

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第31期
(总第31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: 抑制癌细胞转移的抗体	2
Nat Med:利用 CRISPR-Cas9 进行全基因组筛选找到胰腺肿瘤弱点	2
PNAS: 延缓衰老的代谢途径也会加速脑癌生长.....	3
Cell: 肠道微生物调节帕金森疾病的发病过程.....	3
Move Dis: 早期干预或有望彻底治愈帕金森疾病.....	4
Science: 开发出分泌胰岛素的人工 β 细胞	4
Nat Commun: 发现动脉粥样硬化新靶点	5
Sci Transl Med: 首个有望治疗一氧化碳中毒的蛋白分子	5
Science: 从土壤中寻求治疗耐药性细菌感染的良方	5
Cell: 首次发现 CRISPR/Cas9 基因编辑的“关闭开关”	6

院内成果

徐天乐课题组揭示味觉厌恶消退学习的离子通道机制.....	7
洪登礼课题组 Leukemia 发表白血病起源研究成果.....	7
九院整复外科孙晓明博士研究生在线发表高影响因子文章	7

药物研发

FDA 批准罗氏 Avastin 联合化疗治疗复发性铂敏感卵巢癌.....	8
全球首个可降低心血管死亡风险的降糖药 Jardiance 获 FDA 批准	8

(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 12 月 12 日

前沿进展

Nature :抑制癌细胞转移的抗体

西班牙巴塞罗那理工学院在人类口腔癌样本中发现了一种细胞类型,它高水平地表达脂肪酸受体 CD36,并且在小鼠体内具有较高的转移潜力。CD36 是脂肪细胞表面重要的脂肪酸受体,可以影响脂质摄取后续信号的转导。研究人员发现,当使用抗体在小鼠癌症模型中阻断该受体时,癌症转移水平显著下降,而且已经存在的转移明显萎缩或消失。

实验结果显示,该抗体不仅对注射进小鼠癌症模型体内的人类口腔癌细胞具有阻断转移的效果,对人类黑色素瘤和乳腺癌细胞也有同样的效果。这项发现表明,可能存在一般性肿瘤转移机制,而且 CD36-阻断疗法将具有广泛应用前景。

值得注意的是,该研究同时也凸显了饮食脂肪在癌症转移中所扮演的重要角色。就小鼠模型而言,高脂饮食似乎会提高细胞转移潜力。

Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20791.pdf>

Nat Med:利用 CRISPR-Cas9 进行全基因组筛选找到胰腺肿瘤弱点

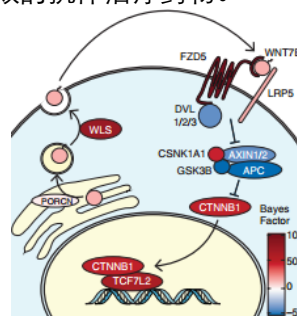
加拿大多伦多大学的研究人员在 RNF43 突变的胰腺导管腺癌 (PDAC) 细胞中进行了全基因组范围的 CRISPR-Cas9 筛选,并找到了可以用于治疗该类型癌症的潜在抗体药物。这种类型的 PDAC 依赖 Wnt 信号进行增殖。

在这项研究中,研究人员通过筛选发现

一个有 FZD5 参与的 Wnt 信号通路对于携带 RNF 突变的 PDAC 细胞的增殖有重要作用, FZD5 是人类基因组编码的 10 个 Frizzled 受体中的一个。研究结果表明该 Wnt 受体的表达水平存在背景依赖性特征。研究人员利用一组重组抗体检测 FZD 蛋白的表达,证实 FZD5 的功能特征无法通过蛋白表达情况来解释。

除此之外,研究人员还发现特异性结合 FZD5 和 FZD8 的抗体能够大大抑制 RNF43 突变 PDAC 细胞的体外生长,并且在肿瘤异种移植模型中也有类似作用,这为他们在基因筛选过程中观察到的功能特性提供了支持。携带 RNF43 突变的病人来源 PDAC 细胞系也会受到 FZD5 抗体的选择性抑制,进一步表明这种抗体可以用作治疗 PDAC 的潜在靶向疗法。研究人员还在肿瘤类器官培养实验中发现携带 RNF43 突变的结直肠癌肿瘤也对 FZD5 抗体敏感,说明基于 PDAC 发现的现象存在更广泛的潜在应用方向。

这些结果表明基于 CRISPR 的基因筛选是发现癌细胞基因弱点的一种强大工具,可以用来发现以及证实细胞表面靶标,进而开发有效的抗体治疗药物。



Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt - FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors
<http://www.nature.com/nm/index.html>

PNAS : 延缓衰老的代谢途径也会加速脑癌生长

美国华盛顿大学等机构最新一项研究发现一条延缓衰老的代谢途径可能会促进脑癌发展。这项新研究发现病情更加严重的患者其肿瘤细胞 NAD⁺途径中一个叫做 NAMPT 的基因表达水平更高。该基因表达水平升高的肿瘤在移植到小鼠体内之后能够快速生长,而一旦 NAMPT 表达受到抑制肿瘤就会出现萎缩。该研究表明抑制 NAD⁺途径或可改变胶质母细胞瘤病人的病情,但可能也会影响其他生物学过程,比如衰老。

NAMPT 能够产生烟酰胺单核苷酸 (NMN),有研究表明 NMN 能够抑制小鼠的衰老症状,但是对人类的安全性还有待验证,NAD⁺途径中包括 NMN 在内的一些分子正在得到开发用作抗衰老补充剂。

在这项研究中,研究人员利用人类胶质母细胞瘤细胞发现 NAMPT 能够帮助癌症干细胞存活和增殖,促进肿瘤生长,抑制 NAMPT 能够降低癌症干细胞自我更新的能力。除此之外他们还发现胶质母细胞瘤会通过增强 NAD⁺途径上一些基因的表达应对放射治疗,在放疗之前抑制 NAMPT 能够让癌细胞更容易被杀死。

NAD⁺途径中包括许多不同基因和蛋白,研究人员认为如果能够小心调节该途径有望既达到抑制癌症发展的目的又不会加速衰老或影响其他重要生物学过程。

An NAD⁺-dependent transcriptional program governs self-renewal and radiation resistance in glioblastoma.
<http://www.pnas.org/content/early/2016/12/06/1610921114.full.pdf>

Cell: 肠道微生物调节帕金森疾病的发病过程

美国加州理工学院的一项研究认为,帕金森症的病发并不是起始于大脑,而是与肠道微生物有关。这一观点能够解释为什么帕金森症患者会首先出现便秘的症状,十几年之后才会进而产生其它并发症。

最近一项最新的研究发现:包裹神经元的纤维束如果存在毒性,那么它将会影响大脑的神经,这一效应长达数周之久。研究者们利用一种叫做"alpha-synuclein"的蛋白质构建了毒性的纤维束,该蛋白在正常的神经细胞中是可溶的,但在帕金森症患者中这些蛋白质将会沉积聚集,从而影响大脑的神经元功能。

研究者们利用过表达 alpha-synuclein 蛋白,构建了小鼠帕金森症模型。之后,将这些小鼠分别在正常或无菌的环境中进行培养。结果显示,无菌环境中成长起来的小鼠其症状相比正常环境中的小鼠要明显轻一些,而且体内的 alpha-synuclein 毒性蛋白的含量也有明显下降。另外,通过给正常小鼠饲喂抗生素水,也能够达到减轻症状的效果,这说明肠道内生存的微生物也许参与了 alpha-synuclein 的产生以及帕金森症的发病。最终,作者通过向小鼠的肠道内注射帕金森症患者的微生物菌群,发现这一处理能够使得小鼠快速产生帕金森症。而来自正常人群的粪便则没有该效果。

因此,科学家们认为肠道微生物或许能够通过释放一些化学信号,从而导致大脑的损伤。当然,该研究结果仅仅是初步的,要想得到确切的结论,还需要更多后续的研究,但如果该结果能够得到重复,那么对于帕金森症的治疗来讲将会是极大的好消息。

Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease
[http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31590-2.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31590-2.pdf)

Move Dis : 早期干预或有望彻底治愈帕金森疾病

澳大利亚新南威尔士大学等机构研究发现和帕金森疾病发生相关的蛋白质 LRRK2 的水平或许在疾病症状出现的前期阶段时处于增加状态,这或许就能够帮助研究人员开发出新型疗法来治疗帕金森疾病。

研究者在有帕金森疾病家族史的患者机体中发现了 LRRK2 基因的突变,而且该基因还被认为是一种遗传诱发因素;研究者指出,在帕金森发病早期阶段中 LRRK2 在患者机体中水平较高,这就表明,此时或许就是利用疗法干预患者帕金森疾病进展的最佳时机。此前研究者发现,帕金森疾病相关的遗传突变能够增加 LRRK2 的活性,而这种活性能够被药物疗法所削减。

这项研究中研究人员对大脑中每一块大样本区域进行分析,大脑的不同部分往往会受到帕金森疾病的不同影响,因此研究者们甚至会通过研究更好地理解 LRRK2 在大脑中的存在位置和水平,以及帕金森疾病会改变那些区域中该蛋白的活性。研究者期待能够开发出特殊疗法来治疗那些因 LRRK2 突变而诱发的家族性帕金森疾病患者,本文研究也能够帮助研究者利用阻断 LRRK2 的药物进行临床试验。

LRRK2 levels and phosphorylation in Parkinson's disease brain and cases with restricted Lewy bodies
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.26892/epdf>



Science : 开发出分泌胰岛素的人工β细胞

瑞士苏黎世联邦理工学院和华东师范大学等机构的研究人员利用一种简单明了的工程学方法制造出人工β细胞。这些人工β细胞能够做天然的β细胞做的任何事情:测量血液中的葡萄糖浓度,产生足够的胰岛素来有效地降低血糖水平。

对研究人员的新方法而言,他们使用一种基于人肾细胞的细胞系,即 HEK 细胞。他们使用了 HEK 细胞膜中天然的葡萄糖转运蛋白和钾离子通道。利用一种电压依赖性钙离子通道、一种产生胰岛素或 GLP-1 的基因提高它们的功能,其中 GLP-1 是一种参与血糖水平调节的激素。

在这些人工β细胞中,HEK 细胞的天然葡萄糖转运蛋白携带来自血液中的葡萄糖到细胞内部。当血糖水平超过某个阈值时,钾离子通道关闭。这会颠倒细胞膜上的电压分布,导致钙离子通道打开。随着钙离子流进,它触发 HEK 细胞内在的信号转导级联事件,导致胰岛素或 GLP-1 的产生和分泌。

在糖尿病模式小鼠体内对这些人工β细胞的初步测试揭示出这些细胞是非常有效的。当植入到糖尿病模式小鼠体内时,这些经过修饰的 HEK 细胞在三周内可靠地发挥作用,产生足够数量的调节血糖水平的胰岛素或 GLP-1。

在开发这些人工β细胞中,研究人员使用了苏黎世联邦理工学院生物系统科学与工程系构建的一种计算机模型。这种模型允许对细胞行为进行预测,其中这些细胞行为能够通过实验加以验证。

β-cell - mimetic designer cells provide closed-loop glyceimic control

<http://science.sciencemag.org/content/354/6317/1296.full.pdf+html>

Nat Commun : 发现动脉粥样硬化新靶点

美国耶鲁大学的研究团队发现一个在低密度脂蛋白(LDL)胆固醇在血管内沉积过程中起到重要作用的蛋白,这为阻断LDL沉积的创新医疗方法的开发提供了启示,从而防止或者减缓导致心脏疾病的血管阻塞。

研究人员运用RNAi库对1万8千多个基因进行了筛选。他们把研究重点放在那些影响LDL向内皮细胞内运输的基因上。研究表明,一种称为ALK1的蛋白能够帮助LDL向细胞内的转移。ALK1能够直接与LDL相结合,并且通过一个特别的内吞通路(Endocytic Pathway)促进LDL穿过内皮细胞进入内皮下组织,而不是将LDL导入溶酶体降解。如果在小鼠的内皮组织中特异性地敲除ALK1基因,则会导致血管内皮摄入的LDL水平下降。

发现ALK1蛋白能够与LDL结合,意味着它可能引发早期动脉粥样硬化。如果发现能够阻断ALK1蛋白的小分子或者抗体,则可能与其它降血脂疗法联合使用,来降低动脉粥样硬化的风险。

Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121336/pdf/ncomms13516.pdf>

Sci Transl Med: 首个有望治疗一氧化碳中毒的蛋白分子

美国匹兹堡大学和维克森林大学开发出一种逆转小鼠一氧化碳(CO)中毒的蛋白,这一发现可能潜在地导致在人体中为这种经常致命性的中毒开发出首个解毒剂。

研究团队发现神经珠蛋白(neuroglobin, Ngb)能够异常高亲和力地结合一氧化碳后,就设计出这种蛋白的一种突变版本,即Ngb

H64Q,这种突变版本能够更好地清除一氧化碳。

在灌注有一氧化碳的红细胞纯化样品中,研究人员发现相比于仅利用空气,Ngb H64Q要1200倍快地迫使一氧化碳从血红蛋白的结合中释放出来。当在一种非致命性的一氧化碳中毒模式小鼠体内进行测试时,发现Ngb H64Q要比100%氧气治疗显著更好地清除血红蛋白中的一氧化碳。重要地,在治疗后不久,结合到Ngb H64Q上的一氧化碳可在小鼠的尿液中检测到,这表明这些小鼠能够将这种解毒剂从体内排出,并且不会产生任何较大的毒性作用。

研究人员表示,如果得到批准,这种解毒剂可能快速地在野外被注射到病人体内,从而消除了当前的治疗方法中存在的代价高昂的延迟。

Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning
<http://stm.sciencemag.org/content/8/368/368ra173.full.pdf+html>

Science : 从土壤中寻求治疗耐药性细菌感染的良方

加州理工学院和牛津大学的研究人员就在抵御细菌生物被膜上取得重大进展,研究小组发现了一种特殊的蛋白质,该蛋白能够帮助降解并且抑制致病菌铜绿假单胞菌,该菌是引发囊性纤维化感染的主要病原体。

研究人员从土壤中分离出了一种名为偶发分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)的细菌,该细菌能够产生一种名为绿脓菌素脱甲基酶(PodA)的小型蛋白分子;当将PodA酶加入到铜绿假单胞菌培养基中时,研究者发现细菌生物被膜的产生就会被抑制。虽然此前有研究者利用该酶类来治疗细菌性感染,但本文研究中利用PodA酶选择性地降解了能够促进细菌生物被膜生长的

色素分子,自然界中有很多能够产生色素分子的细菌,而该研究结果为后期深入研究来阐明是否对不同细菌产生的类似分子进行靶向性操作就能够给细菌带来相同的抑制效应。目前研究者还需要进行多年的研究来确定是否实验室的研究结果能够应用到临床中去。

从生态学角度来看,本文研究或可帮助研究人员将研究目光转移到土壤细菌中,来寻求治疗当前多种感染性疾病的新疗法,土壤中的细菌会同病原体共同进化,未来我们或许就能够利用土壤中的一些细菌的活性成分来抑制其它病原菌的生长。

Pyocyanin degradation by a tautomerizing demethylase inhibits *Pseudomonas aeruginosa* biofilms

<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/12/08/science.aag3180.full.pdf+html>

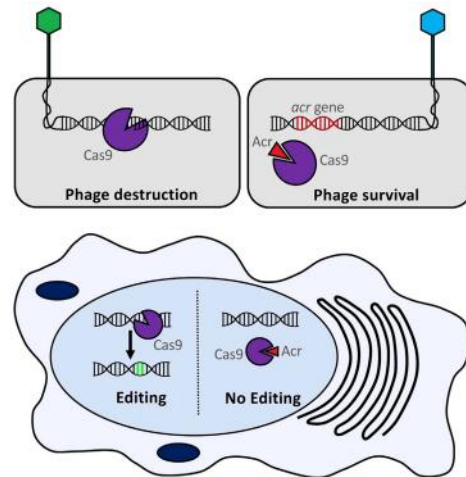
Cell : 首次发现 CRISPR/Cas9 基因编辑的“关闭开关”

美国马萨诸塞大学医学院和加拿大多伦多大学的研究人员发现首批已知的 CRISPR/Cas9 活性“关闭开关”,从而为 CRISPR/Cas9 编辑提供更好的控制。

研究人员鉴定出三种自然产生的抑制 Cas9 核酸酶的蛋白。这些被称作抗 CRISPR 的蛋白具有阻断 Cas9 切割 DNA 的能力。CRISPR/Cas9 系统是一种被细菌用来自我抵抗外源遗传物质的适应性免疫系统。它由两个组分组成:一种高效地切割 DNA 的分子手术刀 (Cas9) 和一种引导 Cas9 在精确的位点进行切割的向导 RNA 复合物 (gRNA)。这些 gRNA 是由含有过去的病毒感染遗留在宿主基因组中的序列片段的 CRISPR 阵列产生的。通过让 Cas9 靶向和灭活这些病毒, CRISPR/Cas9 系统为细菌细胞

提供一种适应性免疫防御。

科学家们能够利用人工 gRNA 对 CRISPR/Cas9 系统进行重编程来对哺乳动物基因中的序列进行切割,并且能够让新的遗传信息片段准确地插入到细胞中。作为一种简单而又高效地编辑基因组的方法, CRISPR/Cas9 通过让用于研究的细胞系中的基因失活或编辑更加容易而正在改变着生物医学研究。它也构建能够被用来研究人类疾病的动物疾病模型简单化。过去需要几个月或几年完成的研究工作如今能够在几周内完成。



这项新研究不仅鉴定出这种“关闭开关”,而且它还证实 Cas9 抑制剂自然地存在,而且能够被鉴定出和使用。

Naturally Occurring Off-Switches for CRISPR-Cas9
http://ac.els-cdn.com/S0092867416315896/1-s2.0-S0092867416315896-main.pdf?_tid=1bd4fc52-c031-11e6-aa84-00000aacb35e&acdnat=1481522963_7d0c4fb418d023fb00f3739b02f49d0b

院内成果

徐天乐课题组揭示味觉厌恶消退学习的离子通道机制

12月7日,基础医学院解剖学与组织胚胎学系徐天乐教授课题组和附属上海儿童医学中心/教育部-上海市环境与儿童健康重点实验室李斐主任医师课题组合作的最新研究成果 ASIC1a regulates insular long-term depression and is required for the extinction of conditioned taste aversion 在 Nature Communications 上在线发表。研究人员综合运用小鼠行为学分析、病毒定点干预及电生理技术等手段,揭示了酸敏感离子通道

(acid-sensing ion channel, ASIC) 在条件性味觉厌恶消退学习中的关键作用及其机制。

在此次最新研究中,研究人员发现,ASIC1a 离子通道在味觉中枢——岛叶皮层显著贡献于长时程突触抑制(long-term depression, LTD)可塑性,但是对于LTP却无显著作用;ASIC1a 基因敲除或者在岛叶皮层选择性地干预 ASIC1a,可使动物在味觉厌恶消退学习方面表现出选择性障碍,但对于条件性味觉厌恶记忆的获得、储存和提取等环节却无影响;更有意思的是,经历过味觉厌恶消退学习的动物,其岛叶皮层的兴奋性突触强度显著降低,而且不能被进一步进行LTD的诱导。以上发现表明,ASIC1a 离子通道依赖的岛叶皮层LTD可塑性,可能构成了味觉厌恶消退学习的全新细胞和分子机制,此项研究为治疗或缓解厌食症、焦虑症、毒瘾、烟瘾等伴有异常顽固病理性记忆的神经系统疾病提供了新的治疗思路和靶点。相关研究成果已经申请了中国发明专利。

洪登礼课题组 Leukemia 发表白血病起源研究成果

12月9日,我院细胞凋亡与分化教育部重点实验室洪登礼课题组等以 Expression of the fetal hematopoiesis regulator FEV indicates leukemias of prenatal origin 为题,在 Leukemia 在线发表了最新研究成果,报道胚胎造血调控因子 FEV 的表达可以指示出生前起源的白血病。

了解肿瘤的起源对研究肿瘤的病因学和治疗学有很重要指导作用。然而,临床上缺乏有效的诊断方法辨别儿童肿瘤是出生前还是出生后起源。洪登礼课题组提出转录因子 FEV 的表达可以作为出生前起源的儿童白血病的标志物。在正常造血发育中,FEV 保守性的在胚胎造血细胞中表达,是胚胎造血干细胞的发生和自我更新的重要调控因子。在儿童白血病中,FEV 仅在出生前起源的白血病细胞表达,对白血病干细胞的疾病重建能力发挥重要作用。该工作首次提出了辨别白血病起源的诊断标志物,并为胚胎起源白血病的治疗提供了潜在的特异性靶标,对研究白血病的发生和新治疗提供了新的方向。

九院整复外科孙晓明博士研究生在线发表高影响因子文章

11月2日,附属九院整复外科孙晓明博士研究生,以第一作者在 Advanced Functional Materials 在线发表了一篇有关通过生物材料促进任意皮瓣血管化的论著,通过开发出一种可立体构建血管的微纳米水凝胶纤维支架,原位实现任意皮瓣血管快速重建和加速皮瓣的修复。指导老师为整复外科张余光主任医师。

任意皮瓣是整形外科临床上最常应用的一种皮瓣形式,但是由于长宽比例的限制

以及局部或全身性的代谢疾病,术后会出现尖端坏死的情况,从而影响了其在临床上的应用。如何提高其血供以保证转移顺利甚至可以切取超范围的皮瓣一直是整形外科一个重要的研究方向。该研究首先构建出一种可光交联明胶基水凝胶可降解生物医用材料,进一步通过静电纺丝技术构建出水凝胶纤维支架。水凝胶微纳米纤维支架在水环境下具有微纳米纤维支架的三维网络结构,可以充分的模拟细胞外基质结构,有利于细胞的贴附和生长;此外,还兼具水凝胶的柔韧特性和营养的保持,从而有利于内皮细胞的在纤维支架中立体化生长,实现纤维支架的3D血管化构建。

这项研究为临床上提高任意皮瓣的成活提出了一种新的治疗理念和方式,有望解决任意皮瓣术后发生尖端坏死的难题。

药物研发

FDA 批准罗氏 Avastin 联合化疗治疗复发性铂敏感卵巢癌

瑞士制药巨头罗氏抗癌管线近日在美国监管方面传来喜讯,DA 已批准安维汀(Avastin,通用名: bevacizumab,贝伐单抗)与化疗[卡铂(carboplatin)+紫杉醇(paclitaxel),或卡铂及吉西他滨(gemcitabine)]联合治疗后继续采用 Avastin 单药治疗这一模式,用于铂敏感复发性上皮性卵巢、输卵管或原发性腹膜癌症女性患者的治疗。之前,FDA 已授予 Avastin 联合化疗治疗铂敏感复发性上皮性卵巢、输卵管、原发性腹膜癌症的优先审查资格。其中,铂敏感癌症定义为患者在接受最后一次含铂化疗后病情在6个月之后才复发。此次

批准,也是 Avastin 在横跨6大癌症类型中收获的FDA第9张批文。

全球首个可降低心血管死亡风险的降糖药 Jardiance 获 FDA 批准

勃林格殷格翰-礼来糖尿病联盟开发的一款降糖药 Jardiance (empagliflozin,恩格列净)近日在美国监管方面迎来特大喜讯!FDA 已批准将 Jardiance 用于并发心血管疾病的2型糖尿病(T2D)成人患者,降低心血管死亡风险。此次批准,使 Jardiance 成为全球获批的首个也是唯一一个可降低2型糖尿病患者心血管死亡风险的糖尿病药物。

