

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2017

第30期  
(总第63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

|                                            |   |
|--------------------------------------------|---|
| Cancer Res: 有望开发出抵御白血病的新型化疗手段 .....        | 2 |
| PNAS: 帕金森症的潜在疗法 .....                      | 2 |
| Nat Commun: 阐明如何有效释放 p53 的抗癌潜力 .....       | 3 |
| Cell: 揭示出与阿尔茨海默病和癌症相关的酶 ADAM10 的三维结构 ..... | 3 |
| Science: 新型计算策略有望开发大环肽类药物 .....            | 4 |
| Nature: 首次获得机械激活的离子通道 Piezo1 的三维结构 .....   | 5 |
| Cell: 新方法有望鉴定出免疫治疗靶标 .....                 | 6 |
| Cell: 在体内将促炎性抗体转化抗炎性抗体 .....               | 7 |

### 药物研发

|                                            |   |
|--------------------------------------------|---|
| FDA 批准第 4 个 SGLT-2 抑制剂:ertugliflozin ..... | 8 |
| FDA 批准首款基因疗法 Luxturna.....                 | 8 |
| FDA 批准糖尿病新药 ertugliflozin .....            | 8 |
| FDA 批准治疗重症低血压新药 Gilepreza .....            | 8 |

( 周刊 , 内部参考 )

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期 : 2017 年 12 月 29 日

021-63846590-778045

## 前沿进展

### Cancer Res :有望开发出抵御白

### 血病的新型化疗手段

葡萄牙里斯本药物分子研究所的研究人员通过研究揭示了特定类型白血病对化疗耐药的新型分子机制。

研究者此前研究发现白血病细胞能激活特定的分子信号,这种细胞信号通路能被血管内皮生长因子(VEGF)所控制,而 VEGF 能促进癌细胞在化疗状况下存活。

研究者表示,来自 VEGF 活动的线粒体水平下的代谢改变或许主要介导了白血病细胞对疗法产生耐受性,通过开发白血病小鼠实验模型,即癌细胞对化疗产生耐受性的小鼠模型,研究人员就能对这些细胞的新陈代谢特征进行描述,同时在线粒体水平下观察特定的修饰,利用特异性阻断 VEGF 激活的药物,研究者有望恢复细胞的线粒体修饰并且促进癌细胞对化疗变得敏感。

本文研究或能帮助科学家们理解细胞代谢在癌细胞对特定疗法产生耐药性过程中扮演的关键角色;这些新发现的分子靶点或能帮助研究者开发新型疗法来有效消除癌症患者机体中对疗法产生耐药性的白血病细胞。

Sandrina Nóbrega-Pereira, Francisco Caiado, Tania Carvalho, et al. VEGFR-2-mediated reprogramming of mitochondrial metabolism regulates the sensitivity of acute myeloid leukemia to chemotherapy. *Cancer Research*, 2017; canres.1166.2017 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1166 <http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2017/12/09/0008-5472.CAN-17-1166.full-text.pdf>

### PNAS : 帕金森症的潜在疗法

美国西北大学的研究人员揭示了帕金森症的内在机制之一,研究表明一类叫做 Tacrolimus 的药物能够靶向疾病发生过程中的一系列毒性蛋白,进而可以开发新型的疗法。

此前研究人员发现,帕金森症发病过程中钙依赖磷酸酶 calcineurin 的活性上升伴随着  $\alpha$ -突触核蛋白的毒性的增高。在最近这一研究中,研究人员则首次发现了 FKBP12 是调控 calcineurin 的重要元件,进而影响了  $\alpha$ -突触核蛋白的毒性。

该发现表明 FKBP12 能够调节 calcineurin 的活性,对于  $\alpha$ -突触核蛋白来说,calcineurin 活性过强或者过弱都会产生显著地负面影响,但中等水平的活性则具有保护效应。此外,研究者们还分析了在生理调价下能否通过降低 calcineurin 与 FKBP12 的相互作用起到降低  $\alpha$ -突触核蛋白毒性的效果。

他们使用了一种经过 FDA 批准的抑制剂“Tacrolimus”,该药物目前用于器官移植后产生的排异现象,而 calcineurin 对于这一过程也有作用。动物实验结果表明,低剂量的药物能够起到降低 calcineurin 活性的效果,进而导致多巴胺神经元功能的回复。作者因此认为这一发现表明其具有潜在的临床应用价值。

Gabriela Caraveo et al. FKBP12 contributes to  $\alpha$ -synuclein toxicity by regulating the calcineurin-dependent phosphoproteome, *Proceedings of the National Academy of Sciences* (2017). DOI: 10.1073/pnas.1711926115

## Nat Commun : 阐明如何有效

### 释放 p53 的抗癌潜力

美国罗兹韦尔公园癌症研究所的研究人员发现了细胞调节重要多功能肿瘤抑制子的新型分子机制,这或为后期癌症研究和疗法的开发提供了新的思路 and 基础。

研究人员发现,在细胞核和细胞质所有的 p53 中,有超过一半的 p53 都会被蛋白酶 D (PEPD) 约束和抑制;在正常状况下,PEPD 对 p53 的抑制对于细胞存活非常必要,但在癌细胞中,PEPD 对于肿瘤的生长却至关重要,因此 PEPD 和 p53 之间形成的复杂关系或许对于细胞存活很重要。

以应激物多柔比星和过氧化氢为例,研究者就发现,PEPD-p53 复合体可作为 p53 的“仓库”来快速动员大量 p53 以应对细胞压力;此外研究者还指出,PEPD-p53 复合体所释放的 p53 能够诱发细胞死亡或生长发生抑制;干扰 PEPD 和 p53 之间的关联就会引发细胞死亡及肿瘤抑制,同时这还提出了一种可能性,即肿瘤细胞会过表达 p53 来增强对 p53 的抑制作用。

本文研究揭开了 PEPD 的重要生理学功能,以及 p53 新型的调节机制;由于 PEPD 和 p53 这两种蛋白无处不在,因此其之间的相互作用很有可能会在大部分细胞中发生;因此,干扰 PEPD 抑制 p53 的通路或许就能帮助研究人员开发新型疗法来有效抑制不同类型癌症的进展。此外,本文研究还揭示此前并未发现的多柔比星新型的抗癌机制。

最后研究者指出,发现脱离 PEPD 的 p53 对于多柔比星诱导的 p53 激活及癌细胞

杀伤效应非常重要,这或许就提出了很多有趣的问题,比如是否其它诱导压力产生的抗癌制剂也能够通过打断 PEPD-p53 复合体的功能来激活 p53;发现抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸或能通过抑制 p53 从 PEPD 上分离,来显著降低多柔比星杀灭癌细胞的效力,这或许也提供了相应证据支持,即抗氧化剂或许会限制化疗的作用效果。

Lu Yang, Yun Li, Arup Bhattacharya, et al. PEPD is a pivotal regulator of p53 tumor suppressor. *Nature Communications* 8, Article number: 2052 (2017) doi:10.1038/s41467-017-02097-9

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-02097-9.pdf>

## Cell : 揭示出与阿尔茨海默病和

### 癌症相关的酶 ADAM10 的三维

#### 结构

美国哈佛医学院等研究机构的研究人员揭示出 ADAM10 的原子结构,描述了一种阻止类似剪刀的 ADAM10 随意地切割蛋白的自动防故障机制。观察 ADAM10 的详细形状加深了科学家们对这种分子如何正常地发挥作用的理 解,并且为探究它如何发生偏差提供基础。这一发现也为开发特异性地作用于 ADAM10 的药物来治疗它触发的疾病奠定基础。

ADAM10 仅是人体产生的 22 种 ADAM 蛋白酶中的一种。作为“解离素 (disintegrin) 和金属蛋白酶”的缩写,这些酶通常从细胞膜上伸出来,有助细胞通过切掉细胞表面上的关键蛋白对它们的环境作出反应。在大脑中,ADAM10 切割淀粉样前体蛋白 (APP)。科学家们试图找出: ADAM10 如何精确地

与各种关键的分子相互作用？是什么阻止它切割附近的每种蛋白？是否能够设计出药物来操纵 ADAM10 而又不影响其他的 ADAM 或类似的酶？是否能够仅在大脑中增强 ADAM10 的活性，或者仅在 APP 的存在下促进无毒的 app 加工，同时让 ADAM10 的其他活性（如 Notch 信号转导）保持在正常的水平？

通过捕获 ADAM10 的结构图，这些研究人员能够让人们更加容易地解决这些问题。

当 ADAM10 的结构图终于被摄像头而不是 X 射线晶体分析技术捕捉到时，它与人们期待的中并不相同。它并不像是我们基于 ADAM22 所期待的那样，其中 ADAM22 是唯一的另一种结构被科学家们破译出的 ADAM 家族成员。它并不类似于与它最接近的不属于 ADAM 家族的分子，比如蛇毒中的一种酶；也并不符合任何预测的模型。

根据研究人员的说法，尽管 ADAM22 看起来像是一个球和一个杯子，但是 ADAM10 更多地像是箭头形状或者海马形状。

该研究的重要发现揭示出在年轻的 ADAM10 从它的前沿一点点地进行切割而产生它的成熟形式之后，它不仅没有受到控制，“而且让细胞表面上的每种蛋白都被剪掉”。相反，一种所谓的富含半胱氨酸的结构域覆盖着含有 ADAM10 的锐利刀片的口袋，仅当正确的刺激物到来时，才进行剪切。

从本质上讲，研究人员证实 ADAM10 具有一个“工作端 (business end)”，而且该工作端受到它的一个“调节端 (regulatory end)”的控制。接下来，这些研究人员想要

了解这种口袋是否被揭示出来的，以及 ADAM10 是如何识别 app 的等等。与此同时，他们已向大众公开了 ADAM10 的结构细节，任何想要开发阿尔茨海默病治疗的研究人员都能够使用它。

Tom C.M. Seegar, Lauren B. Killingsworth, Nayanendu Saha et al. Structural Basis for Regulated Proteolysis by the  $\alpha$ -Secretase ADAM10. Cell, 14 December 2017, 171(7):1638–1648, doi:10.1016/j.cell.2017.11.014

## Science：新型计算策略有望开

### 发大环肽类药物

美国华盛顿大学医学院蛋白设计研究所等机构的一项新的研究报道的新型计算策略可能有助开发基于肽的药物。

大环肽 (macrocylic peptide) 已引起制药行业的关注，这是因为它们具有的某些理化性质可能成为开发新一代药物的基础。小肽具有小分子药物（如阿司匹林）和大分子抗体药物（如利妥昔单抗）的益处，具有更少的缺点。它们像小分子一样稳定，而且具有抗体一样的强效性和选择性。在这项新的研究之前，人们没有系统性地设计有序排列的大环肽（如环孢菌素）的方法。

该研究描述了设计非常高准确性地采用多种形状的肽的计算策略，并且提供对由短肽形成的结构进行全面覆盖的计算策略。研究人员指出了这种新的计算方法的优点：

(1) 它们能够设计和编制由很多新的稳定肽支架组成的文库，从而能够为开发新的候选药物结构提供基础平台；(2) 他们的方法也能够被用来设计其他的根据需要具有任意形状的定制肽。



研究人员表示,他们对肽能够形成的形状进行抽样,作为设计下一代药物的指南。

控制分子的几何结构和化学性质的关键在于设计具有天然氨基酸(即 L-氨基酸)的肽和它们的含有 D-氨基酸的镜像异构体。

(L 和 D 代表左旋或右旋的拉丁词,这是因为一些分子结构能够具有右手性或左手性。)

D-氨基酸通过增加对让肽分解的天然酶的抵抗性来改善药理学性质。将 D-氨基酸包括在肽的设计中也允许它们具有更加多样化的形状。

研究人员指出了他们的肽计算设计方法的未来方向,希望设计出能够穿过细胞膜和进入活细胞内的肽。在其他方面,他们计划通过在基础科学研究中让蛋白之间的界面中的结合基序保护稳定来给肽结构增加新的功能基团。就临床应用而言,他们希望利用他们的方法和支架开发基于肽的药物。Parisa Hosseinzadeh, Gaurav Bhardwaj, Vikram Khipple Mulligan et al. Comprehensive computational design of ordered peptide macrocycles. *Science*, 15 Dec 2017, 358(6369):1461-1466, doi:10.1126/science.aap7577 <http://science.sciencemag.org/content/sci/358/6369/1461.full.pdf>

## Nature :首次获得机械激活的离子通道 Piezo1 的三维结构

美国斯克里普斯研究所的研究人员解决了 Piezo1 的结构之谜。Piezo1 是将触摸或血液流动等物理刺激转化为化学信号的一个蛋白家族的成员。这一发现为靶向治疗 Piezo1 发生突变的疾病(如遗传性口腔细胞增多症和先天性淋巴水肿)指明道路。

Piezo1 及其存在密切同源关系的 Piezo2

蛋白是 2010 年在 Patapoutian 实验室发现的。Piezo (Piezo1 和 Piezo2) 作为离子通道为人所知---作为对机械刺激(即触摸)作出的反应,它们让离子通过内部的一个孔。这些蛋白在不同的细胞类型中发现到,且已经证实它们在感觉神经生物学和血管生理学中发挥着关键性的作用。然而,直到现在,科学家们并不知道在结构水平上, Piezo1 看起来像什么,即它的不同部分如何结合在一起。

通过采用高分辨率的低温电镜技术(cryoEM),这项新的研究表明 Piezo1 是由三个弯曲的“叶片(blade)”组成,这些叶片环绕着一个中心孔。研究人员认为这些叶片对机械力作出反应而发生移动,这会打开和关闭这个中心孔,从而让离子通过这个中心孔来发送信号,从而传达触摸。一种横梁状结构充当每个叶片的骨架。一个“锚定结构域”包围着这个中心孔,即这些叶片在中间相遇的地方。

Piezo1 的结构是独一无二的,这是因为它似乎是一种“一体化”的蛋白,这意味着它并不需要与其他的蛋白或细胞结构建立连接来传递信号。

这项研究的下一步是研究 Piezo1 的整体结构,并确定它的每个部分是如何发挥作用的。除了当前的这项研究中观察到这种蛋白处于关闭状态下的构象之外,科学家们希望研究这种蛋白质处于不同的构象下的结构。

Kei Saotome, Swetha E. Murthy, Jennifer M. Kefauver et al. Structure of the mechanically activated ion channel Piezo1. *Nature*, Published online: 20 December 2017, doi:10.1038/nature25453 <https://www.nature.com/articles/nature25453.pdf>

## Cell : 新方法有望鉴定出免疫治

### 疗靶标

美国斯坦福大学医学院的研究人员开发出一种方法来鉴定出依赖于人体免疫系统的癌症疗法的潜在靶标。

研究人员利用实验室多年来开展的结构和蛋白工程研究,更好地理解免疫系统如何“看到”抗原。基于这些知识,他们开发出一种鉴定出它们的技术。更重要的是,这种技术能够被用来鉴定出与其他的免疫疗法相关的潜在抗原,比如那些抵抗自身免疫疾病或传染病的抗原。

研究人员开发的这种筛选方法从两种资源中获取数据:在结肠癌肿瘤中发现的孤儿 T 细胞受体;巨大的白细胞抗原序列库。利用酵母作为一种载体,扫描了大约 4 亿个这些抗原序列以便寻找所有可能与 20 种来自结肠癌组织样品的孤儿受体相匹配的抗原序列。在这 20 种受体中,有 4 种受体存在匹配的抗原序列。

这些受体受到基因型的限制,仅结合到与基因型相匹配的抗原上。鉴于这一点和抗原可能存在着巨大的变异性,找到匹配的受

体-抗原“有点像彩票中奖。增加匹配成功的几率是增加这些实验通量的关键。”

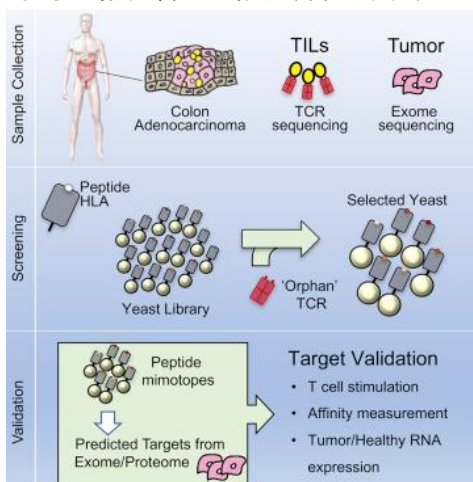
在初步的筛选之后,这些研究人员对这四种结合着抗原的受体进行测序,并运行算法,从而最终发现人抗原的正确身份。利用这种技术,他们在这种基于酵母的文库中,毫无偏差地鉴定出这四种受体结合的两种人抗原。

人们对 T 细胞“看到”和攻击肿瘤中的最为重要的抗原类型存在着争议。目前流行的观点是 T 细胞受体与新抗原(neoantigen)---发生突变的或者癌症独有的抗原---相互作用,而不与癌细胞和健康细胞都拥有的自我抗原(self-antigen)相互作用。然而,出乎意料的是,来自这项新研究的证据提示着鉴定出的这两种人抗原之一是“自我抗原”。此外,经证实,这种自我抗原在参与这项研究的两名患者中是共有的---这是开发免疫疗法的关键。

研究人员表示:令人吃惊的是,该研究发现这两种抗原中的一种是未发生突变的两名患者都共有的自我抗原。这意味着如果你筛选更多的 T 细胞受体,那么你可能发现很多共有抗原。因此,在理论上,你可能拥有一种靶向这种共有抗原的免疫疗法,而且它对多名患者都是有疗效的。但是,这就产生一个至关重要的问题:我们如何对健康细胞和癌细胞都具有的抗原产生抗肿瘤免疫反应?

Marvin H. Gee, Arnold Han, Shane M. Lofgren et al. Antigen Identification for Orphan T Cell Receptors Expressed on Tumor-Infiltrating Lymphocytes. Cell, Published online: December 21, 2017, doi:10.1016/j.cell.2017.11.043

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417314332>



## Cell : 在体内将促炎性抗体转化

### 抗炎性抗体

美国麻省总医院的研究人员发现一种在有机体中构建抗体的方法: 在两种自身免疫疾病动物模型中, 将攻击“自我”组织的自身抗体转化为抗炎性抗体。

低剂量静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 被用来治疗缺乏关键抗体的患者, 其中用于静脉注射的免疫球蛋白是由健康供着的抗体制备出的。矛盾的是, 高剂量 IVIG 能够抑制而不是增强免疫反应, 被用来治疗炎症性疾病和自身免疫疾病。活化的抗体是否激活促炎性或抗炎性反应似乎是由结合到 Y 形抗体的 Fc 区域上的特定糖分子 (被称作聚糖) 所决定的。在之前的研究中, 研究人员已发现高剂量 IVIG 的抗炎性作用能够归因于一小部分抗体, 在它们的 Fc 区域上结合着一种被称作唾液酸的聚糖。

尽管聚糖通常结合到组成抗体的蛋白上, 而且它们是在细胞中进行组装的, 但是近期的证据提示着人们能够在细胞外对它们进行修饰。在这项新的研究中, 这些研究人员着手确定在活动物体体内, 施用一种转移酶 (即一种将聚糖等化学基团从一个分子移动到另一个分子上的酶) 是否能够将促炎性抗体转化为抗炎性抗体。

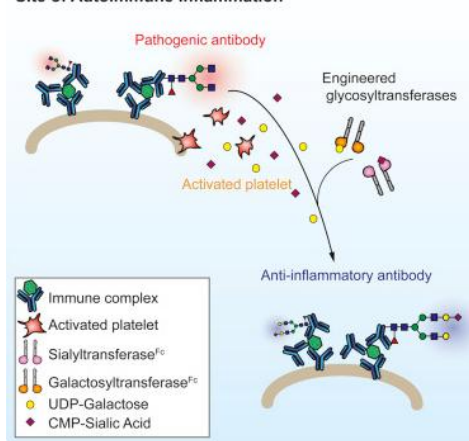
鉴于唾液酸结合到 Fc 区域上需要另一种被称作半乳糖的聚糖的存在, 这些研究人员构建出两种命名为 B4Fc 和 ST6Fc 的酶, 它们分别诱导半乳糖和唾液酸结合。尽管在类风湿性关节炎小鼠模型中仅静脉注射这两种酶的一种并不会诱导炎症产生, 但是同

时注射以 B4ST6Fc 形式存在的这两种酶具有类似于高剂量 IVIG 的抗炎作用。在狼疮相关肾炎小鼠模型中, 注射 B4ST6Fc 也会降低肾脏损伤。

进一步实验发现几乎没有证据表明酶注射会影响不参与特定自身免疫疾病的抗体。这些实验还证实了在抗体诱导的炎症部位中受到活化的血小板提供在酶 B4ST6Fc 的作用下结合到 Fc 区域上的唾液酸和半乳糖。

尽管 IVIG 能够有效地抵抗很多炎症性疾病和自身免疫疾病, 但是用于静脉注射的免疫球蛋白是供不应求的, 这种疗法的费用是高昂的, 而且这种注射是耗时的。该研究发现的酶所用的剂量比高剂量 IVIG 低 400 倍是有疗效的, 而且通过操纵已存在于有机体中的这些酶, 该方法消除了长时间进行 IVIG 灌注的需要。研究团队将在未来的研究中探究诸如适当的剂量、最佳的给药方式和是否需要重复接受治疗之类的问题。

Site of Autoimmune Inflammation



Jose D. Pagan, Maya Kitaoka, Robert M.

Anthony. Engineered Sialylation of Pathogenic Antibodies In Vivo Attenuates Autoimmune Disease.

Cell, Published online: December 21, 2017,

doi:10.1016/j.cell.2017.11.041

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867417314319>



## 药物研发

### FDA 批准第 4 个 SGLT-2 抑制

#### 剂:ertugliflozin

12 月 20 日, FDA 批准默沙东/辉瑞联合开发的 SGLT-2 抑制剂 ertugliflozin 上市, 包括单方 Steglatro (Steglatro) 以及复方 Steglujan (ertugliflozin 西格列汀)、Segluromet (ertugliflozin 二甲双胍), 联合运动和饮食改善 2 型糖尿病患者的血糖控制。

ertugliflozin 是 FDA 继卡格列净(强生)、达格列净(阿斯利康)、恩格列净(勃林格/礼来)后批准上市的第 4 款 SGLT-2 抑制剂, 如果加上日本获批的依格列净、鲁格列净、托格列净, 全球已经有 7 款 SGLT-2 抑制剂上市。

### FDA 批准首款基因疗法

#### Luxturna

FDA 批准了 Spark Therapeutic 的基因疗法 Luxturna(通用名 voretigene neparvovec), 用于治疗 RPE65 变异导致的视网膜营养不良。这是美国批准的第一款真正意义上的基因疗法, 也是世界上第一个 AAV2 递送的基因疗法。今年 10 月 FDA 专家组以 16: 0 的绝对优势支持该药物上市, PDUFA 日期是明年一月。

### FDA 批准糖尿病新药

#### ertugliflozin

FDA 批准了含有三种 SGLT2 抑制剂的新药 ertugliflozin 上市, 用于改善 2 型糖尿病成年人的血糖控制, ertugliflozin 为口服麦角菌素 (Steglatro<sup>TM</sup>) 和固定剂量的联合药 (ertugliflozin 和 sitagliptin) 组成。塞格鲁美特 (ertugliflozin 和二甲双胍) 都可以有效的控制糖尿病患者的血糖, 联合使用, 效果优于二甲双胍。

### FDA 批准治疗重症低血压新药

#### Giapreza

12 月 21 日, FDA 批准 La Jolla 公司的 Giapreza (血管紧张素 II) 静脉注射液, 用于升高成人脓毒症休克或其他分布性休克患者的血压。

一项纳入 321 例患者的临床试验显示, 与安慰剂相比, Giapreza 可以在常规治疗的基础上有效升高血压。但同时也要注意的是该药会导致危险的血凝块(动静脉血栓, 包括深静脉血栓形成), 需同时联用抗血栓药物预防血栓生成。