

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第14期
(总第14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

Science: 组蛋白单点突变可导致罕见儿童癌症.....	2
Cell: 首次鉴定出胰腺癌的潜在治疗靶标.....	2
Sci Sig: 阿尔茨海默病重要遗传病因及潜在治疗方法.....	3
Nature: 新的肥胖标志物——神经降压素.....	3
Blood: 多肽药物有望同时治疗罕见贫血和红细胞增多症.....	4
Science: 基因和肠道菌群相互作用引发炎症性肠病的分子机制.....	4
Science: HIV 新靶点助推更强疫苗开发.....	5
Science: 特殊技术解析组蛋白修饰奥秘 助力基因调节机制的理解.....	5
Nature: 史上最详细人 DNA 转录前起始复合体结构出炉.....	6

院内成果

健康所发现肿瘤细胞通过分泌囊泡诱导间充质干细胞的促肿瘤功能.....	6
------------------------------------	---

政策动向

2016 干细胞科学与临床转化指南.....	7
美国政府追加 1.21 亿美元资助微生物组研究.....	7

在研药物

新抗生素药物临床 III 期研究成功上市在即.....	8
FDA 批准艾伯维突破性药物 Imbruvica 治疗小淋巴细胞性淋巴瘤.....	8
卫材新一代癫痫药物 Fycompa 口服悬液剂型获 FDA 批准.....	8
拜耳 Gadavist——FDA 批准首个用于升主动脉 MRA 的造影剂.....	8
阿斯利康 selumetinib 甲状腺癌适应症获 FDA 授予孤儿药资格认定.....	8
2016 罕见病在研药物.....	9

(周刊, 内部参考)

前沿进展

Science : 组蛋白单点突变可导致罕见儿童癌症

美国威斯康星麦迪逊大学发现一种组蛋白编码基因发生缺陷与儿童恶性肿瘤的发生有关。

这项最新的研究聚焦在组蛋白 H3 发生的 K36M 突变, 该突变能够阻断干细胞向软骨、骨和脂肪方向的分化。当研究人员将这种突变插入到小鼠体内, 会形成小儿肉瘤(结缔组织发生的癌症), 研究人员认为可能是由于 K36 突变引起干细胞发育暂停所导致。他们还对人类未分化肉瘤组织进行筛选, 结果发现 20% 的样本中存在相同的 K36 突变。这表明在小鼠模型上观察到的现象也存在于人类。

这项研究首次证明了单个组蛋白基因突变会足以引起癌症发生, 而其他在成年人肿瘤中出现的组蛋白基因突变在儿科癌症中都未出现。研究人员表示对特定癌症类型的深入了解能够帮助进行药物检测和筛选。鉴于组蛋白参与众多生理和病理过程, 因此这项研究不仅对癌症研究有帮助, 还对深入理解人类发育过程有重要启示。

Histone H3K36 mutations promote sarcomagenesis through altered histone methylation landscape
<http://science.sciencemag.org/content/352/6287/844.full.pdf+html>



Cell : 首次鉴定出胰腺癌的潜在治疗靶标

美国麻省总医院等机构的研究人员鉴定出胰腺导管腺癌(PDAC)的首个潜在的分子治疗靶标。除了发现在大约 30% 的 PDAC 病例中肿瘤抑制蛋白 SIRT6 失活之外, 研究人员还鉴定出 SIRT6 抑制 PDAC 发展的精确分子机制, 这一机制不同于它抑制结直肠癌的方式。

研究团队在 2012 年的一项研究中发现 SIRT6 抑制结直肠癌的能力涉及控制一种被称作糖酵解的过程。尽管那项研究也发现 SIRT6 在 PDAC 肿瘤细胞中下降表达, 但是当前的这项新研究表明 SIRT6 缺乏通过一种不同的机制促进 PDAC 发展。针对细胞系和模式动物的实验揭示出 PDAC 中的低水平 SIRT6 与 Lin28b 增加表达相关联, 其中 Lin28b 是一种在胎儿发育期间正常表达的癌蛋白。

Lin28b 表达经证实是 SIRT6 缺乏的 PDAC 肿瘤细胞生长和存活所必不可少的, 而且它的作用机制阻止被称作 let-7 的肿瘤抑制 mRNA 家族阻断三种基因 HMGA2、IGF2BP1 和 IGF2BP3 的表达, 其中之前已知这三种基因与胰腺癌增加的侵袭性和转移相关联。所有的这些特征——下降表达的 SIRT6、增加表达的 Lin28b 和下降表达的 let-7——在更早死亡的病人 PDAC 肿瘤样品中发现到。

SIRT6 Suppresses Pancreatic Cancer through Control of Lin28b

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867416304767>

Sci Sig : 阿尔茨海默病重要遗传病因及潜在治疗方法

加州大学圣地亚哥分校和哈佛大学医学院的研究人员发现蛋白激酶 C (PKC) α 在 β 淀粉样蛋白对神经元连接的损伤过程中起关键作用。他们还发现了增强阿尔茨海默病病人体内 PKC α 活性的基因变异。

最新研究表明 PKC 活性过强会驱动神经退行性疾病的发生。这提示在癌症治疗中未起效的 PKC 抑制剂药物可能为阿尔茨海默病的治疗提供一个新的治疗选择。

在这项研究中,研究人员发现对于缺失了 PKC α 基因的小鼠来说,即使存在 β 淀粉样蛋白,其神经元功能仍然能保持正常。随后研究人员在小鼠体内重新恢复了 PKC α 基因的表达,结果又发现 β 淀粉样蛋白对神经元功能造成损伤。

在此之后研究人员利用迟发性阿尔茨海默病病人的遗传信息数据库寻找可能存在的罕见变异,该数据库包含 410 个患病家庭,共计 1345 人。结果在 5 个家庭中发现编码 PKC α 的基因存在三个基因变异可能与阿尔茨海默病的发生有关。研究人员将这三个基因变异复制到细胞系中进行功能验证,结果发现每一个基因变异都能够导致 PKC α 活性增强。

研究人员认为除了这三个基因变异还会存在其他遗传基因变异通过间接方式抑制或增强 PKC α 活性,进而影响阿尔茨海默病的发生。他们希望能够通过进一步工作找到更多参与这一病理过程的分子,推动阿尔茨海默病的研究和治疗。

Gain-of-function mutations in protein kinase C α (PKC α) may promote synaptic defects in Alzheimer's disease
<http://stke.sciencemag.org/content/9/427/ra47.full.pdf+html>

Nature : 新的肥胖标志物——神经降压素

美国肯塔基大学、马萨诸塞大学和瑞典隆德大学的研究人员发现肥胖产生的一个潜在的新的生物标志物,而且该生物标志物也可能是预防和治疗肥胖的靶标。

神经降压素 (neurotensin, NT) 是一种主要在胃肠道和中枢神经系统中产生的肽,是在脂肪摄入时释放出来的。之前研究已证实 NT 也能够促进多种癌症的生长,而且增加的空腹 pro-NT (NT 前体激素) 水平与心血管疾病和乳腺癌产生相关联。

在这项新的研究中,研究人员分析了来自马尔默饮食和癌症研究 (Malmö Diet and Cancer Study) ——一项基于人群的前瞻性流行病追踪研究 (study cohort), 涉及 28,449 名男性和女性,他们接受平均 16.5 ± 1.5 年追踪研究——的数据。这一发现表明肥胖的和胰岛素抵抗的参与者具有显著提高的空腹 pro-NT 水平,而且相比对于空腹 pro-NT 水平最低的参与者而言,空腹 pro-NT 水平最高的非肥胖参与者患上肥胖的风险会加倍。

研究人员继续利用模式动物证实 NT 缺乏可预防与高脂肪摄入相关联的肥胖、胰岛素抵抗性和脂肪肝,因此鉴定出 NT 是在未来产生肥胖的一种潜在的早期标志物,也是这种疾病的一种新的治疗靶标。

此外,鉴于 NT 能够促进某些癌症生长,而且如今它也与肥胖相关联,研究人员猜测增加的 NT 水平可能导致与肥胖相关联的某些癌症的较高发病率。基于这项研究的发现,肯塔基大学的未来研究将探究这种可能的关联性。

An obligatory role for neurotensin in high-fat-diet-induced obesity.
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature17662.html>

Blood : 多肽药物有望同时治疗 罕见贫血和红细胞增多症

最近一项新研究发现一种叫做 minihepcidins 的人工合成多肽可能对两种严重的血液疾病具有潜在治疗作用,这两种疾病分别是 β -地中海贫血和真性红细胞增多症。虽然这两种疾病对红细胞生成具有相反的影响,但是 minihepcidins 能够帮助重新恢复正常的红细胞水平,缓解脾脏异常增大。同时在 β -地中海贫血症中,该药物还可以控制铁离子的过量积累,避免铁离子过量造成的严重毒性作用。

在这项研究中,研究人员利用 β -地中海贫血和真性红细胞增多症小鼠模型研究了 minihepcidins 对这两种疾病的治疗作用。经过细致研究,研究人员发现在年轻的 β -地中海贫血症小鼠模型体内, minihepcidins 能使红细胞水平正常化,缓解贫血和铁离子过载的情况。而在稍年老小鼠体内,这种化合物能够改善红细胞产生,并且不会干预一种用于清除多余铁离子沉积的螯合药物的作用效果。在真性红细胞增多症小鼠模型中, minihepcidins 可以削弱对铁离子的吸收,减少红细胞数目,同时也缓解了脾脏的异常增加。

研究人员表示,如果这种多肽药物的治疗效果能够在临床试验中得到成功证明,将为这两种血液疾病的治疗提供一种新选择。

Minihepcidin peptides as disease modifiers in mice affected by β -thalassemia and polycythemia vera
<http://www.bloodjournal.org/content/early/2016/05/06/blood-2015-10-676742.full.pdf>



Science : 基因和肠道菌群相互作用引发炎症性肠病的分子机制

美国加州理工学院的研究人员发现人类机体中两种缺陷基因 NOD2 和 ATG16L1 和一类有益细菌释放的信息及肠易激综合征之间的关联,文章中研究者利用小鼠、离体人类细胞及人类肠道中的脆弱拟杆菌进行研究。

研究人员通过对小鼠进行遗传改造使其携带人类缺失的 NOD2 和 ATG16L1 基因,随后研究者仔细观察小鼠机体的变化,当将脆弱拟杆菌引入到没有缺陷性基因的小鼠肠道中后,该细菌实际上可以帮助抑制和克罗恩病及肠易激综合征患者机体的炎症反应;但实际上研究者发现这种细菌会释放特殊的外膜囊泡结构(OMVs),而这些囊泡结构中就包含有可以抑制机体炎症反应的免疫调节分子;在携带 NOD2 和 ATG16L1 基因的小鼠机体中,这种免疫调节分子就不会促进免疫系统发挥作用,这就意味着这些缺失性的基因或许可以促进机体肠道的炎症问题。

研究者还发现,携带有缺失基因的离体人类免疫细胞并不会对相同类型的外膜囊泡结构产生反应,而如果免疫调节分子通过直接喂食的方式进入小鼠机体中,而不是依赖转运分子的话,这些分子就会促进免疫系统激活使其发挥作用,而这就说明,NOD2 和 ATG16L1 基因可以引发传输机制的问题。

基于本文研究结果,后期科学家们可以开发出供肠道疾病患者直接摄入的药物分子来帮助治疗病症,同时这种新型疗法还可以绕过细胞的运输机制来有效抑制患者机体的炎症反应。

Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease
<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/05/04/science.aad9948.full.pdf+html>

Science : HIV 新靶点助推更强疫苗开发

美国国家卫生研究院(NIH)等多家机构发现 HIV 的一个新的可被疫苗攻击的脆弱位点、一种结合这个靶位点的广泛中和抗体,以及这种抗体如何阻止这种病毒感染细胞。

这个新的靶位点被称作融合肽,是 HIV 包膜蛋白亚基 gp41 上的一部分。它由 8 个氨基酸组成的,有助 HIV 与细胞融合从而感染该细胞。相比已研究的 HIV 病毒上的其他位点,这种融合肽具有更加简单的结构。

在这项研究中,研究人员首次研究了一名 HIV 感染者的血液,以便探究它阻止该病毒感染细胞的能力。该血液很好地中和 HIV,但是不能靶向作用于已知的广泛中和 HIV 抗体(bnAbs)能够结合的这种病毒表面上的任何脆弱位点。研究人员从这种血液分离出一种强大的命名为 VRC34.01 的 bnAb,并且发现它结合这种融合肽和 HIV 包膜蛋白亚基 gp120 上的聚糖分子 N88。然后获得这种抗体结合到 HIV 上时的晶体。这允许他们在原子水平上详细描述 VRC34.01 如何结合到 HIV 上,并且揭示出这种抗体通过结合一种关键的细胞表面分子来阻止这种病毒感染细胞。

研究人员也报道免疫系统试图通过攻击这种融合肽阻止 HIV 感染细胞是很平常的。当他们筛查 24 名感染 HIV 的志愿者的血液时,发现来自其中 10 人的血液样品靶向作用于类似于 VRC34.01 的结合位点。研究人员如今正在努力制造一种旨在触发类似于 VRC34.01 的抗体产生的疫苗。

Fusion peptide of HIV-1 as a site of vulnerability to neutralizing antibody

<http://science.sciencemag.org/content/352/6287/82>

8

Science : 特殊技术解析组蛋白修饰奥秘 助力基因调节机制的理解

麻省总医院、哈佛大学医学院及博德研究所的研究人员通过研究设计出了一种新方法,该方法可以帮助解析组蛋白的修饰过程,进而阐明基因调节的特殊机制,同时研究人员还对单一核小体组合性修饰的模式进行了图谱的绘制。

这项研究中研究者设计了一种可以解析组蛋白改变的特殊技术,这项技术主要以多能干细胞和谱系定型细胞开始,随后挑选出特殊的核小体(包含组蛋白和 DNA 链的包裹结构),并且利用荧光物质对 DNA 链的末端进行标记。

下一步研究人员针对单一核小体进行研究,他们利用内反射显微镜制造出了数百万张图像,而这些图像就可以帮助解析组蛋白的修饰状态,这样研究人员就可以对单一核小体的不同改变进行定量操作,从而阐明遗传和化学改变如何优先影响携带特殊修饰状态的核小体结构了,最后研究人员利用相同的方法对单分子 DNA 进行测序来找到既定基因组中被修饰的核糖体的精确位点。

利用这种新型技术发现,相比胚胎细胞而言,分化的细胞可以表现出不同的二价染色体标志模式,同时该技术也可以通过提供机体遗传过程的改变来帮助研究人员理解染色质生物学及表观遗传调节的相关机制;当然本文研究仅仅是初期研究,后期还将深入研究来探究组蛋白信号的调节机制,希望最终可以对隐藏在机体细胞命运背后的特殊机制进行全面理解。

Single-molecule decoding of combinatorially modified nucleosomes

<http://science.sciencemag.org/content/352/6286/717.full.pdf+html>

Nature :史上最详细人 DNA 转录前起始复合体结构出炉

美国佐治亚州立大学、加州大学伯克利分校和西北大学等多家机构的研究人员将低温电镜技术(Cryo-EM)和最新的计算建模方法结合在一起,史无前例地详细解析出近原子分辨率下的人转录前起始复合体(transcription pre-initiation complex, PIC)的分子结构。这是人 PIC 复合体的首个近原子分辨率的 Cryo-EM 结构重建图。

为了获得人 PIC 复合体的详细结构,研究人员将 Cryo-EM 和依赖于超算技术的整合分子计算建模技术结合在一起,捕获三种不同功能状态下的人 PIC 结构:1)与启动子区域的 DNA 双螺旋接触时的关闭状态;

2)与转录泡接触时的打开状态,3)准备执行 mRNA 合成的起始转录状态。他们也能够可视化观察人 PIC 复合体中多种之前并未确定的组分。这些发现揭示出转录因子 TFIID 的完整亚基组装结构,其中 TFIID 在打开启动子区域中发挥着至关重要的作用。TFIID 是 PIC 复合体中结构最难解析的组分之一。

通过对 PIC 的关闭状态、打开状态和起始转录状态进行比较,研究人员对 DNA 接触、启动子解旋和转录泡稳定化产生新的深刻认识。

Near-atomic resolution visualization of human transcription promoter opening

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17970.pdf>

院内成果

健康所发现肿瘤细胞通过分泌囊泡诱导间充质干细胞的促肿瘤功能

健康科学研究所时玉舫研究组阐述了肿瘤细胞的分泌囊泡在诱导间充质干细胞促肿瘤生长方面的重要作用以及相关机制。

该次研究发现,肿瘤在发生发展过程中,会产生大量的囊泡(exosomes),这些囊泡可以被间充质干细胞摄取,调控间充质干细胞中趋化因子(CCL-2, CCL-7, CCL-12)的表达。相比于正常的间充质干细胞,肿瘤囊泡处理过的间充质干细胞能够招募更多的巨噬细胞向肿瘤部位迁移,促进肿瘤免疫

抑制环境形成,促进肿瘤的生长。当阻断巨噬细胞的迁移或者除去实验小鼠体内的巨噬细胞后,肿瘤囊泡处理过的间充质干细胞的促肿瘤能力大大减低。这一发现表明,肿瘤细胞所产生的囊泡在诱导正常组织间充质干细胞向促肿瘤间充质干细胞演化中起到了重要的作用,对揭示肿瘤中间充质干细胞的来源具有重要意义。同时,这一成果为了解肿瘤细胞、间充质干细胞及免疫细胞之间的交互调控在肿瘤中的作用提供了新的视角和机制。

Tumour cell-derived exosomes endow mesenchymal stromal cells with tumour-promotion capabilities

<http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc2016131a.pdf>

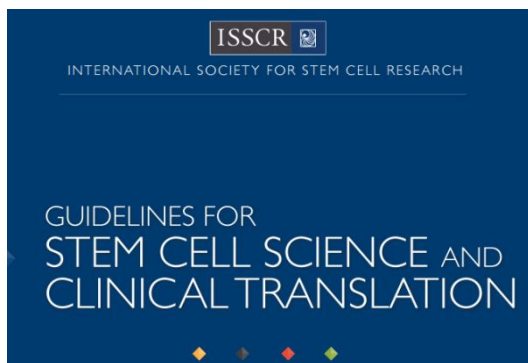
政策动向

2016 干细胞科学与临床转化指南

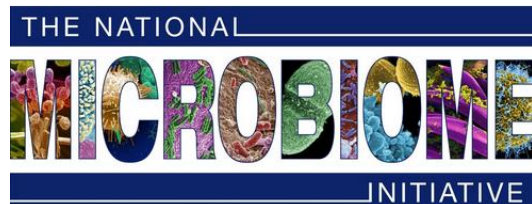
5月12日,国际干细胞研究学会(ISSCR)本着规范行业、推动科学发展的原则,发布了最新版本的“干细胞研究与转化指南”,从基础研究、临床转化等多方面为干细胞行业发展提供参照准则和规范申明。

ISSCR 成立于2002年,作为一个独立的非盈利组织为干细胞研究、再生医学等领域提供交流和学习平台。早在2006年,ISSCR 牵头发布了《胚胎干细胞研究指导方针》,随后又在2008年发布《干细胞研究临床转化指导方针》。隔8年,干细胞行业飞速发展。为了更合理的规范伦理、制度问题,ISSCR 组织了来自于欧洲、亚洲、北美和澳大利亚的25位科学家共同制定了最新版干细胞研究指南,并由100个包括监管机构、资助机构、期刊编辑、患者代表、研究人员以及普通公众在内的个人/机构对其审阅、反馈修正。指南在过去的指导方针基础之上进行了修订和更新,共计27页。

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/isscr-guidelines-for-stem-cell-science-and-clinical-translation.pdf>



美国政府追加 1.21 亿美元资助微生物组研究



5月13日,美国政府出面牵头,联合众多政府机构、科研单位以及医药企业发起了一项计划——国家微生物组计划(the National Microbiome Initiative, NMI)。该计划旨在推动科学家们对微生物组学及其对人类健康可能的影响进行研究。

NMI 旨在推动科学家对微生物组方面的认识。在计划开始的第一年,各方将拨付1.21亿美元的研究经费对微生物组在人类健康、农业等方面的应用进行研究。这些资金将重点支持包括微生物组交叉学科研究、建立技术平台以及建立微生物组工厂三个方面。

按计划,美国能源部将拨付1000万美元资金,NIH 将投入2000万美元经费,美国国家科学基金会将拨付1600万美元。而私立公司和基金会也在其中起到了重要作用。其中盖茨基金会承诺未来四年内拨付1亿美元经费用于支持相关工具的开发,JDRF 未来五年投入1000万美元研究微生物组与I型糖尿病之间的关系,而来自麻省Evelo Biosciences 公司则计划拨付100万美元支持十个左右的研究团体探究微生物组与癌症方面的关系。而在业界,许多公司已经走在了前面。今年四月份,辉瑞和罗氏公司就表示注资4200万美元进军微生物组研究。

<https://www.whitehouse.gov/sites/whitehouse.gov/files/documents/OSTP%20National%20Microbiome%20Initiative%20Fact%20Sheet.pdf>

新药研发

新抗生素药物临床 III 期研究成功上市在即

美国 Melinta 公司在抗生素研发领域取得重要进展,有望缓解目前产业抗生素产品缺乏的现状。公司开发的新型抗生素药物 delafloxacin (Baxdela) 已经顺利完成了一项急性皮肤感染(ABSSSI)的临床 III 期研究,有望在最近提交管理部门申请上市。

值得注意的是,此次临床研究中一半的患者都患有肥胖、糖尿病等疾病。这也侧面证明了 Baxdela 在治疗患有糖尿病等疾病的较难治愈患者方面的优势。

FDA 批准艾伯维突破性药物 Imbruvica 治疗小淋巴细胞性淋巴瘤

FDA 已更新突破性抗癌药 Imbruvica (ibrutinib) 的处方信息 (Prescribing Information, PI), 纳入 2 项 III 期临床研究的新数据, 这些研究支持了 Imbruvica 扩大应用于慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 的治疗。与此同时, FDA 批准了 Imbruvica 的一个新适应症, 即 Imbruvica 作为单药或联合苯达莫司汀+利妥昔单抗 (BR) 用于伴有或不伴有染色体 17p 删除突变 (del 17p) 的 SLL 患者, 这也是 Imbruvica 在美国获批的第 6 个适应症。

卫材新一代癫痫药物 Fycompa 口服混悬液剂型获 FDA 批准

FDA 已批准新一代癫痫药物 Fycompa (perampanel) 口服混悬液, 作为一种辅助疗法, 用于 12 岁及以上癫痫患者部分发作

性癫痫 (有或无继发性全身性癫痫发作) 和原发性全面强直阵挛 (PGTC) 癫痫发作的治疗。Fycompa 口服混悬液剂型与 Fycompa 片剂剂型具有生物等效性和可互换性。卫材已计划在 2016 年 6 月将 Fycompa 口服混悬液推向美国市场, 该药将为吞咽片剂可能存在困难或更倾向液体制剂的癫痫患者提供一种新的选择。Fycompa 是由卫材内部研发的一种首创 (first-in-class) 的抗癫痫药物 (AEDs), 该药是一种高度选择性、非竞争性的 AMPA 型谷氨酸受体拮抗剂。

拜耳 Gadavist——FDA 批准首个用于升主动脉 MRA 的造影剂

德国制药巨头拜耳 (Bayer) 开发的造影剂 Gadavist (商品名: 加乐显, 通用名: gadobutrol, 钆布醇) 注射液近日获 FDA 批准用于磁共振血管造影 (MRA) 诊断, 评估成人及儿科患者 (包括新生儿) 中已知或可疑的升主动脉或肾动脉疾病。此次批准, 使 Gadavist 成为美国市场首个可用于升主动脉 MRA 的造影剂。

阿斯利康 selumetinib 甲状腺癌适应症获 FDA 授予孤儿药资格认定

阿斯利康 MEK 抑制剂 selumetinib 被 FDA 授予孤儿药资格认定, 用于治疗晚期分化型甲状腺癌。Selumetinib 是一种 MEK 1/2 抑制剂, 目前在 KRAS 突变的晚期非小细胞肺癌中处于 III 期临床试验阶段, 在儿童和青少年 1 型多发性神经纤维瘤中处于 II 期临床试验阶段。

2016 罕见病在研药物

美国生物制药公司目前正在开发超过 560 种罕见病新药,用于治疗多发性骨髓瘤、囊泡性纤维症、肌萎缩侧索硬化(ALS)和酶缺乏症等。

目前有 7000 种已知的罕见病,每种罕见病在美国的患者数量不到 20 万人。考虑到患者数量相对较少和疾病本身的复杂性,很难为这些疾病开发新疗法。尽管存在这些挑战,但生物制药研究人员正在利用新技术和对多种罕见病日益增长的科学理解来开发突破性疗法。

美国药品研究与制造商协会(PhRMA)和 ALS 协会 2016 年 5 月 9 日发布的新报告《Medicines in Development for Rare

Diseases》列出了超过 560 种利用新的疾病靶向方法的孤儿药。

目前正在开发的药物例子包括:

1. 罕见癌症 151 种, 罕见血液癌症 82 种;
2. 遗传疾病(包括囊性纤维化和脊髓性肌萎缩) 148 种;
3. 神经疾病(包括 ALS 和癫痫) 38 种;
4. 传染性疾病(包括罕见细菌感染和肝炎) 31 种;
5. 自身免疫性疾病(包括系统性硬化和幼年型关节炎) 25 种。

56 种在研药物的完整列表见

<http://phrma.org/sites/default/files/pdf/medicines-in-development-drug-list-rare-diseases.pdf>

