的发展提供肿瘤开启细胞。研究者发现的这种祖细胞群体能够表达一种名为Lgr6的细胞表面受体蛋白,Lgr6同毛囊、皮肤、肺部及舌组织的干细胞直接相关。本文研究或许对于后期科学家们开展更多人类乳腺癌发病机制的研究非常关键,同时也为开发治疗乳腺癌的新型靶向疗法提供了新的思路 and 希望。

Lgr6 labels a rare population of mammary gland progenitor cells that are able to originate luminal mammary tumours
<http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/pdf/ncb3434.pdf>



JCB：新型药物组合或可有效改善癌症化疗的成功率

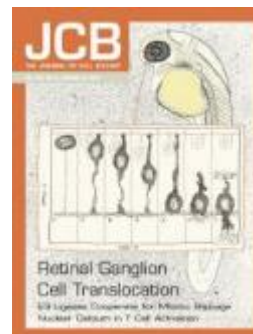
乔治亚州大学的研究人员通过研究发现了一种增强化疗抗癌能力的方法，相关研究或为后期开发新型抗癌疗法提供思路。

研究者首先揭示了有丝分裂滑脱发生的原因，即蛋白复合物 CRL2-ZYG11 行为发生的原因，抑制该蛋白复合物就能够明显改善抗微管疗法杀灭有丝分裂细胞的能力。通过将新型药物 MLN4924 同常规的抗微管疗法药物相结合，研究者就能够完全杀灭有丝分裂的癌细胞，目前药物 MLN4924 正在进行 1 期临床试验，这也就意味着，药物 MLN4924 已经进行了安全性的评估，而且研究者还确定了该药物的安全剂量及其副作用。

文章中研究者重点关注了有丝分裂的调节，主要是诱发细胞周期调节蛋白 B1-CDK1 的失活，B1-CDK1 对于细胞有丝分裂非常重要，因为 B1-CDK1 能够促进细胞的有丝分裂程序，因此细胞周期调节蛋白 B1 必须在有丝分裂期间被降解从而使得细胞能够退出有丝分裂，此前研究中，研究者发现，后期促进复合物/周期小体（APC/C 复合体）的活性能够靶向降解细胞周期调节蛋白 B1。

研究者鉴别出了一种名为 CRL2-ZYG11 的泛素连接复合物，其能够靶向作用细胞周期调节蛋白 B1 的降解，而且该通路在人类和秀丽隐杆线虫机体中都处于保守状态，在人类细胞中，CRL2-ZYG11 的失活并不会通过有丝分裂对细胞的传代带来影响，因为 APC/C 能够进行细胞周期调节蛋白 B1 的降解，然而当细胞周期调节蛋白 B1 过度表达或 APC/C 失活时，CRL2-ZYG11 就会帮助细胞退出有丝分裂过程。

如果 MLN4924 同抗微管疗法药物相结合能够在体外有效治疗患者，同时不产生副作用的话，那么其就有可能帮助研究者通过杀灭所有分裂的细胞来治疗多种类型的癌症。



The ubiquitin ligase CRL2ZYG11 targets cyclin B1 for degradation in a conserved pathway that facilitates mitotic slippage

<http://jcb.rupress.org/content/215/2/151.full-text.pdf>

血液样本中的肿瘤细胞或能帮助预测前列腺癌的扩散

近日，在英国国家癌症研究所癌症会议上，伦敦大学玛丽皇后学院的研究人员报告了最新研究成果，他们在前列腺癌患者血液样本中发现了一类循环肿瘤细胞或许和前列腺癌的扩散直接相关，这项研究首次发现循环肿瘤细胞或许能够作为指示前列腺癌扩散的标记物。研究人员对来自 80 名前列腺癌患者机体的样本组织进行研究分析，同时他们还寻找了能够在患者机体全身迁移和侵袭的癌细胞，携带这些癌细胞的样本很有可能来自于癌症已经发生扩散或具有侵袭性癌症的患者机体；这或许就意味着，未来这些特殊的癌细胞就能够作为潜在的标记物来帮助监测前列腺癌患者，并且帮助预测是否患者机体的疾病会发生扩散。

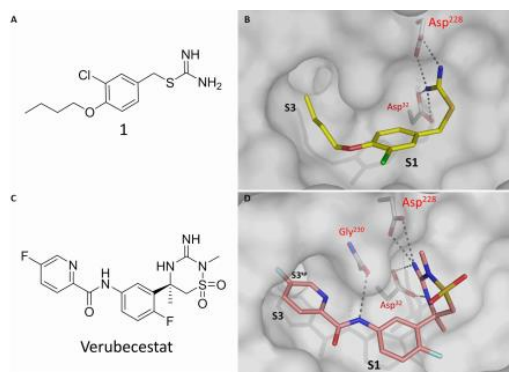
<http://medicalxpress.com/news/2016-11-tumor-cells-blood-samples-prostate.html>

Sci Transl Med : 一种新型阿尔茨海默症治疗药物

美国默克研究实验室的研究人员证明阿尔茨海默病的新 BACE1 抑制剂 verubecestat (MK-8931) 能够减少阿尔茨海默病的中枢神经β淀粉样蛋白水平, 而没有明显的副作用。参与第一次临床试验的 32 位患者被诊断为轻度至中度阿尔茨海默病。到目前为止, 用于中和 BACE1 酶的产品具有明显的副作用, 例如肝损伤或进一步的神经变性, 而该研究发现 verubecestat 没有这些副作用。研究人员发现, 一或两个剂量的 verubecestat 化合物足以降低蛋白水平而不引起副作用。目前正在进行两个 III 期临床试验, 将于 2017 年 7 月完成评估 verubecestat 的疗效。

The BACE1 inhibitor verubecestat (MK-8931) reduces CNS β -amyloid in animal models and in Alzheimer's disease patients.

<http://stm.sciencemag.org/content/8/363/363ra150.full.pdf+html>



Stem Cells : 干细胞疗法治疗创伤性脑损伤已通过 I/IIa 期临床试验

美国德克萨斯大学健康科学中心的最近一项临床试验用病人自身干细胞进行了创伤后脑损伤治疗, 结果表明这种细胞治疗能够抑制机体对创伤的神经炎症性应答, 从而保护脑组织, 该研究证实了这种方法的安

全性和可行性。研究人员将在 IIb 期临床试验中继续推进这种方法的研究。

该研究得到美国国防部的 680 万美元资助, 继续进行 IIb 期临床研究, 评估这种干细胞疗法对创伤性脑损伤新病人的安全性和治疗效果——包括是否对大脑有结构性改善。在这项临床试验中, 研究人员在病人受伤后 48 小时内完成了骨髓收集, 细胞加工和干细胞的重新灌注。他们利用磁共振成像和弥散张量成像技术评估了治疗效果。尽管治疗组的病情更为严重, 但他们与脑部功能有关的关键区域仍然得到了结构性保护, 关键的炎症细胞因子出现了下降。

Treatment of Severe Adult Traumatic Brain Injury
Using Bone Marrow Mononuclear Cells

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/stem.2538/epdf>

Cell Rep : 一种阻止肥胖的代谢开关

加拿大蒙特利尔大学医院研究中心的研究人员发现一种阻止肥胖代谢的开关——一种特定的酶: α/β 水解酶结构域-6 (α/β hydrolase domain-6, ABHD6 酶, 证实当大脑中的这种酶在鼠下丘脑的某些神经元中被阻断的话, 那么这些鼠不可能减轻体重, 即便它们遵守一种理想的体重减轻方案。研究人员构建出在大脑局部区域——也就是特定的下丘脑神经元群体——缺乏 ABHD6 酶的基因改造小鼠。研究人员发现这种酶在身体适应极端条件中发挥着一种开关的作用, 证实了 ABHD6 酶在维持下丘脑的特定神经元内的稳态平衡中发挥着关键性作用。

α/β -Hydrolase Domain 6 in the Ventromedial Hypothalamus Controls Energy Metabolism Flexibility
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S211124716313730>

Cell : 移除蛋白 Gal3 或可逆转胰岛素耐受性

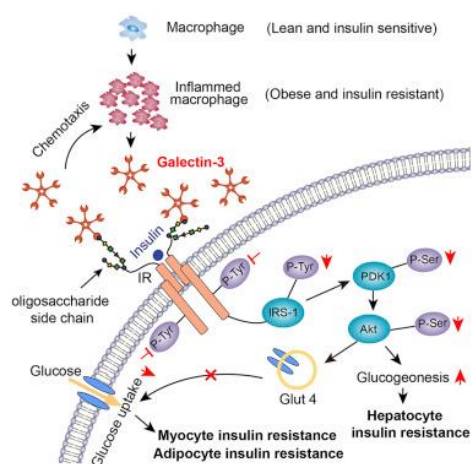
美国加州大学圣地亚哥分校等机构的研究人员发现在肥胖和糖尿病模式小鼠体内，移除蛋白半乳糖凝集素 3（galectin-3, Gal3）能够逆转糖尿病胰岛素耐受性和葡萄糖耐受不良。

通过结合到细胞表面上的胰岛素受体，Gal3 阻止胰岛素结合到这些受体上，从而导致细胞胰岛素耐受性。研究人员证实通过基因手段移除 Gal3 或者利用药物抑制剂靶向它，胰岛素敏感性和葡萄糖耐受性能够恢复正常，即便是年老的模式小鼠体内，也是如此。然而，肥胖症状仍然保持不变。

研究人员还鉴定出源自骨髓的巨噬细胞是导致胰岛素耐受性的 Gal3 的来源。更为重要的是，他们发现 Gal3 是由巨噬细胞产生的，然后能够导致肝细胞、脂肪细胞和肌肉细胞产生不依赖于炎症的胰岛素耐受性。研究人员将继续研究 Gal3 剔除作为非酒精性脂肪性肝炎以及心脏和肝脏纤维化的一种可能的治疗靶标。

Hematopoietic-Derived Galectin-3 Causes Cellular and Systemic Insulin Resistance

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416314453>



Nature：特殊抗菌蛋白或有望治疗机体炎症

加利福尼亚大学的研究人员通过研究发现，将一种名为小菌素的抗菌蛋白引入到肠道发炎的小鼠机体中或许就能够降低小鼠肠道的发炎程度，同时研究者还发现小菌素或许能够调解肠道中不同类型细菌的关系。

研究者促使多个小鼠患上肠道易激综合症，随后将这些小鼠分为几个小组，其中一部分小鼠接受一定剂量的能够产生小菌素的大肠杆菌，另外一部分小鼠接受不能够产生小菌素的大肠杆菌，第三组小鼠则接受一定剂量能够引发腹泻的肠炎沙门菌，第四小组的小鼠则接受在人类克罗恩病中扮演重要角色的大肠杆菌。结果发现，有益生作用的大肠杆菌能够快速繁殖来抵御消除肠道中有害的细菌，随后导致机体炎症下降；同时研究者还发现，这种有益菌群还能够降低被感染小鼠机体中肠炎沙门菌的水平。

研究者指出,将产小菌素的有益细菌引入到患肠道易激综合症的患者机体中或许有望成为一种新型疗法来帮助降低患者机体炎症,同时还能够克服和抗生素耐药性相关的一些问题。

Microcins mediate competition among Enterobacteriaceae in the inflamed gut

<http://www.nature.com/nature/journal/vaap/ncurrent/pdf/nature20557.pdf>

PNAS : U2AF 的不同构象在 mRNA 前体剪接中起着关键性作用

在基因的 RNA 转录本能够表达蛋白之前,它们的非编码区被一种称作剪接体的复合体移除。在一项新的研究中,德国慕尼黑大学和慕尼黑理工大学科学家们报道这种分子复合体的一种成员的不同构象在这种移除过程中发挥着至关重要的作用。

研究人员证实在剪接体在 mRNA 前体上的组装中起着至关重要作用的一种蛋白所采用的不同结构构象对剪接效率产生关键性影响。研究的被称作 U2 辅助因子

(U2AF) 的组装因子在正确识别这些内含子的一端上的剪接位点中发挥关键性作用。研究人员利用单分子荧光显微技术证实在 U2AF 的游离形式时,它的大亚基是一种高

<http://www.pnas.org/content/early/2016/10/26/16058731113.full.pdf>

度动态的蛋白。利用核磁共振开展的实验进一步提供与 U2AF 的结构和构象动态变化相关联的信息,发现 U2AF 的大亚基在微妙到毫秒的时间范围内快速地切换它的构象:从一种开放结构切换到一种封闭结构。仅有开放结构的这种大亚基能够结合到 mRNA 前体上。再者,具有这种构象的这种大亚基的比例依赖于可获得的 mRNA 前体序列的相对结合亲和力。这些结果提示着 U2AF 的大亚基采取的不同结构构象起着调节不同剪接位点上的剪接效率的作用。接着对 mRNA 前体如何被切割和剪接产生显著的影响,而这不仅会影响最终蛋白的结构,而且也影响它的合成速率。

Recognition of the 3' splice site RNA by the U2AF heterodimer involves a dynamic population shift

Cell : SIRT3 在调节线粒体中的关键作用

美国哈佛医学院的团队构建出在线粒体中发现的去乙酰化酶的蛋白相互作用图谱,即蛋白相互作用组,随后利用这种图谱揭示一种特定的去乙酰化酶如何与它的蛋白搭档相互合作来维持线粒体正常运转。

研究团队绘制了 89 种蛋白的星座图以便观察到去乙酰化酶蛋白家族的三个成员 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 哪个结合得最为牢固。这种方法让他们发现 SIRT3 和它在调节线粒体健康中发挥的关键性作用。损伤控制在细胞和它们的组分中发挥着至关重要的作用,能够启动一种降解缺陷组分的过程。但是,结果证实 SIRT3 以一种不同的方式介

入,它快速对线粒体应激做出反应,同时不用启动自我摧毁的开关。

研究发现了 SIRT3 和它的蛋白结合搭档 ATP5O 对这种 pH 下降做出的反应是翻动其他蛋白上的化学标记,和改变它们在线粒体中的交谈对象。作为对细胞应激做出的反应, SIRT3 和 ATP5O 能够拨动这些化学相互作用直到合适的平衡得到恢复。

Mitochondrial Sirtuin Network Reveals Dynamic SIRT3-Dependent Deacetylation in Response to Membrane Depolarization

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741631399X>

新药研发

礼来类风湿新药 baricitinib 关键 III 期临床显著改善患者生活质量

美国医药巨头礼来与合作伙伴 Incyte 近日公布了类风湿性关节炎(RA)新药 baricitinib 关键性 III 期临床研究

(RA-BEACON) 的新数据。数据显示, 与安慰剂相比, baricitinib 治疗中度至重度类风湿性关节炎(RA)显著改善了患者自报的预后和健康相关生活质量(HRQOL)、疲劳、疼痛。baricitinib 是一种选择性的 JAK1 和 JAK2 抑制剂, 每天一次口服给药。今年 1 月, 礼来已向 FDA 提交了 baricitinib 的新药申请(NDA), 寻求批准用于中度至重度活动性 RA 患者的治疗。

安进重磅抗炎药 Enbrel 获 FDA 批准治疗儿科斑块型银屑病

FDA 近日批准安进重磅抗炎药 Enbrel (etanercept, 依那西普) 扩大 Enbrel 的治疗人群, 用于慢性中度至重度斑块型银屑病儿科患者(4-17 岁)的治疗。此次批准, 使 Enbrel 成为美国市场慢性中度至重度斑块型银屑病儿科群体的首个也是唯一一个系统疗法, 将为儿科群体提供一种重要的新治疗选择, 目前该领域存在着明确的未获满足的医疗需求。

辉瑞终止新一代降脂药 PCSK9 抑制剂 bococizumab 全球临床开发

美国制药巨头辉瑞近日在降脂新药研发领域投下了一颗重磅炸弹, 该公司在 11 月 1 日当天宣布, 将中止新一代降脂药 PCSK9 抑制剂 bococizumab 的全球开发。辉

瑞表示, 通过对目前已获得的 bococizumab 临床数据的全面评估, 以及深度权衡降脂新药研发领域不断变化的市场格局, 公司认为 bococizumab 不大可能为患者、医生及公司股东带来价值, 因此不得不忍痛做出上述决定。已决定终止 bococizumab 的全球开发项目, 包括 2 个正开展的心血管预后临床研究。

院内成果

郑俊克课题组干细胞调控最新研究成果

11 月 1 日, 国际著名学术期刊《The Journal of Clinical Investigation》在线发表了上海交通大学医学院细胞凋亡与分化教育部重点实验室郑俊克课题组完成的最新研究成果。论文首次报道了干性相关的分泌性蛋白以外泌体形式通过自分泌作用调控造血干细胞和白血病干细胞的自我更新能力。课题组揭示了一些干性相关分泌蛋白(如 ANGPTL2, ANGPTL3 和 TPO 等)的新型分泌方式-外泌体分泌途径, 并且鉴定了一个关键基因 VPS33B 在此过程的重要调控作用。VPS33B 缺失可导致造血干细胞和白血病干细胞外泌体成熟和释放受损以及自我更新能力的急剧丢失, 而这一过程在一定程度上可被体外过表达或血浆中的 ANGPTL2 或 ANGPTL3 外泌体所修复。在机制方面, 他们发现了一个新的 VPS33B/GDI2/RAB11A/RAB27A 通路调控分泌蛋白的外泌体释放过程。

Sorting protein VPS33B regulates exosomal autocrine signaling to mediate hematopoiesis and leukemogenesis

<https://www.jci.org/articles/view/87105/pdf>