

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第16期
(总第16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：癌症免疫疗法重大突破，利用他人的 T 细胞抵抗癌症2

Nature：新一代 mTOR 抑制剂有望治疗多种耐药性肿瘤2

Immunity：免疫检查点调节因子或为肿瘤免疫治疗提供新靶点3

Nat Med：癌症专家倡议共享癌症基因组信息 共建大数据网络4

药物研发

类风湿性关节炎药物的研发趋势.....5

2016 精神疾病在研药物.....5

2016 年 5 月 20 日-5 月 26 日新药汇总6

（周刊，内部参考）

前沿进展

Science : 癌症免疫疗法重大突破, 利用他人的 T 细胞抵抗癌症

荷兰癌症研究所、挪威奥斯陆大学和丹麦哥本哈根大学的研究人员在癌症免疫疗法上取得新的突破, 他们证实即便一个人自己的 T 细胞(一类免疫细胞)不能够识别和抵抗他们自身的肿瘤, 但是其他人的 T 细胞可能会做到这点。

这项研究证实将来自癌细胞的发生突变的 DNA 加入到来自健康供者的 T 细胞中能够让健康供者的 T 细胞产生免疫反应。在将来自这些供者 T 细胞的特定组分导入回到癌症病人的 T 细胞中后, 研究人员能够让癌症病人自己的 T 细胞识别癌细胞。

为了确定癌症病人的 T 细胞是否与癌细胞表面上的所有外源蛋白片段发生反应, 研究人员首先绘制出3名不同病人的黑色素瘤细胞表面上所有可能的新抗原。在这3名病人体内, 这些癌细胞似乎展示大量不同的新抗原。但是当研究人员试图将这些新抗原与来自这些病人肿瘤中的 T 细胞进行匹配时, 这些肿瘤细胞表面上的大多数异常蛋白片段并未被这些 T 细胞识别到。

接下来, 研究人员测试了来自健康志愿者的 T 细胞是否能够识别这些相同的新抗原。令人印象深刻的是, 这些源自健康供者的 T 细胞能够检测到病人本身的 T 细胞并不能够识别到的大量新抗原。在某种程度上, 该发现证实癌症病人的免疫反应能够加以强化; 研究人员能够利用癌细胞表面上存在的更多新抗原。考虑这样做的一个方法是发现合适的与这些新抗原相匹配的供者 T 细胞。这些供者 T 细胞表面上用来识别这些新抗原的 T 细胞受体然后就能够被用来对病

人自身的 T 细胞进行基因修饰, 这样基因修饰后的病人 T 细胞将能够检测到这些癌细胞。

研究人员当前正在研究高通量方法来鉴定 T 细胞能够识别的癌细胞表面上的新抗原和分离出对应的供者 T 细胞。不过证实我们能够获得来自健康人血液中的癌症特异性免疫力的这些结果已是非常大有希望的。

Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires

<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/05/18/science.aaf2288.full.pdf+html>

Nature : 新一代 mTOR 抑制剂有望治疗多种耐药性肿瘤

美国加州大学旧金山分校和纪念斯隆-凯特琳癌症中心等机构的研究人员开发出一种潜在的抗癌药物, 该药物利用一种独特的策略阻断 mTOR, 在动物实验中, 这种药物降低对较早一代 mTOR 抑制剂产生耐药性的肿瘤大小。

最早的 mTOR 抑制剂, 包括雷帕霉素和相关的被称作雷帕霉素类似物(rapalog)的分子, 在治疗包括肾癌和乳腺癌在内的一些癌症中取得一些成功。设计出的第二代 mTOR 抑制剂要比 rapalog 更强效地阻断 mTOR 信号, 当前正在临床试验中接受评估。不幸的是, 肿瘤在有效治疗几个月或几年后能够对 rapalog 产生耐药性, 而且很可能也会对第二代 mTOR 抑制剂产生耐药性。

为此该课题研究人员开始考虑开发第三代 mTOR 抑制剂而不用等待病人对最新的治疗药物产生耐药性。为了了解耐药性如何可能产生, 团队让他们在实验室培养的乳腺癌细胞接触雷帕霉素或一种被称作

ADZ8055 的第二代 mTOR 抑制剂三个月。大多数乳腺癌细胞死亡,但是正如期待中的那样,一些癌细胞找到存活下来和增殖的方法。

研究人员研究了这些耐药性的乳腺癌细胞以便鉴定出允许它们茁壮成长的特异性突变,并且作出推理:同样的突变可能也出现于接受这些药物治疗的病人体内。随后,研究团队在对来自癌症病人的肿瘤进行分门别类的基因数据库中寻找突变。令他们吃惊的是,让他们在实验室培养的乳腺癌细胞对 ADZ8055 产生耐药性的突变也存在一些病人的乳腺癌中,甚至是在他们接受治疗之前。这是因为它们通常是药物诱导的突变。这些突变也存在于大约 10% 的肾细胞癌中。提高 mTOR 活性,意味着它们在 ADZ8055 存不存在时都能促进肿瘤生长。

研究人员知道他们需要与之前的 mTOR 抑制剂作用机制不同的新一代抑制剂。为此,从免疫系统中获得灵感。抗体的 Y 性结构具有两个抗原结合端,它们善于结合到快速发生变化的靶标上。这两个结合位点让抗体对它们的靶标具有较强的亲和力,因此,研究人员想模拟这一策略:设计一种结合到 mTOR 两个位置上的抑制剂。

研究人员是通过将一种第一代 mTOR 抑制剂---结合到 mTOR 分子的一部分---与一种第二代 mTOR 抑制剂---靶向结合于 mTOR 分子一个不同的口袋---连接在一起来做到这一点的。这种新的被称作 Rapalink 的 mTOR 抑制剂结合到 mTOR 的两个位点上,因而比早期的 mTOR 抑制剂更牢固地结合到 mTOR 上。

更重要的是,这种双功能抑制剂能够抓牢 mTOR,即便是它含有阻止较为简单的抑制剂结合的突变。这是因为 mTOR 上的两个结合位点并不需要与这种抑制剂完全匹配。一旦这个抑制剂的一端结合到它的靶标上,

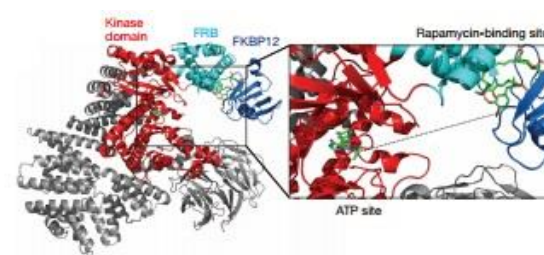
它的另一端也离它自己的结合口袋靠得很近,因此也可能结合上去。

研究人员证实 Rapalink 能够进入癌细胞内部,关闭 mTOR 信号,即便是这些癌细胞对早期的抑制剂产生耐药性。他们也在动物实验中测试了 Rapalink 抑制肿瘤生长的能力,结果发现它降低对第一代或第二代 mTOR 抑制剂产生耐药性的肿瘤大小。

研究人员已将 Rapalink 许可给生物医药公司 Kura Oncology。该公司将继续评估它作为癌症治疗药物的潜力。

Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17963.pdf>



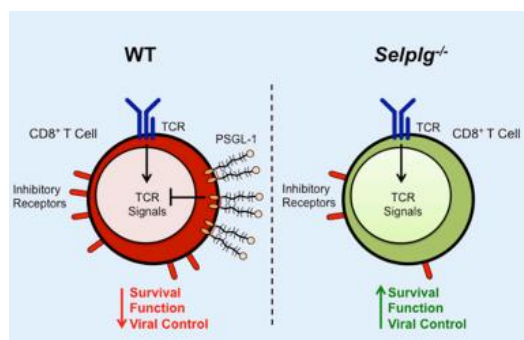
Immunity : 免疫检查点调节因子或为肿瘤免疫治疗提供新靶点

美国加利福尼亚大学等机构科学家发现了一种新的免疫应答调控因子,研究人员还对于 T 细胞为何无法清除慢性感染,消除肿瘤细胞的原因进行了解读。这些研究发现为许多临床背景下的 T 细胞应答调节开辟了新的道路。

在这项研究中,研究人员发现一种叫做 PSGL-1 的分子能够增加免疫检查点水平,进而抑制 T 细胞活性。当 PSGL-1 发生缺失, T 细胞的制动系统解除, T 细胞就能够保持活跃状态。他们利用 PSGL-1 无应答小鼠进行研究发现这些小鼠能够完全根除淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 的感染,而在正常情况下 LCMV 感染会持续数月。

随后,研究人员又将黑色素瘤细胞注射到模型小鼠体内,观察这种免疫制动分子的缺失是否能够影响癌症发展,结果发现模型小鼠体内的肿瘤生长明显慢于正常小鼠,这表明 PSGL-1 对 T 细胞应答具有重要的调控作用。

研究人员表示,阻断 PSGL-1 或可增强机体对癌症以及慢性病毒感染的免疫应答,而激活 PSGL-1 则可以帮助抑制免疫应答,或可用于类风湿性关节炎,牛皮癣,多发性硬化以及系统性红斑狼疮等自身免疫疾病的治疗。目前许多药物公司对该分子表示出极大兴趣,希望进一步开发其在临床方面的应用。研究人员认为 PSGL-1 抑制剂将会成为癌症免疫治疗的新工具,为无法从其他检查点抑制剂获得治疗效果的病人带来新的福音。



PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator that Promotes T Cell Exhaustion

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761316301443>

Nat Med :癌症专家倡议共享癌症基因组信息 共建大数据网络

英国贝尔法斯特女王大学的癌症研究专家 Lawler 教授介绍,全世界癌症患者的基因信息共享或可成为癌症预防和治疗的关键所在。这篇文章着重强调了大数据在癌细胞研究和开发有效个体化治疗策略方面

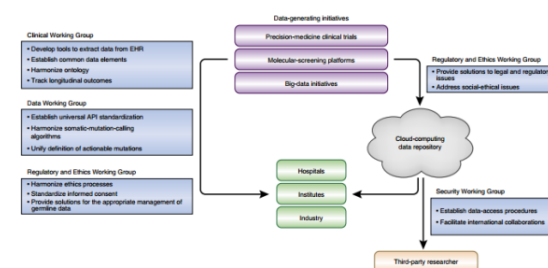
的潜在作用。Lawler 教授还是 GA4GH 组织的联合主席,该组织成立于 2013 年,主要进行病人临床和基因数据的可靠,自愿和安全共享,为癌症研究建立一个共同框架。GA4GH 组织包含了 40 多个国家的超过 400 个机构,其中既有科学家,临床医生,还有病人以及 IT 和生命科学领域的公司企业。Lawler 教授希望通过这篇文章的发表能够勾画出一个病人数据共享,帮助改善病人治疗效果的蓝图。

癌症是一类非常复杂的疾病,并且一直处于变化状态,每个病人的病情都不太相同。想要走在癌症斗争的前沿,关键在于正确理解癌症的进化过程。这需要对不同数据库以及不同研究机构掌握的信息进行分析,通过比较不同群组的病人,从中找到规律。因此必须打破“数据竖井”,共享基因和临床信息。

Lawler 教授表示,数据共享就会带来技术以及伦理等方面的挑战,这篇文章对这些挑战进行了汇总和分析,并提出了一些可能的解决办法保证数据能够通过及时,可靠并且有效的途径进行共享。他们希望全世界的研究人员能够参与到这一蓝图中,共同开发“大数据”中蕴含的价值,最终建立一个癌症基因组的大数据网络。

Facilitating a culture of responsible and effective sharing of cancer genome data

<http://www.nature.com/nm/journal/v22/n5/full/nm.4089.html>



药物研发

类风湿性关节炎药物研发趋势

Nature Reviews Drug Discovery 发表了类风湿性关节炎药物的当前和未来研发趋势,文章分析了目前的治疗方法和药物,展

望了新兴的治疗方式及全球市场销售预测。

详细内容见:

<http://www.nature.com/nrd/journal/v15/n5/pdf/nrd.2016.21.pdf>

表: 目前处于研发晚期的类风关药物

药物	研发公司	机制	研发阶段
JAK 抑制剂			
Baricitinib	Incyte Corp., Eli Lilly	JAK1/2 抑制剂	Pre-registration
Filgotinib	Galapagos NV	JAK1 抑制剂	Phase II
ABT-494	AbbVie	JAK1/2/3 抑制剂	Phase II
IL-6 抑制剂或 IL-6R 拮抗剂			
Sarilumab	Sanofi	IL-6R 拮抗剂	Pre-registration
Sirukumab	Centocor, Janssen Biotech	IL-6 抑制剂	Phase III
ALX 0061	Ablynx, AbbVie	IL-6R 拮抗剂	Phase II
Clazakizumab	Alder Biopharmaceuticals	IL-6 抑制剂	Phase II
其他			
Denosumab	Daiichi Sankyo	RANKL 抑制剂	Phase III
Mavrilimumab	MedImmune	GM-CSF 拮抗剂	Phase II

2016 精神疾病在研药物



美国药品研究与制造商协会 (PhRMA) 5月25日更新了精神疾病在研药物报告,指出美国生物制药公司目前有135种精神疾病新药正处于临床研发中。135个在研药物详细列表见:

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

这些有针对性的在研新药涵盖了影响成人和儿童的各种精神疾病,包括:

- 40个药物用于精神分裂症,影响着1%的美国成人;
- 29个药物用于抑郁症,包括主要抑郁障碍,影响着1570万美国成人和280万青少年(12-17岁);
- 28个药物用于物质滥用和成瘾,影响着2500万以上12岁以上的美国人;
- 14个药物用于焦虑症,影响着18%的美国成人和25%的青少年(13-18岁);
- 10个药物用于小儿精神疾病,影响着1/5的13-18岁儿童。

2016年5月20日-5月26日 新药汇总

最近一周批准的药物

2016年5月20日, Pfizer 宣布欧盟接受其 TRUMENBA® (脑膜炎球菌组 B 疫苗) 在欧洲的上市申请审评, 该疫苗用于预防脑膜炎双球菌 B 入侵 10-25 岁患者, 目前已经在美国上市。

2016年5月23日, Seqirus 宣布美国 FDA 批准 FLUCELVAX QUADRIVALENT™ (流感疫苗), 第一个四价, 细胞培养、

灭活季节性流感疫苗, 用于 4 岁及 4 岁以上人群。FLUCELVAX 针对两个 A 流感病毒和两个 B 流感病毒。

2016年5月23日, 美国艾尔建的 BOTOX Vista® (A 型肉毒杆菌毒素) 治疗成人鱼尾纹在日本获得上市批准。

2016年5月23日, 杨森制药宣布其 DARZALEX® (daratumumab, CD38 抗体) 获欧盟批准, 用于治疗成人复发性或难治性多发性骨髓瘤。该药是首个获得欧洲批准 CD38 抗体药物。

最近一周临床 I、II、III 期药物

日期	药物名	研发公司	适应症	研发阶段	事件
5月24日	VTL-308	Vital Therapies	急性酒精性肝炎	III 期	开始招募
5月24日	STELARA	Janssen	克罗恩病	III 期	一半患者临床缓解
5月24日	Vadastuximab Talirine	Seattle Genetics	急性髓系白血病	III 期	启动试验
5月24日	Ibalizumab	Theratechnologies & TaiMed Biologics	HIV	III 期	82.5%患者 7 天内治疗病毒载量减少了 $\geq 0.5\log_{10}$
5月24日	MabThera 仿制药	Sandoz	非霍奇金淋巴瘤	III 期	EMA 接受 BLA 申请
5月24日	SB2	Sansung Bioepis	抗炎	III 期	FDA 接受 BLA 申请
5月25日	Oxymetazoline HCL Cream	Allergan	酒渣相关面部红斑	III 期	FDA 接受 NDA 申请
5月25日	NER1006	Norgine B.V.	结肠镜检查	III 期	满足主要终点
5月25日	iDegLira	Novo Nordisk	2 型糖尿病	III 期	FDA, 16-0 推荐批准
5月25日	iGlarLixi	Sanofi	糖尿病	III 期	FDA, 12-2 推荐批准
5月26日	SYM-1219	Symbiomix	细菌性阴道炎	III 期	治疗效果明显
5月26日	IONIS-TTRrx	Ionis&GSK	淀粉样变性	III 期	停止研究, 血小板下降严重
5月26日	Jevtanna	Sanofi	前列腺癌	III 期	头对头研究失败, 没有 OS 优势
5月20日	EISO	Santalis	银屑病	II 期	开始招募
5月24日	NM36	Medimetrics	特异性皮炎	II 期	改善 IGA 和 EASI 百分比
5月24日	CCX168	ChemoCentryx	血管炎	II 期	有显著的临床疗效
5月24日	SYN-010	Synthetic Biologics	肠易激综合征	II 期	减少腿部疼痛和腹胀
5月24日	Cabozantinib	Exelixis	肾细胞癌	II 期	显著改善 PFS
5月24日	Pentaglobin	Biotest	多药抵抗的严重感染	II 期	减少死亡率达 33%

5月24日	Risankizumab	Boehringer Ingelheim	克罗恩病	II期	缓解病情
5月25日	TRP 激活剂	Flex Pharma	腿抽筋	II期	启动试验
5月21日	Plumiaztm	Acorda	癫痫	I期	停止试验
5月24日	RSV 疫苗	Bavarian Nordic A/S	呼吸道合胞病毒	I期	有免疫效应
5月24日	Vadadustat	Akebia	慢性肾脏病	I期	与 CYP2C 没有显著影响
5月25日	AST-OPC1	Asterias Bioterapeutics	脊髓损伤	I期	安全性良好
5月25日	AB-SA01	AmpliPhi Biosciences	金黄色葡萄球菌 感染	I期	启动试验
5月25日	N 额选项	ImmusanT	对麸质过敏	I期	良好安全性耐受性和 PK
5月25日	ALKS4230	Alkermes	实体瘤	I期	启动试验
5月25日	BAX930	Baxalta	血栓性血小板减少性紫癜	I期	安全性较好