

转化医学领域近期前沿进展

吴 慧¹, 樊 嵘¹, 丁文婧¹, 章馨曼², 仇晓春¹

1. 上海交通大学 医学院图书馆, 上海 200025; 2. 上海交通大学 护理学院, 上海 200025

[摘要] 转化医学是把基础研究成果快速转化为临床治疗手段的新研究体系。该文总结最近 2 个月来转化医学领域的研究进展, 对重要期刊 (*Nature*、*Science*、*J Clin Invest*、*Nat Genet*、*Cell*、*Eur Heart J* 等) 来源的突破性研究成果进行汇总分析, 以期为医疗和科研工作者提供新颖、前沿、权威的转化医学研究动态, 促进基础研究成果向临床诊疗转化。

[关键词] 转化医学; 进展; 肿瘤; 神经精神性疾病; 肠道微生物

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.024 **[中图分类号]** R-1 **[文献标志码]** A

Recent research progress in the field of translational medicine

WU Hui¹, FAN Rong¹, DING Wen-jing¹, ZHANG Xin-man², QIU Xiao-chun¹

1. Library, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Jiao Tong University School of Nursing, Shanghai 200025, China

[Abstract] Translational medicine is a new research system for rapid translation from basic research achievement to clinical treatment. This article summarized the research progress in the field of translational medicine in the recent months, and carried out an inventory of the frontier from important journals (such as *Nature*, *Science*, *J Clin Invest*, *Nat Genet*, *Cell*, *Eur Heart J*) in order to provide references for scientists and doctors, and promote the translation from basic medicine to clinical diagnosis and treatment.

[Key words] translational medicine; progress; carcinoma; neuropsychiatric disorder; intestinal microorganism

转化医学 (translational medicine) 使基础研究与临床医疗之间建立了更为直接的联系, 成为把基础研究成果快速转化为临床治疗手段的新研究体系。其在健康产业中的重要性不断提升, 相应的重大研究成果层出不穷。该文对近期重要期刊 (如 *Nature*、*Science*、*J Clin Invest*、*Nat Genet*、*Cell*、*Eur Heart J* 等) 来源的突破性转化医学研究成果进行汇总分析, 分别从肿瘤、神经精神性疾病、肠道微生物和其他领域进行归纳总结, 以期为医疗及科研工作者提供新颖、前沿、权威的转化医学研究进展, 促进基础研究成果向临床诊疗转化。

1 肿瘤研究进展

近期, 在肿瘤的起源及基因组学上的研究取得了一些进展。美国麻省总医院和哈佛医学院等机构的研究者^[1]揭示了弥漫性中线胶质瘤 (diffuse midline glioma, DMG) 的细胞起源。这种出现在脑干中的罕见的、侵袭性的儿

童脑瘤的细胞根源在很大程度上仍然是未知的, 直到近期医生才有可能对这类肿瘤进行活检, 从而开启了一系列旨在理解这类肿瘤的研究。人类基因组中 98% 的 DNA 不编码蛋白质, 而癌症相关的大量基因突变却发生在这些非编码区域, 但目前还不清楚它们如何影响肿瘤的生长和发展; 美国加利福尼亚大学的研究者^[2]首次发现非编码 DNA 中几乎有 200 个突变在癌症中发挥重要作用。癌细胞为何需要大量的能量来维持生长, 而且偏好选择一种产生更少 ATP 的 Warburg 通路呢? 近期美国贝勒医学院的研究者^[3]首次证实癌细胞利用 Warburg 通路产生能量与癌症生长之间存在着关联性。溶瘤病毒是一种多功能的新型治疗药物, 但是迄今为止, 对大多数溶瘤病毒潜在的作用机制以及耐药机制的了解有限; 而近期美国纪念斯隆凯特琳癌症中心的研究者^[4]发现肿瘤微环境中的程序性细胞死亡受体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 介导了对溶瘤性免疫疗法的抗性, 揭示了溶瘤病毒疗法的耐药机制。癌症进展导致其逐渐丧失分化表型并且获得祖细胞和干细胞样特

[基金项目] 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目 (TM201626) (Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Translational Medicine Collaborative Innovation Center Cooperative Research Project, TM201626)。

[作者简介] 吴 慧 (1977—), 女, 副研究馆员, 硕士; 电子邮箱: hww@shsmu.edu.cn。

[通信作者] 仇晓春, 电子邮箱: tsg2@shsmu.edu.cn。



征; 利用肿瘤细胞和干细胞的相似性, 美国圣保罗大学等机构的研究者^[5]开发出一种新型索引模式, 提出肿瘤干细胞指数的概念。

1.1 Science: 揭示一种罕见儿童脑瘤的细胞起源

美国麻省总医院和哈佛医学院的研究人员^[1]通过分析来自 4 名携带组蛋白 H3 赖氨酸 27- 甲硫氨酸突变 (histone H3 lysine27-to-methionine mutations, H3K27M) 的 DMG 患者的 3 321 个细胞的基因表达, 发现这类肿瘤可能起源于少突胶质祖细胞 (oligodendrocyte progenitor cell, OPC) 样细胞。这些 OPC 样细胞处于一种未成熟的可快速分裂的干细胞样状态。研究人员认为将这些未成熟的细胞诱导成熟可能是治疗该病的一种有希望的方法。与其他神经胶质瘤不同, DMG 具有不同的致癌程序和干细胞样特征。直到最近, 医生才有可能对这类肿瘤进行活检, 并发现其携带特征性突变——H3K27M。鉴于临床上不便获得 DMG 样品, 研究人员采用单细胞 RNA 测序的方法, 鉴定出了谱系特异性标志物, 用于 DMG 的诊断和治疗。

1.2 Nat Genet: 发现 200 个非编码基因突变可导致癌症

美国加利福尼亚大学的研究人员^[2]发现非编码 DNA 中几乎有 200 个突变在癌症中发挥重要作用。这些突变会破坏靶基因表达。研究人员对 930 个肿瘤全基因组和其对应的转录组进行综合分析, 鉴定出一个含 193 个非编码基因座的网络。这些“体细胞表达数量性状基因座 (expression quantitative trait loci, eQTL)”在特定的癌症组织中经常发生突变, 并且大部分突变可以在 3 382 个独立的肿瘤样本中获得验证。在这些突变中, 研究人员发现非编码基因突变对 *DAAMI*、*MTG2* 和 *HYI* 转录的影响存在于多种癌细胞系中, 并且 *DAAMI* 表达的增加导致侵袭性细胞迁移。总的来说, 非编码基因座集中在一组核心通路上, 提示可对肿瘤基于通路的亚型进行分类。体细胞 eQTL 网络在 88% 的肿瘤中被破坏, 表明非编码基因突变在癌症中存在广泛的影响。

1.3 Nature: 首次证实 Warburg 通路产生能量与癌细胞生长的关联性

美国贝勒医学院和罗斯威尔 - 帕克综合癌症中心的研究人员^[3]首次证实癌细胞利用 Warburg 通路产生能量与癌症生长之间存在着关联性。他们发现 Warburg 通路中的 6-磷酸果糖 -2- 激酶 / 果糖 -2,6- 二磷酸酶 4 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 4, PFKFB4) 能够激活致癌类固醇受体共激活因子 -3 (steroid receptor coactivator-3,

SRC-3) 蛋白来调节转录重编程, 其中 SRC-3 是一种强效的乳腺癌促进物。该研究发现 PFKFB4 是 SRC-3 的主要调节物之一, 还首次发现 PFKFB4 使 SRC-3 磷酸化后, 会促进 SRC-3 的致癌性; 当移除乳腺癌小鼠模型中的 PFKFB4 或 SRC-3 时, 几乎可以完全消除乳腺癌的复发和转移。这些发现表明, Warburg 通路中的 PFKFB4 能够将糖代谢与转录激活相结合, 通过刺激 SRC-3 促进侵袭性肿瘤转移。

1.4 J Clin Invest: 揭示 PD-L1 介导溶瘤病毒治疗肿瘤的耐药机制

美国纪念斯隆凯特琳癌症中心的研究人员^[4]发现肿瘤微环境中的 PD-L1 介导了对溶瘤性免疫疗法的抗性, 揭示了溶瘤病毒疗法耐药性产生的机制, 为进一步的组合疗法提供了靶点。研究发现在向肿瘤内注射新城疫病毒 (Newcastle disease virus, NDV) 后, 能够激活机体的抗肿瘤免疫, 引起干扰素的释放并促进远端肿瘤内 PD-L1 的表达, 抑制浸润性淋巴细胞发挥杀伤作用。因此认为, PD-L1 可能是引起肿瘤对溶瘤 NDV 治疗产生耐药性的一个重要因素。使用 PD-1/PD-L1 抑制剂并进行肿瘤内注射 NDV, 可以实现对肿瘤的治疗, 并抑制其远处转移。

1.5 Cell: 提出肿瘤细胞干细胞指数概念

美国圣保罗大学等机构的研究人员^[5]提出了一种评估癌症去分化程度的新概念——干细胞指数 (stemness indices), 用于为癌症患者的预后提供相关信息, 同时有助于指导癌症治疗, 并可用于鉴别新药靶点。研究人员使用一类对数回归 (one-class logistic regression, OCLR) 机器学习算法, 提取源自非转化多能干细胞及其分化后代的转录组和表观遗传学特征集, 确定了先前未发现的与去分化致癌状态相关的生物学机制。对肿瘤微环境的分析意外地揭示了癌症干性与免疫检查点表达和浸润免疫细胞的相关性。研究发现去分化的致癌表型一般在转移性肿瘤中较为突出。应用该干细胞指数于单细胞数据能够揭示肿瘤内分子异质性的模式。

2 神经精神性疾病研究进展

大脑疾病非常复杂, 理解和治疗许多大脑疾病的问题在于无法可重复性地产生正确类型的脑细胞。美国斯克利浦斯研究所的研究者^[6]之前的一项研究提示, 一次仅利用 2 种转录因子产生特定类型的神经元是可能的; 近期再次通过测试大量双转录因子编码, 观察到它们能够将皮肤细胞转化为具有神经元基本核心特征的细胞, 从而可以利用



转录因子编码来获得研究所需的特定类型的神经元。细胞类型对于不同 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 变种的影响或许能够解决神经退行性疾病研究中的重要谜团; 美国宾夕法尼亚大学的研究者^[7]发现多种帕金森病相关的突触核病 (synucleinopathies) 可能源于相同 α -Syn 的不同品系。传统观点认为, 在帕金森病患者中, 多巴胺缺失引起的运动障碍主要通过诱发基底核直接或间接通路中的纹状体棘突投射神经元 (striatal spiny projection neurons, SPNs) 分别发生过少活动或者过度活动来完成; 而美国斯坦福大学等机构的研究者^[8]发现 SPNs 的时空分布及活动速度可能均对纹状体功能有重要影响。

2.1 Nature: 构建将成纤维细胞分化为神经元的重编程方法

美国斯克利普斯研究所的研究者^[6]发现某些转录因子的瞬时表达可赋予非神经细胞以神经元的特性, 并可将皮肤细胞诱导分化为神经元细胞。研究人员利用传统的电生理记录方法和新型高灵敏度的测序方法测试了 598 对转录因子, 鉴定出 76 对转录因子。这些转录因子可以诱导小鼠成纤维细胞分化成具有神经元特征的细胞。接着, 这些由皮肤细胞 (具体为成纤维细胞) 产生的合成神经元 (synthetic neuron) 开始长出突触, 并尝试着彼此间进行通信。该研究有助于在可重复的条件下, 在培养皿中开展自闭症、阿尔茨海默病、成瘾和精神分裂症等常见脑部疾病的研究。

2.2 Nature: 蛋白品系的差异导致不同突触核病

美国宾夕法尼亚大学的研究人员^[7]发现, 细胞内蛋白质的错误折叠可能是不同帕金森病相关的突触核病的主要特征, 而 α -Syn 的病理学形态或是诱发多种疾病的罪魁祸首。在伴有或不伴痴呆的帕金森病、携带路易体 (Lewy body, LBs) 的痴呆以及大约 50% 的阿尔茨海默病患者中, α -Syn 都会在神经元中积累。在多系统萎缩中, α -Syn 在少突胶质细胞中主要作为胶质细胞质包涵体 (glial cytoplasmic inclusions, GCIs) 积累。研究发现, 病理性的 α -Syn 在 LBs 和 GCIs (分别称为 LBs- α -Syn 和 GCI- α -Syn) 中的构象和生物学特性并不相同。研究人员希望下一步能理解不同类型 α -Syn 出现的分子机制。少突神经胶质细胞中负责形成高潜力细胞质 α -Syn 的特殊分子或能作为多系统萎缩的新型治疗靶点。

2.3 Nature: 揭示帕金森病的动态过程

美国斯坦福大学等机构的研究人员^[8]对小鼠体内的数千个 SPNs 进行监测, 记录小鼠在多巴胺耗竭前后以及多

巴胺前体左旋多巴 (levodopa, L-DOPA) 诱导运动障碍过程中 SPNs 的表现。发现直接 SPNs (direct SPNs, dSPNs) 和非直接 SPNs (indirect SPNs, iSPNs) 掺杂在一起形成的团簇会在运动前被共同激活。清除多巴胺会使 SPNs 活动速度失去平衡, 并扰乱编码运动的 iSPN 团簇。与临床效果相一致的是, L-DOPA 或者 D2 多巴胺受体激动作用与 D1 多巴胺受体激动作用相比, 能更有效地逆转这些异常。L-DOPA 诱导的运动障碍中会出现相反的病理生理学特征, 期间 iSPNs 显示活动衰减, 而 dSPNs 显示活动过度。因此, SPNs 的时空分布及活动速度似乎均对纹状体功能至关重要, 未来可以针对纹状体活动的这 2 个方面来治疗基底核紊乱。

3 肠道微生物组研究进展

近期 *Science* 连续刊登几篇文章, 聚焦肠道微生物对肿瘤免疫治疗的影响, 再一次揭示了肠道微生物对于人类疾病治疗的重要作用。免疫系统能强烈响应微生物感染, 同时也允许微生物组终生定植, 但关于免疫系统促进肠道微生物建立和稳定的机制尚未揭示; 美国加州理工学院的研究者^[9]近期发现人类共生菌类脆弱类杆菌能够利用免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 黏附到肠道黏膜中。共生细菌是抗肿瘤免疫的重要调节剂, 但对其在肝脏抗肿瘤免疫监测中的作用知之甚少; 美国和德国等机构的研究者^[10]发现改变小鼠肠道共生细菌能够诱导肝脏选择性的抗肿瘤作用。散发性结直肠癌的个体常存在肠道微生物组成异常的现象, 然而与遗传性结直肠癌前病变相关的大部分微生物群仍然未知; 美国约翰霍普金斯大学的研究者^[11]发现 2 种肠道菌群会共同形成生物膜, 引发结肠癌。系统性的细菌感染会引发异常的骨髓增生, 这与白血病早期的症状一致, 细菌是否会在白血病的发病中扮演某种关键角色呢? 美国芝加哥大学的研究者^[12]发现在某些条件下, 肠道菌群会诱发白血病。近年来, 有动物实验证明肠道菌群失衡会增加心肌梗死和心力衰竭的风险; 英国伦敦国王学院的研究者^[13]首次在人类中证实肠道微生物与动脉粥样硬化的关系。肠道微生物影响着大脑中的关键免疫细胞——小胶质细胞; 近期美国哈佛医学院的研究者^[14]进一步揭示了肠道与大脑之间的关联, 并揭示肠道微生物副产物对神经退行性疾病进展的影响。

3.1 Science: 发现肠道微生物利用免疫反应在肠道黏膜中定植

美国加州理工学院等机构的研究者^[9]证实一种特定类

型的肠道有益细菌能够利用 IgA 在肠道黏膜中定植。研究团队选择一种被称作脆弱拟杆菌 (*Bacterioides fragilis*) 的细菌, 通过观察其所在的位置来研究这种细菌与肠道的共生关系。通过对小鼠肠道样本进行电镜成像, 观察到脆弱拟杆菌聚集在较厚的肠道黏膜层的深处、靠近肠道表面的上皮细胞。每个脆弱拟杆菌都被包裹在由碳水化合物组成的较厚的荚膜中。荚膜通常与试图掩盖自己而免受身体免疫系统识别和攻击的病原菌存在关联。研究人员发现 IgA 实际上帮助脆弱拟杆菌黏附到肠道上皮细胞上; 而在缺乏 IgA 的小鼠中, 脆弱拟杆菌不易在肠道表面上定植并无法保持长期稳定。因此认为, 这种对脆弱拟杆菌荚膜产生的 IgA 免疫反应有助于将其锚定在肠道上皮表面, 因而提供一种生存优势。

3.2 Science: 发现肠道微生物能调节肝脏抗肿瘤的功能

美国、德国和泰国的研究团队^[10]联合报道了微生物介导的胆汁酸代谢通过自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cells, NKT) 抑制肝癌。研究发现, 改变小鼠共生的肠道细菌能诱导肝脏选择性的抗肿瘤作用, 伴随肝脏趋化因子 CXC 受体 6 (CXC receptor 6, CXCR6) 阳性 NKT 增加以及抗原刺激产生的干扰素 γ 升高。体内研究显示, NKT 介导了肝脏选择性的肿瘤抑制作用。NKT 聚集则由窦上皮细胞 CXCL16 的表达调节, 这一过程受到肠道细菌介导的初级胆汁酸向次级胆汁酸转化的调节。这项研究表明, 肠道细菌控制的胆汁酸代谢与肝脏抗肿瘤免疫监视之间存在联系。

3.3 Science: 发现 2 种肠道细菌能联合导致结直肠癌发生

美国约翰霍普金斯大学的研究团队^[11]发现携带聚酮合酶 (polyketide synthase, *pks*) 岛的大肠埃希菌与产肠毒素脆弱拟杆菌 (enterotoxigenic *Bacterioides fragilis*, ETBF) 的联合作用对于遗传性结直肠癌的发生具有关键作用。研究人员检测了家族性腺瘤息肉病 (familial adenomatous polyposis, FAP) 患者的结肠黏膜, 这些患者在年轻时就发生了结肠良性癌前病变 (息肉)。与健康人相比, FAP 患者的肠黏膜上高度富集由大肠埃希菌和脆弱拟杆菌构成的片状细菌生物膜, 且 FAP 患者肠黏膜组织高表达编码致癌毒素 (colibactin, clbB) 和脆弱拟杆菌毒素 (*Bacterioides fragilis* toxin, bft) 的基因。与单独定植 clbB 表达的大肠埃希菌或 ETBF 的肿瘤易感小鼠相比, 2 种细菌共同定植的肿瘤易感小鼠结肠中白介素 -17 表达增加, 结肠上皮 DNA 损伤水平提高, 肿瘤发生更快, 死亡率更高。这一研究显示结肠早期瘤变和致瘤细菌之间存在一定的联系。

3.4 Nature: 发现肠道细菌在某些条件下可促进白血病发生

美国芝加哥大学等机构的研究者们^[12]发现在某些条件下, 肠道菌群会诱发白血病。研究发现了微生物信号导致甲基双加氧酶 2 基因 (tetmethylcytosine dioxygenase 2, *Tet2*) 缺陷宿主发生白血病前期骨髓增生 (pre-leukaemic myeloproliferation, PMP)。编码表观修饰酶的 *TET2* 发生体细胞突变, 推动了血液系统恶性肿瘤的发生发展。在人类和小鼠中, *TET2* 基因缺失导致造血干细胞自我更新增加和髓系净发育偏差。然而 PMP 仅发生在部分 *Tet2*^{-/-} 小鼠和 *TET2* 突变的人类中, 提示非细胞自身的外在因素可能会导致疾病发生。该研究团队揭示了小肠屏障功能障碍导致的细菌移位和白介素 -6 的产生, 可能是造血细胞 *Tet2* 表达缺乏的小鼠发生 PMP 的关键原因。此外, 在无症状的 *Tet2*^{-/-} 小鼠中, 可以通过破坏肠屏障完整性或用 Toll 样受体 2 激动剂这类全身细菌刺激物来诱导 PMP 的发生。PMP 可被抗生素治疗逆转, 且在无菌 *Tet2*^{-/-} 小鼠中无法发生, 提示微生物信号在疾病发展过程中的重要性。该研究发现 PMP 发生需要微生物依赖的炎症反应, 该炎症反应也解释了在 *Tet2*^{-/-} 小鼠中观察到 PMP 外显性不同的机制。

3.5 Eur Heart J: 发现肠道菌群能降低心血管疾病风险

英国伦敦国王学院的研究者^[13]证实肠道微生物组多样性与女性动脉硬度呈负相关。肠道微生物组成对脉搏波速度 (pulse wave velocity, PWV) 的影响仅由代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 介导。研究者评估了来自 TwinsUK 队列 617 对中年女性双胞胎的动脉硬度指标——PWV、肠道微生物组成及两者与血清代谢数据的相关性。调整协变量后, PWV 与肠道微生物组 α 多样性呈负相关。调整肠源性代谢物 (包括吲哚丙酸、氧化三甲胺和苯乙酰谷氨酰胺) 的水平后, 微生物丰度、微生物多样性与 PWV 仍然显著相关。正式的中介效应分析显示, 调整年龄、体质指数、平均动脉压后, 肠道微生物对 PWV 的总效应仅占较小的比例 (5.51%), 由胰岛素抵抗、内脏脂肪、C 反应蛋白和心血管危险因素介导。该研究显示, 聚焦肠道微生物可能成为治疗动脉老化的新方向。

3.6 Nature: 发现肠道微生物代谢产物介导小胶质细胞对星形胶质细胞的调控

美国哈佛医学院等机构的研究者^[14]发现了介导小胶质细胞控制星形胶质细胞的正负调控介质以及通过肠道微生物代谢产物来抑制小胶质细胞和星形胶质细胞病理活性、抑制中枢神经系统炎症的通路。研究人员发现

实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 多发性硬化小鼠模型中, 小胶质细胞产生的转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α) 和血管内皮生长因子-B (vascular endothelial growth factor-B, VEGF-B) 可调节星形胶质细胞的致病活性: 小胶质细胞产生的 TGF- α 作用于星形胶质细胞中的表皮生长因子受体 1 (epidermal growth factor receptor 1, EGFR1, 即 ErbB1), 限制其致病活性和 EAE 发展; 与此相反, 小胶质细胞产生的 VEGF-B 则可触发星形胶质细胞中的血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelium growth factor receptor 1, VEGFR1, 即 FLT1) 信号传导并加重 EAE。VEGF-B 和 TGF- α 也参与了小胶质细胞对人星形胶质细胞的控制。此外, CD14⁺ 细胞 TGF- α 和 VEGF-B 的表达与多发性硬化的病变分期相关。最后, 研究者还发现肠道中共生菌群产生的膳食色氨酸代谢产物能控制小胶质细胞的活性以及 TGF- α 、VEGF-B 的生成, 通过芳香烃受体介导的机制来调节星形胶质细胞和中枢神经系统炎症。该研究有望为多发性硬化和其他神经疾病的新疗法指出方向。

4 其他领域研究进展

近期, 科学家们在线粒体 ATP 合酶结构等基础研究领域及艰难梭菌、人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 和 β - 血红蛋白病 (β -hemoglobinopathy) 基因研究方面都取得突破。鉴于 ATP 合酶在细胞能量提供中的重要性, 确定这种酶的完整结构一直是该领域的最高目标; 美国罗莎琳德-富兰克林大学的研究者^[15] 近期利用低温电镜技术解析出了线粒体 ATP 合酶在近原子分辨率下的结构。艰难梭菌感染是抗生素相关性腹泻的常见原因, 其主要毒力因子——艰难梭菌毒素 B (*Clostridium difficile* toxin B, TcdB), 通过结合 Wnt 受体的卷曲蛋白 (frizzled, FZD) 家族蛋白来靶向结肠上皮, 但 TcdB 如何识别 FZD 尚不清楚; 近期美国加州大学和哈佛医学院的研究者^[16] 发现了 TcdB 识别 FZD 的过程。地中海贫血或镰状细胞贫血患者的血红蛋白常常出现缺陷, 患者通常需要终生进行输血或药物治疗; 澳大利亚新南威尔士大学的研究者^[17] 通过基因编辑技术成功地将有益的天然突变引入到血细胞中。HIV-1 的治疗目前仍然是一项医学挑战, 这是因为在联合抗反转录病毒疗法停药后, 病毒会迅速反弹; 香港大学的研究者^[18] 通过工程化开发出了一种抵御 HIV 的通用性抗体药物, 有望有效抵御所有基因分化的 HIV-1 病毒株。荷兰马斯特里赫特大学等机构

的研究者^[19] 首次在未使用卵细胞或精子的情况下, 利用干细胞开发出了一种胚胎样结构, 或能帮助有效理解生命开始时一些隐藏的过程。肝细胞在稳态期间并在肝损伤后能够得到持续稳定的补充, 但肝细胞更新的细胞来源仍不清楚; 美国斯坦福大学医学院的研究者^[20] 近期发现表达高水平端粒酶的肝脏干细胞在小鼠中可起到再生肝脏器官的作用。

4.1 Science: 首次解析出线粒体 ATP 合酶的三维结构

美国罗莎琳德-富兰克林大学的研究团队^[15] 利用低温电镜技术解析出线粒体 ATP 合酶在近原子分辨率下的结构。这种工程 ATP 合酶由酵母合成, 将其重组到纳米盘中, 用于结构分析。ATP 合酶的首个完整结构的解析为了解药物寡霉素 (oligomycin) 如何抑制这种酶以及致病性突变如何破坏这种酶的功能提供证据, 也为理解其在疾病和药物作用机制中的作用克服了障碍。

4.2 Science: 发现致命艰难梭菌感染胃肠道的机制

美国加州大学和哈佛医学院的研究人员^[16] 发现 TcdB 识别人 G 蛋白偶联受体 FZD 的过程。FZD 是 TcdB 用来入侵肠道细胞和导致致命性胃肠道感染的受体。研究人员提出了 TcdB 片段的一个晶体结构, 该片段以 2.5Å 分辨率与人 FZD2 富含半胱氨酸的结构域复合, 揭示了内源 FZD 结合的脂肪酸可充当 TcdB 结合的共受体。在这个结合过程中, TcdB 将 FZD 中的某些脂质分子锁定, 从而阻断调节结肠干细胞更新和结肠上皮分化的 Wnt 信号的传导。研究人员认为 TcdB 采用的新的 FZD 拮抗机制可能将这种致命性的毒素转化为一种潜在的用于胃肠道感染研究和治疗应用的药理学工具。

4.3 Nat Genet: 发现治疗血红蛋白病的新型基因疗法

澳大利亚新南威尔士大学的研究人员^[17] 利用 CRISPR 基因编辑技术成功地将有益的天然突变引入到血细胞中, 从而增强血细胞和胎儿血红蛋白的产生。 β - 血红蛋白病如镰状细胞病 (sickle cell disease, SCD) 和 β - 地中海贫血是由成人 β - 珠蛋白基因 (hemoglobin β gene, *HBB*) 突变引起的。将发育沉默的胎儿 γ - 珠蛋白 (γ -globin) 基因——*HBG1* ($^A\gamma$ -globin) 和 *HBG2* ($^G\gamma$ -globin) 重新激活是治疗 SCD 和 β - 地中海贫血的治疗目标。研究人员发现胎儿珠蛋白的抑制基因——B 淋巴细胞白血病/淋巴瘤 11 (B cell CLL/lymphoma 11A, *BCL11A*) 和含锌指和 BTB 结构域 7A (zinc-finger- and BTB-domain-containing 7A, *ZBTB7A*) 能够分别直接结合到 γ - 珠蛋白基因启动子

的位于-115 bp 和-200 bp 的位点, 从而关闭胎儿血红蛋白的功能。研究还发现通过 CRISPR-Cas9 将天然存在的遗传性胎儿血红蛋白持续存在症 (hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH) 相关突变引入红细胞中, 能够破坏 BCL11A 与 ZBTB7A 的结合, 并提高 γ -珠蛋白基因表达。研究阐明了 HPFH 相关突变如何发挥功能, 并证明 BCL11A 和 ZBTB7A 是胎儿珠蛋白基因的主要直接抑制因子, 或能帮助研究人员开发治疗 β -血红蛋白病和其他血液疾病的新型疗法。

4.4 J Clin Invest: 开发出新型通用型 HIV-1 抗体药物

香港大学的研究人员^[18]通过工程化开发出一种串联双特异性的广谱中和性抗体 (bispecific broadly neutralizing antibody, bs-bnAb), 并将这个单基因编码的串联双特异性免疫黏附分子 (bispecific immunoadhesin molecule, BiIA) 命名为 BiIA-SG, 作为预防和干预治疗 HIV-1 的潜在创新药物。研究发现通过保留每个亲代 bnAb 的 2 个单链可变片段 (single-chain variable fragment, scFv) 结合域, BiIA-SG 显示出显著的广谱性和效力。它能够抵御 124 种具有遗传多样性的 HIV-1 病毒菌株, 还能有效抑制 HIV-1 在人源化小鼠体内的活性。该结果表明 BiIA-SG 是一种有前途的基于 bs-bnAb 的生物医学干预措施, 可临床开发用于预防和治疗 HIV-1 感染。

4.5 Nature: 首次未使用卵细胞或精子开发出小鼠的原型胚胎组织

荷兰马斯特里赫特大学等机构的研究人员^[19]首次在未使用卵细胞或精子的情况下, 利用干细胞开发出一种胚胎样结构。研究人员从小鼠囊胚中获得滋养外胚层和胚胎干细胞系, 通过体外培养, 形成形态学上类似胚胎期 3.5 d 的胚泡, 将其称为胚状体 (blastoids)。胚状体由来源于内胚胎细胞的感应信号形成并驱动外滋养层的发育, 但这些信号的性质和功能在很大程度上尚未被探索。该研究具体描述了胚胎细胞维持滋养层增殖和自我更新的过程, 同时通过 BMP4/Nodal-KLF6 轴部分调节滋养层上皮形态发生。虽然目前胚状体还不能支持真正胚胎的发育, 但该研究证实了胚胎诱导对于形成滋养外胚层状态至关重要, 能够帮助研究人员理解机体的生育力以及早期生命阶段的产生过程。

4.6 Nature: 发现表达端粒酶的肝细胞可再生肝脏

美国斯坦福大学医学院的研究人员^[20]发现在肝细胞自我更新或组织损伤期间, 表达高水平端粒酶的肝脏干细

胞在小鼠中发挥再生肝脏器官的作用。端粒酶在许多干细胞群体中表达, 并且端粒酶途径中的基因的突变与肝脏疾病有关。研究人员使用来自端粒酶反转录酶 (telomerase reverse transcriptase, *Tert*) 基因座的小鼠谱系追踪, 证明具有高水平端粒酶表达 (high telomerase expression, TERT^{High}) 的罕见肝细胞遍布肝小叶。在肝脏稳态期间, 这些细胞可在所有小叶区再生为肝细胞, 并能自我更新和分化, 还可在整个肝脏形成肝细胞克隆; 在损伤反应中, TERT^{High} 肝细胞的再增殖活性加速, 并跨越小叶区域边界。RNA 测序显示代谢基因在 TERT^{High} 肝细胞中下调, 表明代谢活性和再生活性可能在肝细胞谱系内分离。研究还发现 TERT^{High} 肝细胞的基因切除联合化学损伤能够导致肝星状细胞活化和纤维化的增加。这些结果为肝细胞更新的分布模式提供了支持。

5 结语

近期一些突破性的研究成果主要见于肿瘤、神经和肠道微生物等领域。肿瘤研究方面, 科学家揭示了罕见 DMG 的细胞起源, 开启了一系列旨在理解这类肿瘤的研究; 发现非编码 DNA 中几乎有 200 个突变在癌症中发挥重要作用, 每个突变都代表一个癌症治疗的新靶标; 首次证实癌细胞利用 Warburg 通路产生能量与癌症生长之间存在着关联性, 破解了近 100 年来关于癌细胞偏好选择产生更少 ATP 通路的秘密; 发现肿瘤微环境中的 PD-L1 介导了对溶瘤性免疫疗法的抗性, 为进一步优化溶瘤疗法提供方向; 还开发出一种新型的索引模式, 提出肿瘤干细胞指数的概念。这些重大发现都为肿瘤的诊断或预后提供了线索, 有助于新治疗方式的开发。

神经研究方面, 科学家构建出将皮肤细胞转化为神经元的重编程方法; 发现多种帕金森病相关的大脑突触核病或许源于相同 α -Syn 的不同品系, 有望帮助开发神经变性疾病的新疗法; 揭示帕金森病的动态过程, 发现 SPNs 的时空分布及活动速度均对纹状体功能至关重要, 有助于基底核紊乱的治疗。

肠道微生物组研究方面, 主要聚焦肠道微生物对肿瘤免疫、心血管疾病和大脑疾病的影响。科学家证实一种特定类型的肠道有益细菌能够利用 IgA 在肠道黏膜中定植, 研究结果可以用来改善其他有益细菌在肠道中的定植; 发现小鼠肠道中的细菌能影响肝脏的抗肿瘤免疫功能, 这对于理解肝癌的发病机制和寻找肝癌的治疗方法具有重要意义; 发现 2 种常见肠道细菌的联合作用对于遗传性结直肠癌的发生具有关键作用, 为开发相关肿瘤治疗方案提供了



依据;发现在某些条件下,肠道菌群会诱发白血病,为白血病的预防和治疗带来契机;证实肠道微生物组多样性与女性动脉硬化呈负相关,提示肠道微生物可能是一个独立的心血管疾病的风险因素;发现肠道微生物代谢产物介导了小胶质细胞对星形胶质细胞的调控,解开肠道微生物副产物如何影响神经退行性疾病进展的谜题,有助于找到对抗多发性硬化和其他疾病的新疗法。

其他领域也取得了一些突破性进展。科学家首次解析出线粒体 ATP 合酶的三维结构,有助于加速对代谢疾病和其他细胞病变的理解;发现致命艰难梭菌导致胃肠道感

染的机制,为开发针对艰难梭菌的新型抗毒素奠定基础;利用基因编辑技术成功地将有益的天然突变引入到血细胞中;首次在实验室未使用卵细胞或精子开发出小鼠的原型胚胎组织,或能帮助有效理解生命开始时的一些隐藏过程;发现在肝细胞自我更新或组织损伤期间,表达高水平端粒酶的小鼠肝干细胞起着再生肝脏器官的作用,或许有助开发利用细胞疗法让肝脏自我更新的方法。

致谢 专栏得到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图书馆和学报编辑部的支持。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Filbin MG, Tirosh I, Hovestadt V, et al. Developmental and oncogenic programs in H3K27M gliomas dissected by single-cell RNA-seq[J]. *Science*, 2018, 360(6386): 331-335.
- [2] Zhang W, Bojorquez-Gomez A, Velez DO, et al. A global transcriptional network connecting noncoding mutations to changes in tumor gene expression[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 613-620.
- [3] Dasgupta S, Rajapakse K, Zhu B, et al. Metabolic enzyme PFKFB4 activates transcriptional coactivator SRC-3 to drive breast cancer[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 249-254.
- [4] Zamarin D, Ricca JM, Sadekova S, et al. PD-L1 in tumor microenvironment mediates resistance to oncolytic immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1413-1428.
- [5] Malta TM, Sokolov A, Gentles AJ, et al. Machine learning identifies stemness features associated with oncogenic dedifferentiation[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 338-354.
- [6] Tsunemoto R, Lee S, Szűcs A, et al. Diverse reprogramming codes for neuronal identity[J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 375-380.
- [7] Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, et al. Cellular milieu imparts distinct pathological α -synuclein strains in α -synucleinopathies[J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 558-563.
- [8] Parker JG, Marshall JD, Ahanonu B, et al. Diametric neural ensemble dynamics in parkinsonian and dyskinetic states[J]. *Nature*, 2018, 557(7704): 177-182.
- [9] Donaldson GP, Ladinsky MS, Yu KB, et al. Gut microbiota utilize immunoglobulin A for mucosal colonization[J]. *Science*, 2018, 360(6390): 795-800.
- [10] Ma C, Han M, Heinrich B, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells[J]. *Science*, 2018, 360(6391). DOI: 10.1126/science.aan5931.
- [11] Dejea CM, Fathi P, Craig JM, et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria[J]. *Science*, 2018, 359(6375): 592-597.
- [12] Meisel M, Hinterleitner R, Pacis A, et al. Microbial signals drive pre-leukaemic myeloproliferation in a *Tet2*-deficient host[J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 580-584.
- [13] Menni C, Lin C, Cecelja M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women[J]. *Eur Heart J*, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy226.
- [14] Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites[J]. *Nature*, 2018. DOI: 10.1038/s41586-018-0119-x.
- [15] Srivastava AP, Luo M, Zhou W, et al. High-resolution cryo-EM analysis of the yeast ATP synthase in a lipid membrane[J]. *Science*, 2018, 360(6389). DOI: 10.1126/science.aas9699.
- [16] Chen P, Tao L, Wang T, et al. Structural basis for recognition of frizzled proteins by *Clostridium difficile* toxin B[J]. *Science*, 2018, 360(6389): 664-669.
- [17] Martyn GE, Wienert B, Yang L, et al. Natural regulatory mutations elevate the fetal globin gene via disruption of BCL11A or ZBTB7A binding[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(4): 498-503.
- [18] Wu X, Guo J, Niu M, et al. Tandem bispecific neutralizing antibody eliminates HIV-1 infection in humanized mice[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2239-2251.
- [19] Rivron NC, Frias-Aldeguer J, Vrij EJ, et al. Blastocyst-like structures generated solely from stem cells[J]. *Nature*, 2018, 557(7703): 106-111.
- [20] Lin S, Nascimento EM, Gajera CR, et al. Distributed hepatocytes expressing telomerase repopulate the liver in homeostasis and injury[J]. *Nature*, 2018, 556(7700): 244-248.

[收稿日期] 2018-06-11

[本文编辑] 崔黎明