

生物医药合作项目开发

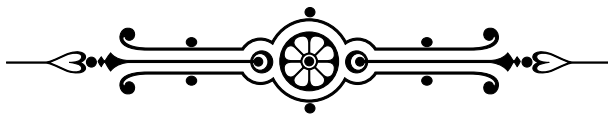
研究方向： 再生障碍性贫血

委 托 人： _____

受 托 人： 杭州铂赛生物科技有限公司

日期： 2024-11-27





Contents

1	研究背景	1
1.1	思路	1
2	可行性	1
2.1	以 "Aplastic anemia" AND "GWAS" 搜索文献。	1
2.2	以 "Aplastic anemia" AND "metabolic" 搜索文献。	2
3	创新性	3
3.1	以 "Aplastic anemia" AND "TWAS" 搜索文献。	3
3.2	以 "Aplastic anemia" AND "TWAS" AND "metabolic" 搜索文献。	3
4	参考文献和数据集	4
4.1	GWAS 数据	4
4.2	scRNA-seq	4
4.3	单细胞数据预测代谢通量的方法	5
	Reference	5



List of Figures

1	Unnamed chunk 6	2
2	Unnamed chunk 7	2
3	Unnamed chunk 8	3
4	Unnamed chunk 9	4



List of Tables

1	Traits in Open GWAS	4
2	AA GSE279914 metadata	5

1 研究背景

见 Tab. 1

1.1 思路

再生障碍性贫血 (Aplastic anemia, AA) 是指骨髓无法形成血液, 这是多种病理生理机制对终末器官的影响 (2018, **IF:96.2**, Q1, The New England journal of medicine)¹。骨髓被脂肪取代的常见病理可能是化学或物理损伤 (医源性; 苯); 免疫破坏 (主要是 T 细胞); 以及维持细胞完整性和免疫调节的重要基因的体质缺陷 (Constitutional Syndromes)。体质性骨髓衰竭的患者中, 大多数患者年龄在 18 岁以下, 约 50% 在基因组筛查中出现突变。免疫性 AA (Immune aplastic anemia, IAA) 中, 细胞毒性 T 细胞在功能和表型上处于激活态, 通过 Fas/FasL 诱导细胞凋亡, 并以寡克隆形式循环 (2018, **IF:96.2**, Q1, The New England journal of medicine)¹。此外, 免疫性 AA 会发生干细胞突变导致的免疫逃逸 (丢失了包含 HLA 等位基因的 6 号染色体区域的粒细胞), 通过克隆扩增发挥替代造血的功能。全基因组关联研究 (Genome-Wide Association Study, GWAS) 研究显示, HLA-DPB1 种系的 SNP 提高了重症 AA (SAA) 的风险 (2020, **IF:8.1**, Q1, American journal of human genetics)²。

细胞代谢与 AA 的发展有所关联。最近的研究表明, SAA 患者的血浆代谢组和肠道微生物组成均异常 (2021, **IF:4.6**, Q1, Frontiers in cell and developmental biology)³。此外, 一项儿童的 scRNA-seq 数据分析表明, T 淋巴细胞的代谢异常主要集中在糖酵解/糖异生上。此外, 自然杀伤细胞的代谢异常集中在氧化磷酸化上, 治疗免疫细胞的异常代谢途径可能有助于开发治疗 AA 的新策略 (2023, **IF:3.5**, Q2, Frontiers in oncology)⁴。

综上, 结合 TWAS 以及 AA 的细胞代谢的分析策略将可能成为发现 AA 疾病机制或治疗的重要方法。通过 TWAS 发现源于遗传突变导致的基因表达改变, 随后在 AA 的细胞代写上分析这种影响, 从而发现基因突变对于 AA 患者细胞代谢的改变。

2 可行性

2.1 以 "Aplastic anemia" AND "GWAS" 搜索文献。



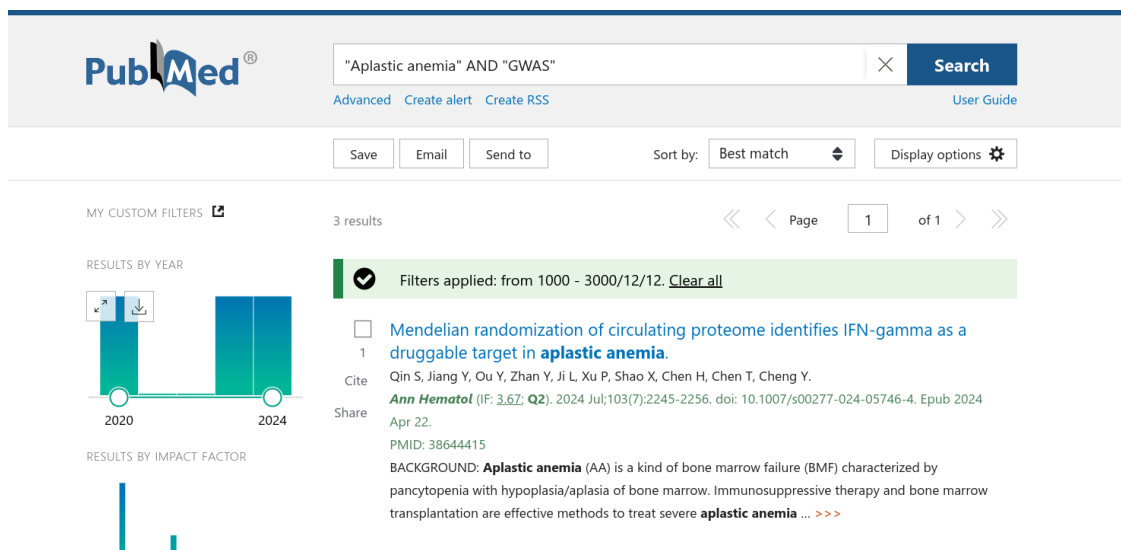


Figure 1: Unnamed chunk 6

2.2 以 "Aplastic anemia" AND "metabolic" 搜索文献。

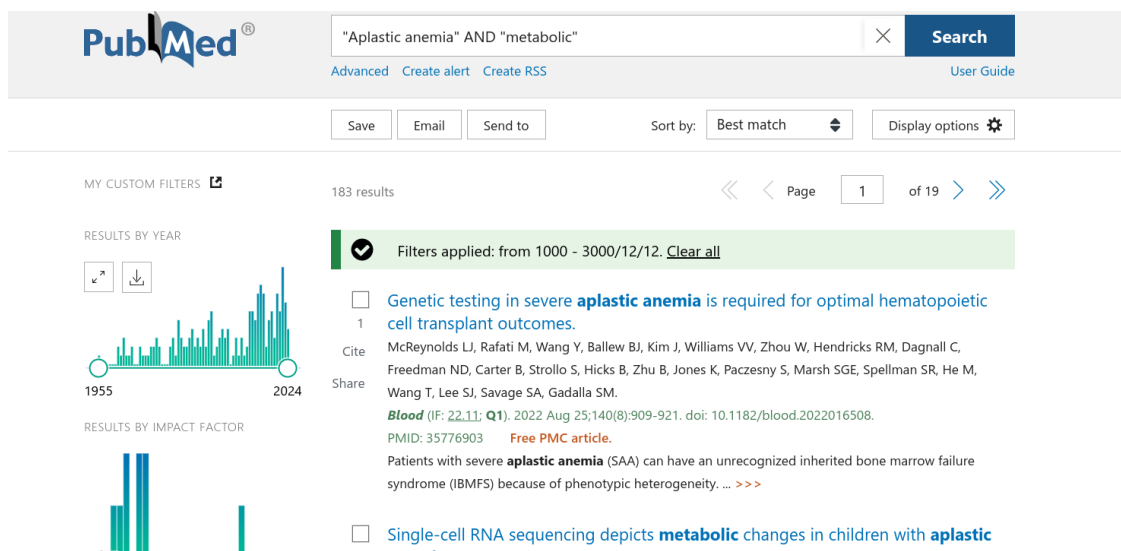


Figure 2: Unnamed chunk 7

3 创新性

3.1 以 "Aplastic anemia" AND "TWAS" 搜索文献。

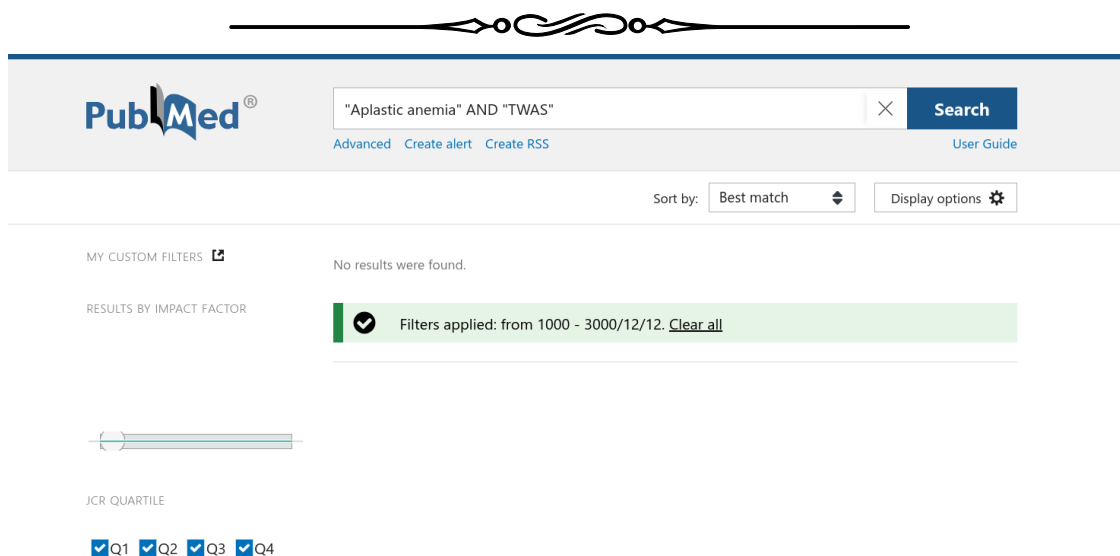


Figure 3: Unnamed chunk 8

3.2 以 "Aplastic anemia" AND "TWAS" AND "metabolic" 搜索文献。

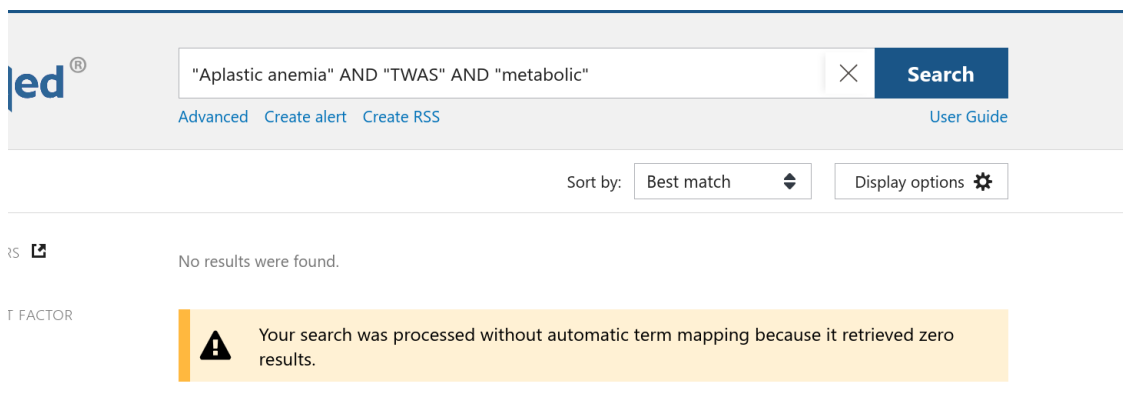


Figure 4: Unnamed chunk 9

4 参考文献和数据集

4.1 GWAS 数据

Table 1: Traits in Open GWAS

id	trait	ncase	group_...	year	author	consor...	sex	pmid	popula...
ebi-a-...	Aplast...	4128	public	2021	Sakaue S	NA	NA	34594039	European
ebi-a-...	Aplast...	53	public	2021	Sakaue S	NA	NA	34594039	East A...

4.2 scRNA-seq

- GSE279914

Table 2: AA GSE279914 metadata

rownames	title	batch.ch1	cell.l...	diseas...	diseas...	donor.ch1	tissue...
GSM858...	EG34, ...	9	none	diagnosis	aplast...	D21, D22	bone m...
GSM858...	EG36, ...	9	Nalm-6...	follow-up	aplast...	D21, D...	bone m...
GSM858...	EG38, ...	10	Nalm-6...	diagnosis	refrac...	D24, D...	bone m...
GSM858...	EG40, ...	10	none	diagnosis	refrac...	D26, D27	bone m...
GSM858...	EG46, ...	12	Nalm-6...	diagnosis	myelod...	D32, D...	bone m...
GSM858...	EG54, ...	14	none	diagnosis	myelod...	D38, D...	bone m...
GSM858...	EG57, ...	14	none	diagnosis	myelod...	D41, D42	bone m...
GSM858...	EG34, ...	9	none	diagnosis	aplast...	D21, D22	bone m...
GSM858...	EG36, ...	9	Nalm-6...	follow-up	aplast...	D21, D...	bone m...
GSM858...	EG38, ...	10	Nalm-6...	diagnosis	refrac...	D24, D...	bone m...
GSM858...	EG40, ...	10	none	diagnosis	refrac...	D26, D27	bone m...
GSM858...	EG46, ...	12	Nalm-6...	diagnosis	myelod...	D32, D...	bone m...
GSM858...	EG54, ...	14	none	diagnosis	myelod...	D38, D...	bone m...
GSM858...	EG57, ...	14	none	diagnosis	myelod...	D41, D42	bone m...

4.3 单细胞数据预测代谢通量的方法

- scFEA 通过 scRNA-seq 预测代谢通量 (2021, **IF:6.2**, Q1, Genome research)⁵
- scFEA 的应用实例 (2023, **IF:3.9**, Q2, Frontiers in endocrinology)⁶

Reference

1. Young, N. S. Aplastic anemia. *The New England journal of medicine* **379**, 1643–1656 (2018).
2. Savage, S. A. *et al.* Genome-wide association study identifies hla-dpb1 as a significant risk factor for severe aplastic anemia. *American journal of human genetics* **106**, 264–271 (2020).
3. Shao, Y. *et al.* Plasma metabolomic and intestinal microbial analyses of patients with severe aplastic anemia. *Frontiers in cell and developmental biology* **9**, (2021).
4. Zhou, Q. *et al.* Single-cell rna sequencing depicts metabolic changes in children with aplastic anemia. *Frontiers in oncology* **13**, (2023).
5. Alghamdi, N. *et al.* A graph neural network model to estimate cell-wise metabolic flux using single-cell rna-seq data. *Genome research* **31**, 1867–1884 (2021).

6. Agoro, R. *et al.* Single cell cortical bone transcriptomics define novel osteolineage gene sets altered in chronic kidney disease. *Frontiers in endocrinology* **14**, (2023).