

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第8期
(总第71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: 提出肿瘤细胞“干细胞指数”概念	2
Science: 抑制癌细胞脱落标志性蛋白 促进免疫系统对癌症发起攻击	2
EMBO J: 单一的线粒体蛋白缺失或会诱发全身性的炎症反应	3
Science: 大量肾脏单细胞的 RNA 测序阐明慢性肾脏疾病发病根源	3
Cell: 揭示干细胞抵抗病毒感染策略	3
Lancet: 罕见的 SCN4A 基因突变与婴儿猝死综合征相关联	4
Cell: 培育出亨廷顿舞蹈病猪模型	4
JCI: 成人神经退化症状可能与早期发育有关	5
Sci Transl Med: 发现一个预防心力衰竭的重要靶标	5

药物研发

HIV-1 新靶点小分子药物候选物	6
FDA 批准艾塞那肽联合控制 2 型糖尿病	6
FDA 批准第 3 款急性辐射综合征治疗药物 Leukine	6
FDA 批准非阿片类局部镇痛药 Exparel	6
FDA 批准 Rubraca 用于复发性卵巢癌维持治疗	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 4 月 12 日

021-63846590-778045

前沿进展

Cell : 提出肿瘤细胞“干细胞指数”概念

巴西圣保罗大学等机构的研究人员开发出新型的索引模式，为癌症患者的预后提供相关信息，并且鉴别出开发新药的靶点。研究人员利用人工智能算法对来自 33 种不同类型肿瘤的 1.2 万份样本的基因组数据进行分析，阐明了癌症进展的分子机制。

研究人员利用机器学习算法来检测并对健康干细胞及衍生细胞的分子特性进行分类，这种软件能在细胞分化不同阶段对数千个细胞进行分析，从而鉴别出干细胞所拥有的典型分子特性，随后根据基因表达和 DNA 甲基化特性开发出了两种独立的具备干细胞相似性的指数，这些指数的范围从 0 至 1，当其为 0 时意味着与干细胞相似度较低，而为 1 时则意味着与干细胞的相似度较高。研究者描述的“干细胞指数”能帮助他们阐明肿瘤进行脱分化的途径，较高的指数似乎与多种类型癌症的进展程度直接相关；研究者发现，转移性肿瘤常常与干细胞具有较高的相似度，此外，这种指数还能帮助研究者有效鉴别出抗癌药物的新型靶点，从而帮助开发出新型疗法来抑制肿瘤进展。

Tathiane M. Malta, Artem Sokolov, Andrew J. Gentles, et al. Machine Learning Identifies Stemness Features Associated with Oncogenic Dedifferentiation, *Cell* (2018) doi:10.1016/j.cell.2018.03.034

Science : 抑制癌细胞脱落标志

性蛋白 促进免疫系统对癌症发起攻击

美国达纳-法伯癌症研究所和布莱根妇女医院的研究人员发现，将一种特殊抗体引入到肿瘤小鼠模型机体中就能有效抑制配体从肿瘤细胞表面逃逸，同时还能促进自然杀伤细胞有效杀灭癌细胞。

研究人员重点对名为 MICA 和 MICB 的两种蛋白进行研究，这两种蛋白是由肿瘤产生，能暴露在裸露的肿瘤细胞表面，在免疫系统识别这两种肿瘤蛋白之前，实际上肿瘤会产生一种特殊酶类，将 MICA 和 MICB 剔除出癌细胞表面使其脱落。随后研究人员深入阐明了是否能够找到一种行之有效的方法来抑制肿瘤细胞脱落 MICA 和 MICB 两种蛋白，目标锁定到一种名为 mAb 7C6 的抗体上，当该抗体被应用于肺癌和黑色素瘤小鼠模型上时，会促进癌细胞表面 MICA 和 MICB 两种蛋白的水平增加，这就表明，肿瘤细胞或许就无法有效脱落 MICA 和 MICB 蛋白了，此外，研究者还发现，杀伤性免疫细胞随后就会向肿瘤细胞发起攻击，从而有效抑制肿瘤的增殖，甚至杀灭肿瘤细胞。该发现在未来或能用来帮助机体免疫系统有效抵御肿瘤。

Lucas Ferrari de Andrade, Rong En Tay, Deng Pan, et al. Antibody-mediated inhibition of MICA and MICB shedding promotes NK cell-driven tumor immunity. *Science* 30 Mar 2018, DOI:10.1126/science.aao0505

EMBO J : 单一的线粒体蛋白缺

失或会诱发全身性的炎症反应

巴塞罗那生物医学研究院的研究人员发现移除小鼠肌肉细胞中单一的线粒体蛋白或会诱发小鼠全身出现严重的炎症，从而诱发小鼠过早死亡。

从骨骼肌中选择性地移除 Opa1 蛋白会诱发小鼠机体严重的炎症过程，随后炎症会通过肌肉纤维扩散到小鼠全身，炎症反应能够抑制小鼠的生长并且缩短其寿命，此外，研究者还发现了细胞通路中一种主要的分子组分能够激活小鼠肌肉的炎性反应。研究者首次发现，肌肉中线粒体蛋白的缺失会诱发全身广泛的炎性反应，相关的研究结果或能帮助阐明线粒体和机体炎症之间的密切关联。

Aida Rodríguez-Nuevo, Angels Díaz-Ramos, Eduard Noguera, et al. Mitochondrial DNA and TLR9 drive muscle inflammation upon Opa1 deficiency. *The EMBO Journal*, (2018) e96553, DOI 10.15252/embj.201796553

Science : 大量肾脏单细胞的

RNA 测序阐明慢性肾脏疾病发

病根源

美国宾夕法尼亚大学医学院的研究人员发现了一种特殊类型的细胞或许能在分子水平下驱动正常或病变的肾脏功能。通过对来自健康小鼠肾脏的 57979 个细胞进行 RNA 测序发现了特殊的基因突变，这些突变似乎在单一分化的细胞类型中也会有类似的特征，此外，研究人员除了发现了此前

描述的肾脏细胞类型外，还鉴别出了新型的细胞群。研究人员意外地发现，他们所认为的肾脏中两种完全不可逆分化及不同的细胞类型彼此可以相互转换，同时他们还在肾脏疾病的小鼠模型中观察到了这种转换过程，对来自人类肾脏生物样本库中的患者样本进行分析，结果发现，这种互换作用或许存在于肾脏疾病患者中，当肾脏无法从机体中移除足够的酸物质时很有可能还会进一步诱发肾脏疾病的发生。

该研究为肾脏生理学和肾脏疾病的研究提供了前所未有的见解，研究结果或能增强研究人员理解不同细胞类型在正常肾脏功能发挥以及疾病发生过程中所扮演的关键角色，鉴别出诱发慢性肾脏疾病的深层次原因。

Park J, Shrestha R, Qiu C, et al. Single-cell transcriptomics of the mouse kidney reveals potential cellular targets of kidney disease. *Science*. 2018 Apr 5; pii: eaar2131. doi: 10.1126/science.aar2131

Cell : 揭示干细胞抵抗病毒感染

策略

美国洛克菲勒大学病毒学团队近期开展的实验着重关注了登革热病毒、HIV 和寨卡病毒等病毒，发现干细胞能够将这些病毒全部拒之门外。研究观察到干细胞持续激活许多抗病毒基因，即便不存在干扰素时，也是如此，而其他细胞当对干扰素做出反应时才会激活这些抗病毒基因。研究在多种干细胞类型中证实了这一发现，包括来自胚胎的干细胞。但随着这些干细胞转化为最终的分化细胞类型，它们沉默这些抗病毒基因。

为了证实这些抗病毒基因确实在保护

干细胞，研究人员着重关注一组被称作 IFITM 的抗病毒基因。它们编码阻止病毒入侵细胞的蛋白，并且通常在干细胞中处于激活状态。当剔除干细胞中的 IFITM 基因时，它们容易遭受登革热病毒、流感病毒、西尼罗河病毒和寨卡病毒感染。这意味着细胞有两种防御模式，这取决于它们是否是干细胞。常规的分化细胞仅当病毒入侵和干扰素信号产生后，才会让它们的防御能力最大化。该研究成果可能有助于人们开发出更好的药物来激活遭受感染的人群中的抗病毒反应就，启发人们开发出协助人体免疫系统抵抗癌症的疗法，或者利用病毒疗法攻击癌症干细胞。

Xianfang Wu, Viet Loan Dao Thi, Yumin Huang et al.
Intrinsic Immunity Shapes Viral Resistance of Stem Cells. *Cell*, 25 January 2018, 172(3):423–438,
doi:10.1016/j.cell.2017.11.018

Lancet :罕见的 SCN4A 基因突变与婴儿猝死综合征相关联

英国伦敦大学学院的一项最新研究显示，婴儿猝死综合征与编码钠离子通道 NaV1.4 的基因（即 SCN4A）发生的罕见突变相关联。这种蛋白在参与呼吸的骨骼肌收缩中发挥作用。这项研究指出它的结构发生的某些变化可能会导致其他方面明显健康的婴儿死亡。

研究人员分析了 278 名死于 SIDS 的婴儿和 729 名作为对照的健康人的 DNA，这些人都是欧洲白种人血统。这些研究人员发现 4 名 SIDS 婴儿在编码 NaV1.4 的基因 SCN4A 中发生罕见的突变，而没有 1 名健康人携带这种突变。研究人员指出在正常情形下，这种突变的发生率为通常仅为

1/20000。这项研究增加了对仍然未得到充分了解的 SIDS 的一般认识。

Roope Männikkö, Leonie Wong, David J Tester et al. Dysfunction of NaV1.4, a skeletal muscle voltage-gated sodium channel, in sudden infant death syndrome: a case-control study. *The Lancet*, Published online: 28 March 2018,
doi:10.1016/S0140-6736(18)30021-7

Cell :培育亨廷顿舞蹈病猪模型

中国暨南大学、中科院广州生物医药与健康研究院、吉林大学、中山大学附属第一医院和云南农业大学等的研究人员利用基因工程技术构建出 HD 猪模型。他们预计这种 HD 猪模型可能是一种测试亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, HD) 疗法的实用方法。

研究人员利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术将人体中导致 HD 的具有非常长的谷氨酰胺重复序列的 mHTT 编码基因的一个片段导入到猪成纤维细胞中。随后，体细胞核移植产生携带这种基因改变的猪胚胎。这些经过基因修饰的 HD 猪模型表现出运动问题、呼吸障碍等类似于人 HD 的症状，而在 HD 小鼠模型中观察不到这一点。此外，这些 HD 猪模型还表现出纹状体变性。

猪 HD 模型的成功构建表明大型动物能更好地被用来构建阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 等其他神经退行性疾病的模型。在开展人体临床应用之前，这种 HD 猪模型可能有机会让人们测试 CRISPR-Cas9 基因编辑是否能够在大型动物中起作用。

Sen Yan, Zhuchi Tu, Zhaoming Liu et al. A Huntington Knockin Pig Model Recapitulates Features of Selective Neurodegeneration in Huntington's Disease. *Cell*, Published online: March 29, 2018,
doi:10.1016/j.cell.2018.03.005

10.1172/JCI96765

J Clin Invest : 成人神经退化症

状可能与早期发育有关

西北大学芬伯格医学院研究发现成年人的神经退行性疾病发生时间要远远早于预期。通过建立小鼠的脊髓小脑共济失调 1 型 (SCA1) 模型，研究人员发现其小脑中神经回路的改变会导致后期神经退行性疾病的发生。

此前该领域的研究主要集中在导致上述疾病发生的神经元上，但该研究认为小脑干细胞亚群也会在疾病发生的早期发生基因转录的变化，而且变化发生的时间远远早于疾病症状的出现。利用小鼠遗传学模型，研究发现 SCA1 的出现主要是由于一类参与调解基因表达的蛋白质 ATXN1 的突变导致，虽然该蛋白在大脑中广泛性地表达，但 ATXN1 的缺陷主要影响小脑的功能，从而导致患者出现步态不协调的现象。由于上述变化发生于出生后的早期，因此能够解释为何小脑的神经网络对于 SCA1 患者的疾病发展十分重要。此外，随着越来越多的干细胞向抑制性神经元方向分化，活跃的神经元数量将会进一步降低，这将导致小脑的正常功能受到影响。这一发现表明成年人的神经退行性疾病的发生可能根植于早期的发育障碍。这对于相关疾病的病理学研究以及治疗都具有重要的意义。

Chandrakanth Reddy Edamakanti, Jeehaeh Do,

Alessandro Didonna, et al. Mutant ataxin1 disrupts cerebellar development in spinocerebellar ataxia type

1. Journal of Clinical Investigation, 2018; DOI:

Sci Transl Med : 发现一个预防

心力衰竭的重要靶标

西班牙国家心血管研究中心的研究人员找到了一个可能预防心衰的潜在治疗靶点，这个新靶标是一个叫做 OMA1 的线粒体蛋白酶，在心脏处于压力的情况下会被激活。抑制 OMA1 可以保护心肌细胞，防止心肌细胞死亡、延缓心脏功能的退化。

在这项研究中，研究团队评估了 3 种具有不同症状的心衰模型：慢性心动过速、慢性高血压、心肌缺血伴随心肌肥大。尽管来源不同，但是 3 种模型都经历了线粒体相关的关键改变，这些改变包括线粒体 ROS 产生量增加、随后线粒体内膜结构变化、失去供能能力，最终导致心肌细胞死亡。

研究团队发现线粒体内膜形态改变需要激活 OMA1。迄今为止 OMA1 只有一种底物——OPA1，一种负责维持线粒体内膜嵴结构的线粒体蛋白。在这项研究中，清除 OMA1 可以防止三种模型发生心衰，这表明 OMA1 在保护心肌细胞中发挥直接作用。这项新研究显示 OMA1 是一个治疗心衰的潜在靶标。

Rebeca Acin-Perez, Ana Victoria Lechuga-Vieco, Maria del Mar Muño et al. Ablation of the stress protease OMA1 protects against heart failure in mice, Sci Transl Med. 2018 Mar 28;10(434). pii: eaan4935. doi: 10.1126/scitranslmed.aan4935

药物研发

HIV-1新靶点小分子药物候选物

中国科学院昆明动植物研究所的团队系统筛选包括红花五味子、狭叶五味子、小花五味子等来源的天然小分子化合物，发现小花五味子来源的木质素化合物 SM-10 具有较好的抗 HIV 活性。

研究采用一种高灵敏度探针进行南方墨点法基因杂交实验证实，SJP-L-5 抑制正链病毒 DNA 的合成，破坏病毒 cPPT 折翼的结构，导致下游正链 DNA 出现 5 个片段化的复制产物。基因型耐药和表型耐药实验均表明，有两个基因是 SJP-L-5 与逆转酶结合的重要位点，也是导致这种化合物新机制产生的结构基础。这项研究首次证实 cPPT 折翼是一个新的抗 HIV 病毒靶点，SJP-L-5 是作用于该新靶点的新型小分子药物候选物，研究为研发新靶点的抗 HIV 药物提供了新思路。

FDA 批准艾塞那肽联合控制 2 型糖尿病

型糖尿病

FDA 批准延长的 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽的扩展指示，允许其作为基础胰岛素的附加治疗，在 2 型糖尿病控制不佳的人群中使用。

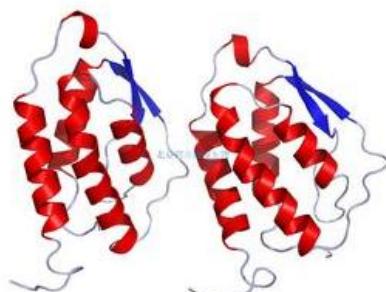
艾塞那肽 (Bydureon) 每周注射一次，可用于治疗以下 2 型糖尿病成人患者，其血糖除了饮食和运动外，在一种或多种抗糖尿病药物上仍不受控制，可以通过艾塞那肽改善血糖控制。该药物的目的是帮助机体产生

更多的胰岛素，以响应葡萄糖的增加，降低胰高血糖素的产生和缓慢的胃排空，以帮助降低高血糖症。

FDA 批准第 3 款急性辐射综合征治疗药物 Leukine

FDA 批准 Leukine (sargramostim, 沙格司亭) 用于急性辐射综合征造血异常 (H-ARS) 的治疗，以提高儿童和成人患者在急性暴露于骨髓抑制剂量辐射治疗后的生存。据悉，该药是第 3 款获得 FDA 批准治疗 ARS 的药物。另 2 款治疗 H-ARS 的药物分别为 Neupogen (filgrastim, 非格司亭，安进公司出品) 和 Neulasta (pegfilgrastim, 培非格司亭，安进公司出品)。

Leukine 是一种免疫刺激剂，该药是一种重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (rhGM-CSF)，能够刺激各种免疫细胞例如单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞和树突状细胞的生长和活化。FDA 批准 Leukine 治疗 H-ARS，是基于在实验动物中进行的药效研究，因为出于伦理，这类研究不能在人类身上开展。已有研究数据显示，在接受致死剂量全身辐照后 48 小时用药，50% 的实验动物存活率升高。



FDA 批准非阿片类局部镇痛药

Exparel

FDA 批准 Exparel (布比卡因脂质体注射用混悬液) 的补充新药申请 (sNDA)，扩大该药的用途，作为一种肌间沟臂丛神经阻滞剂来产生术后局部镇痛效果。此次批准，使 Exparel 成为用于上肢手术 (例如全肩关节置换术，肩袖修补) 的首个长效、单剂量神经阻滞剂，将消除临床医生频繁使用通常用于延长局部镇痛持续时间的笨重导管和泵的必要性。

Exparel 是将布比卡因与储库泡沫 (DepoFoam) 技术相结合的一种非阿片类局部镇痛药，该给药技术可在所需的时间范围内给药。据称，单剂 Exparel 可产生长达 72h 的镇痛效果，并可减少这段时间内对阿片类药物的需求。

FDA 批准 Rubraca 用于复发性

卵巢癌维持治疗

FDA 批准 Rubraca (rucaparib) 片剂用于复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者的维持治疗，这些患者接受铂类化疗后有完全或部分缓解。FDA 还同时批准了补充诊断测试 FoundationFocus CDx BRCA LOH 用于确定肿瘤样本的同源重组缺陷 (HRD) 状态，并将 Rubraca 的首个适应症从加速批准转为正式批准。

FDA 批准 Rubraca 作为维持治疗对于医生及复发性卵巢癌患者来说是一个重要的里程碑，因为提供了更大的灵活性来使用这种新型的 PARP 抑制剂，该抑制剂已经显示出显着的临床疗效并在实践中被广泛接受。