

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第30期
(总第93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 : Dna2 缺失导致 DNA 片段跳跃破坏染色体稳定性.....	2
Neuron : 揭示线虫的基因表达完整图谱.....	2
Science : 揭示细菌存留细胞在抗生素治疗期间破坏宿主免疫防御机制.....	3
Cell : 开发出蛋白质-RNA 互作网络的新型工具.....	3
Nature : CDK12 控制 DNA 修复基因的 RNA 转录本长短.....	4
Cell : 利用 TALEN 基因组编辑有望治疗心血管疾病.....	4
Blood : 阻断 GM-CSF 蛋白有望改善 CAR-T 细胞疗法在治疗癌症时的表现.....	5
EJI : 发现新型 T 细胞有望帮助治疗癌症和自身免疫性疾病.....	5
Science : 探索神经母细胞瘤临床表型分类.....	6

药物研发

FDA 批准罗氏 Tecentriq 与 Avastin 及化疗组合方案.....	6
乙肝新药 Vemlidy (韦立得) 在中国上市.....	6
2018 AHA 科学声明 : 他汀类药物的安全性和相关不良事件.....	6
Vimpat (拉科酰胺) 获 NMPA 批准 , 用于青少年及成人癫痫患者.....	7

临床指南

2018 KSA 临床实践指南 : 围术期红细胞输注.....	7
2018 ASCRS 临床实践指南 : 择期结直肠手术肠道准备的应用.....	7
2018 CCS 立场声明 : 家族性高胆固醇血症 (更新版).....	7
2018 NICE 指南 : 慢性阻塞性肺疾病的诊断和管理 (NG.115).....	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期编辑 : 丁文婧

本期出版日期 : 2018 年 12 月 14 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature：Dna2 缺失导致 DNA 片段跳跃破坏染色体稳定性

美国贝勒医学院等多家研究机构的研究人员揭示当 Dna2 缺失时，较小的 DNA 片段从整个基因组跳跃到染色体断裂处。这种新的机制可能解释了在癌症或抗体多样化过程中经常观察到的类似事件。

研究使用酵母作为研究对象，并首次发现了一种果蝇突变体，在这种突变体中经常发生 DNA 片段插入到 DNA 断裂处中。这种突变体缺乏 Dna2，这是一种在所有有机体中都保守的酶。已知称为转座子的可移动遗传因子从一条染色体跳跃到另一条染色体。在 DNA 合成过程中，较长的单链 DNA 片段偶尔会形成，并且它们通常会被 Dna2 清除。在缺乏 Dna2 的突变体中，这些过度合成的 DNA 片段会在 DNA 断裂处被捕获，从而导致基因组不稳定，在大多数情形下，这对细胞产生负面影响。但是，这些插入也可能导致基因重复和染色体进化。

研究人员还研究了将自身插入染色体断裂处的 DNA 片段的起源。他们发现较小的基因、位于染色体末端的称为端粒的 DNA 片段以及其他的 DNA 插入序列来自整个基因组。

研究人员认为在缺乏 Dna2 的细胞中描述的这种机制也可能在许多产生较小的 DNA 片段但没有被正确降解的细胞条件下观察到。另外，也可能在缺乏先天免疫系统中负责消除外源 DNA 的某些组分的患者中发生。

Yu Y, Pham N, Xia B, et al. Dna2 nuclease deficiency results in large and complex DNA insertions at chromosomal breaks, *Nature* (2018) Dec 5. Doi: 10.1038/s41586-018-0769-8. [Epub ahead of print]

Neuron：揭示线虫的基因表达完整图谱

范德堡大学、耶鲁大学和哥伦比亚大学的研究人员合作，视图绘制线虫的整个神经系统的基因表达图谱。线虫基因表达的完整地图将有助于解决神经科学中关于基因表达程序如何建立不同神经元集的广泛问题，以及遗传差异如何在健康和疾病条件下促成神经元功能。

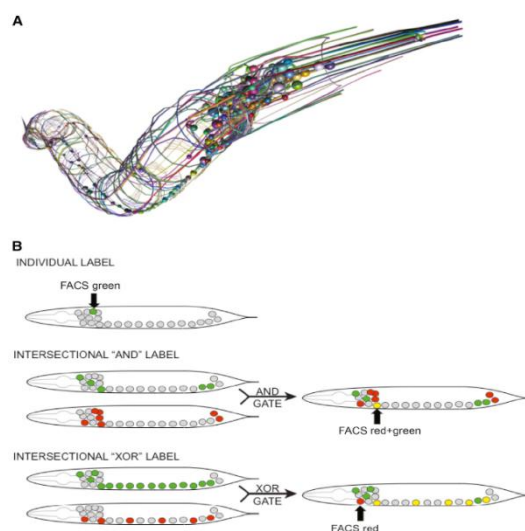


Figure 1. Labeling Individual Neuron Classes
(A) The nervous system of the *C. elegans* hermaphrodite. From openworm.org.
(B) Strategies to isolate individual neuron classes. In the intersectional strategies, transgenic lines expressing distinct GFP (green) and RFP (red) reporter transgenes are crossed together.

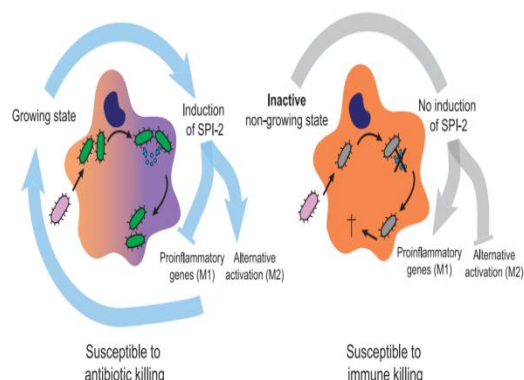
发育生物学家已将每个细胞分裂从卵子到成体有机体进行表征。为构建蠕虫神经元基因表达图谱，研究者在流式细胞仪用荧光激活细胞分选来分离每种类型的数千个神经元。此外，利用基因工程的许多蠕虫菌株来表达某些荧光标记。通过交叉繁殖各种菌株，研究人员将能在米勒实验室中对 118 种不同类别的蠕虫神经元中的每一种进行独特标记。

Marc Hammarlund, Oliver Hobert, David M. Miller. Single human B cell-derived monoclonal anti-Candida antibodies enhance phagocytosis and protect against disseminated candidiasis. *Nature Communications* (2018). doi.org/10.1038/s41467-018-07738-1

Science : 揭示细菌存留细胞在抗生素治疗期间破坏宿主免疫防御机制

英国伦敦帝国理工学院的研究人员揭示沙门氏菌中称为存留细胞 (persister cell) 的细菌细胞如何操纵免疫细胞。该研究有望揭示为何尽管服用抗生素, 一些患者所患的疾病仍然会反复发作, 并可能为寻找从体内清除这些细菌存留细胞的方法开辟新途径。

在这项新的研究中研究了小鼠巨噬细胞中的沙门氏菌感染, 但是已知许多通常也会导致疾病的细菌在人体中形成细菌存留细胞, 包括大肠杆菌、结核杆菌和沙门氏菌。研究结果发现细菌存留细胞从内部瓦解了免疫防御, 削弱了巨噬细胞的杀伤能力。要知道巨噬细胞是我们抵抗感染的关键部分。这意味着一旦抗生素治疗停止, 它们可能为另一次感染甚至是另一种细菌或病毒的全新感染, 创造了一个更有利的环境。

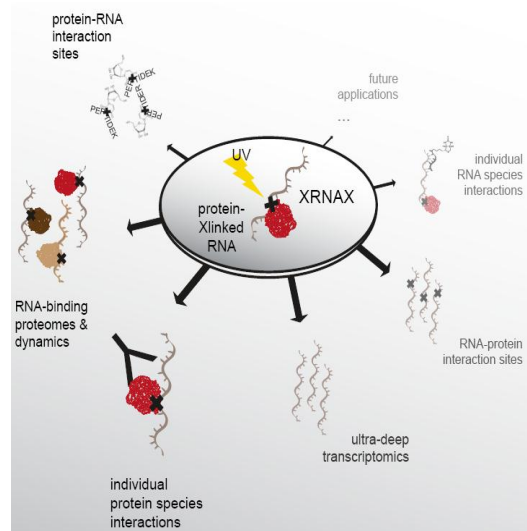


尽管研究结果表明这些细菌存留细胞对免疫防御产生比之前认为的更为深远的影响, 但是它们也显示出潜在的细菌弱点。鉴于抗生素无法识别细菌存留细胞, 因此它们是难以治疗的, 然而, 这种削弱巨噬细胞的机制可能也正是这些细菌存留细胞的弱点。未来研究可能帮助针对靶向这种机制, 从而更有效地清除难以治疗的感染。

Daphne A. C. Stapels, Alexander J. Westermann, et al. *Salmonella* persists undermine host immune defenses during antibiotic treatment, *Science* (2018). DOI: 10.1126/science.aat7148.

Cell : 开发出蛋白质-RNA 互作网络的新型工具

德国癌症研究中心等机构的科学家们首次开发出了一种方法, 新方法能帮助分析细胞中完整的 RNA 蛋白网络的组成情况。



这项研究中, 研究人员成功开发了一种名为 XRNAX 的方法来分析所有 RNA 分子与细胞蛋白之间的相互作用, 利用这种工具, 研究者就能够进行量化的分析, 不仅能够观察到哪些蛋白质能与 RNA 相结合, 还能观察到其结合的程度到底如何; 以这种方式, 研究人员就能够观察到细胞暴露于毒素状况下 RNA 的结合如何发生改变, 此外, 研究还能够鉴别出成百上千个此前未知的能与 RNA 相结合的特殊蛋白质。

在 XRNAX 工具的帮助下能够测定蛋白质和 RNA 之间的相互作用, 此前研究人员根本无法实现这种测量。很多蛋白质-RNA 相互作用都被认为与多种人类疾病发生有关, 比如癌症、肌萎缩侧索硬化症和诸如 HIV 等病毒感染, 而基于研究结果, 研究人员就能够利用这种新型工具对 RNA 和蛋白质之间的相互作用进行更为详细地分析。

Jakob Trendel, Thomas Schwarzl, Ananth Prakash, et al. *The Human RNA-Binding Proteome and Its Dynamics During Arsenite-Induced Translational Arrest*. *Cell* 2018, DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.004

Nature : CDK12 控制 DNA 修复基因的 RNA 转录本长短

美国麻省理工学院的研究人员发现一种先前未知的机制,通过该机制基因 CDK12 能够产生全长 RNA 转录物,而且这种机制对于维持其他的 BRCAness 基因的功能性表达尤其重要。

研究发现当敲除 CDK12 时,小鼠胚胎干细胞显示出许多 DNA 损伤累积的迹象,这些 DNA 损伤会阻止 DNA 复制的进行,这是 BRCAness 表型的典型特征。为了确定 CDK12 在调节基因表达中可能发挥的作用,研究人员通过 RNA 测序来确定哪些基因的总表达会增加或减少。研究结果显示 CDK12 基因被敲除的细胞在全基因组中产生显著更多的 IPA 截短转录本,而且全长的 RNA 转录本的水平降低了。这些缩短的 mRNA 在稳定性、翻译成蛋白的能力以及它们的蛋白功能方面差异很大。因此,即便一个基因发生活跃转录,IPA 激活也能够从根本上改变或减少它经翻译后产生的功能性蛋白。

另外,研究通过使用来自携带着 CDK12 突变的前列腺肿瘤患者和卵巢肿瘤患者的 RNA 测序数据,以及通过使用一种 CDK12 抑制剂处理人前列腺癌细胞和卵巢癌细胞,证实关键性的 BRCAness 基因中的 IPA 位点也被频繁地使用。结果表明在小鼠细胞系中观察到的 CDK12 机制在人类中是保守的,而且人卵巢肿瘤和前列腺肿瘤中的 CDK12 突变可能通过增加 IPA 活性促进肿瘤发生,从而功能性地减弱同源重组修复。

研究人员取得的关于 CDK12 抑制内含子多聚腺苷酸化的发现对基因结构和癌症控制提供了全新的认识。

Dubbury SJ, Boutz PL, Sharp PA, et al. CDK12 regulates DNA repair genes by suppressing intronic polyadenylation. *Nature*. 2018 ;564(7734):141-145. doi: 10.1038/s41586-018-0758-y.

Cell :利用 TALEN 基因组编辑有望治疗心血管疾病

美国斯克利普斯研究所的科学家们收集了来自携带着 9p21.3 单倍型高风险版本或低风险版本的人的血液,并让血液中的细胞经过重编程后产生诱导性多能干细胞(iPS 细胞)。在这个阶段,利用称为转录激活因子样效应物核酸酶(TALEN)的分子剪刀对产生的 iPS 细胞进行基因修饰,从而移除来自受到影响的供者细胞和未受到影响的供者细胞的 9p21.3 单倍型风险促进版本或良性版本。随后诱导这些经过基因编辑的 iPS 细胞变成血管平滑肌细胞,并利用高分辨率基因谱和生物工程方法详细地研究。

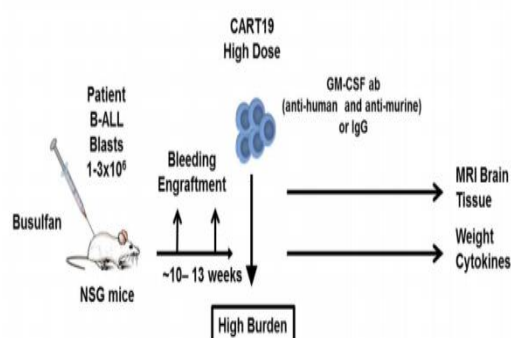
源自高风险个体的血管平滑肌细胞表现出极其广泛的异常,而且在这些携带着 9p21.3 单倍型高风险版本的血管平滑肌细胞(下称高风险血管平滑肌细胞)中,3000 多个基因受到影响。对这些基因进行的基于计算机的研究结果表明这些高风险血管平滑肌细胞可能在与疾病相关的关键功能方面存在缺陷。与携带着 9p21.3 单倍型低风险版本的血管平滑肌细胞(下称低风险血管平滑肌细胞)相比,成熟的高风险血管平滑肌细胞更加脆弱,收缩力更小和更不能够地粘附于它们的周围环境。

这项研究展示了对多能性干细胞进行基因组编辑来研究人类疾病的遗传风险的力量,特别是遗传风险在人类基因组区域或者垃圾 DNA 中是独特的。这些研究结果不仅提供了关于这种 9p21.3 单倍型高风险版本如何破坏血管健康的新见解,而且也提供了一条新途径来研究和靶向广泛参与冠状动脉疾病的基因调控网络。鉴于这项研究揭示出它在破坏血管壁中发挥的作用,人们有可能开发出一种更好的方法来阻止它。

Lo Sardo, Chubukov, Ferguson W, et al. Unveiling the Role of the Most Impactful Cardiovascular Risk Locus through Haplotype Editing. *Cell*. 2018 Dec 6. pii: S0092-8674(18)31506-X. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.014. [Epub ahead of print]

Blood : 阻断 GM-CSF 蛋白有望改善 CAR-T 细胞疗法在治疗癌症时的表现

美国梅奥诊所的研究人员开发出一种新的策略,它可能改善嵌合抗原受体(CAR) T 细胞(CAR-T 细胞)疗法在治疗癌症中的表现。在美国圣地亚哥举办的 2018 年美国血液学会年会上介绍了该项临床前研究结果。



研究开发一种降低与 CAR-T 细胞疗法相关的毒副作用的策略。这种策略涉及利用临床级抗体 lenzilumab 阻断 CAR-T 细胞和其他细胞释放的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。当阻断 GM-CSF 蛋白时,发现能够在临床前模型中降低毒性。接下来,研究人员利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术产生不分泌 GM-CSF 蛋白的 CAR-T 细胞。相比于正常的 CAR-T 细胞,这些经过基因修饰的 CAR-T 细胞更为高效地发挥作用。

基于这些发现,研究人员正在 CAR-T 细胞治疗期间利用这种 GM-CSF 阻断抗体开展 II 期临床试验。如果这项临床试验的结果与早期的发现相一致,那么在 CAR-T 细胞治疗期间,这种疗法可能成为梅奥诊所的标准治疗。

Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. *Blood*. 2018 Nov 21. pii: blood-2018-10-881722.

DOI: 10.1182/blood-2018-10-881722.

EJI :发现新型 T 细胞有望帮助治疗癌症和自身免疫性疾病

加州大学等机构的科学家们通过研究鉴别出了一种新型的 T 细胞—磷脂活性 T 细胞(phospholipid-reactive T cell),其能有效识别磷脂分子,磷脂分子能帮助形成细胞外膜结构。

研究人员发现,磷脂分子还能与另外一种形成细胞外膜结构的糖脂类分子相互竞争,从而有效抑制糖脂类分子直接到达细胞表面。细胞膜主要由磷脂分子和糖脂分子构成,在细胞内部,这些分子能与名为 CD1d 的分子结合从而将其运输到细胞表面;一旦到达细胞表面后,磷脂分子就会刺激磷脂活性 T 细胞,而糖脂分子则会刺激另外一种名为 iNKTs 的 T 细胞。在其抵达细胞表面的路上,磷脂分子能够更容易将其吸附到 CD1d 分子上,从而使得糖脂分子难以吸附到 CD1d 上。

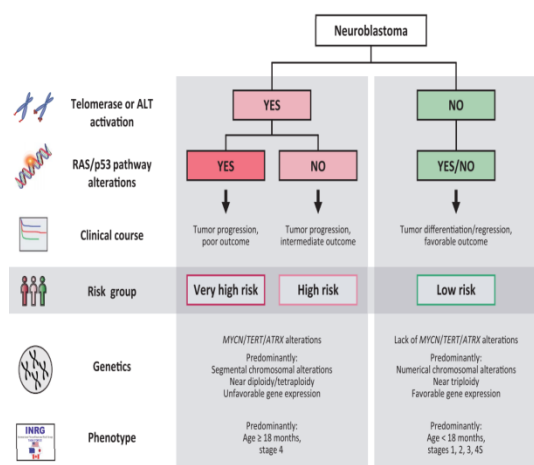
为了鉴别出对磷脂分子产生反应的 T 细胞,研究人员首先利用等电聚焦凝胶电泳和晶体学技术来阐明磷脂分子与 CD1d 分子之间的化学和物理性结合特性,随后研究者利用磷脂分子装载到 CD1d 四聚体分子上,并利用细胞计数法来检测能够识别四聚体的 T 细胞。

研究发现,磷脂活性 T 细胞非常稀少,其在动物肝脏、脾脏和骨髓的淋巴细胞中仅会占到 0.3%-1.8%的比例,随后研究者利用晶体学结构、细胞计数及细胞培养的方法阐明,磷脂分子很容易占据 CD1d 的凹槽,其特性胜于糖脂分子。后期研究人员还需要对磷脂活性 T 细胞进行更为深入的研究,以便理解其在多种疾病患者机体中所扮演的重要角色,比如酒精性肝炎、血脂异常、癌症和自身免疫性疾病。

Ramesh Chandra Halder, Cynthia Tran, Priti Prasad, et al. Self-glycerophospholipids activate murine phospholipid-reactive T cells and inhibit iNKT cell activation by competing with ligands for CD1d loading, *European Journal of Immunology* (2018).

Science：探索神经母细胞瘤临床表型分类

德国科隆大学分子医学中心的研究人员收集了 400 多个神经母细胞瘤的样品，分析它们的 DNA，包括寻找参与维持染色体端粒的基因突变。他们发现这些基因突变与神经母细胞瘤的侵袭性之间存在相关性。低风险神经母细胞瘤经常缺乏此类基因突变。中度风险的神经母细胞瘤更可能具有此类基因突变。高风险神经母细胞瘤也具有此类基因突变，但是它们在其他的基因通路（比如 RAS 和/或 p53 通路）中发生突变。



神经母细胞瘤是儿童中第三种最常见的癌症，在一些情形下，它更具侵袭性，而在另一些情形下，它实际上会自行消失，鉴于如果医生在初步诊断时知道肿瘤可能具有多大的侵袭性，那么将对后续诊疗有帮助。在这项新的研究中，德国研究人员认为他们已找到了一种解决这个问题的方法。研究结果可能为治疗神经母细胞瘤提供新的方法，从而为医生提供一种可靠的方法，用于在初步诊断时确定侵袭性肿瘤发生转移的可能性到底有多大。

Sandra Ackermann, Maria Cartolano, Barbara Her A, et al. mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma, Science 2018;362(6419):1165-1170 DOI: 10.1126/science.aat6768.

药物研发

FDA 批准罗氏 Tecentriq 与 Avastin 及化疗组合方案

美国食品和药物管理局（FDA）批准 PD-L1 肿瘤免疫疗法 Tecentriq（atezolizumab）联合安维汀（Avastin，通用名：bevacizumab，贝伐单抗）及化疗（紫杉醇+卡铂），用于无 EGFR 或 ALK 基因组肿瘤畸变的转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSq NSCLC）患者的一线治疗。

乙肝新药 Vemlidy（韦立得）在中国上市

乙肝新药 Vemlidy（韦立得，通用名：富马酸丙酚替诺福韦片，tenofovir alafenamide, TAF）正式在中国上市。作为一种每日一次的药物，用于慢性乙型肝炎（HBV）成人及青少年（12 岁及以上，体重 ≥ 35 公斤）患者的治疗。

此次批准，使 Vemlidy 成为 10 年来中国市场批准治疗乙肝的首个新口服药物。Vemlidy 是一种新型核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI），该药是吉利德已上市药物 Viread（富马酸替诺福韦二吡呋酯，TDF）的升级版。

2018 AHA 科学声明：他汀类药物的安全性和相关不良事件

2018 年 12 月，美国心脏协会（AHA）发布了他汀安全性以及药物相关不良事件声明，指出他汀不良反应风险很低，其获益远大于风险。

Vimpat (拉科酰胺) 获 NMPA 批准 , 用于青少年及成人癫痫患者

比利时制药巨头优时比 (UCB) 已从中国国家药品监督管理局 (NMPA) 获得了抗癫痫药 Vimpat (lacosamide, 拉科酰胺) 的进口药品许可证 (IDL), 用于癫痫患者的治疗。具体而言, Vimpat 在中国的适应症为: 作为一种辅助治疗药物, 用于 16 岁及以上青少年和成人癫痫患者部分发作性癫痫 (伴或不伴继发性全身性发作) 的治疗。

临床指南

2018 KSA 临床实践指南 : 围术期红细胞输注

2018 年 12 月, 韩国麻醉医师学会(KSA) 发布围术期红细胞输注指南, 考虑到红细胞在维持组织供氧的作用, 在严重出血或贫血的情况下, RBC 输注可以是一种挽救生命的干预措施。指南主要针对围术期红细胞输注的相关内容提出指导建议。

Koo BN, Kwon MA, Kim SH, et al. Korean clinical practice guideline for perioperative red blood cell transfusion from Korean Society of Anesthesiologists. Korean J Anesthesiol. 2018 Dec 5.

2018 ASCRS 临床实践指南 : 择期结直肠手术肠道准备的应用

2018 年 12 月, 美国结肠和直肠外科医师学会(ASCRS)发布择期结直肠手术肠道准备的应用指南, 指南主要针对结直肠择期手术前肠道准备相关内容提出了指导建议。

Migaly J, Bafford AC, Francone TD, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Use of Bowel Preparation in Elective Colon and Rectal Surgery. Dis Colon Rectum. 2019 Jan;62(1):3-8.

2018 CCS 立场声明 : 家族性高胆固醇血症 (更新版)

2018 年 12 月, 加拿大心血管学会(CCS) 更新发布了家族性高胆固醇血症的立场声明, 家族性高胆固醇血症 (FH) 是最常见的致早发性动脉粥样硬化性心血管疾病的单基因疾病, 本文是对 2014 版加拿大家族性高胆固醇血症立场声明的更新, 文章主要内容涉及 FH 的诊断, 筛查, 基因表型, ASCVD 风险和 FH 以及成人 FH 的管理等。

Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Familial Hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol. 2018 Dec;34(12):1553-1563.

doi: 10.1016/j.cjca.2018.09.005.

2018 NICE 指南 : 慢性阻塞性肺疾病的诊断和管理 (NG.115)

2018 年 12 月, 英国国家卫生与临床优化研究所 (NICE) 发布了慢性阻塞性肺疾病的诊断和管理指南, 文章主要内容涵盖了 ≥ 16 岁人群慢性阻塞性肺疾病 (COPD) (肺气肿和慢性支气管炎) 的诊断和管理的相关内容, 目的是为 COPD 患者的早期诊断提供帮助。

NICE guideline [NG115] : Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management