

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第12期
(总第45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: 癌症免疫疗法靶向实体瘤新突破	2
eLife: 致癌病毒或可控制免疫细胞复制	2
Sci Adv: 抑制线粒体修复有望带来癌症创新疗法	3
Sci Adv: 成功鉴别出诱发黑色素瘤的关键分子	3
npj Pre Oncol: 新型组合性疗法或有望成功治疗恶性卵巢癌	4
Stem Cells & Dev: 首次在脑卒中后的人类大脑中发现缺血诱导性多能干细胞的存在 ..	4
Cell Rep: 科学家在培养皿中重现帕金森“病症”	5
Cell Metab: 发现刺激胰腺β细胞分化新通路	5
Nat Commun: 成功改造面包酵母产生青霉素分子	6
Nature: 发现细胞焦亡新机制	6
Nat Commun: 实验室小鼠或许并不是进行免疫学研究的有效模型	7

新药研发

FDA批准近10年来首个肝癌新药Stivarga	8
辉瑞新一代ALK抑制剂lorlatinib获FDA突破性疗法认证	8
FDA 授予 IL-15 超级激动剂复合物治疗膀胱癌快速通道地位	8
诺华抗癌药Rydapt获FDA批准治疗新诊FLT3突变阳性急性髓性白血病及3种系统性肥大细胞增生症	8
阿斯利康开发Anticalin呼吸疾病吸入治疗新药	9

(周刊 , 内部参考)

责任编辑：上海交通大学医学院图书馆

前沿进展

Nature : 癌症免疫疗法靶向实

体瘤新突破

德国、美国和英国等几个机构研究团队发现 IFN-gamma-T 细胞分泌的一类信号分子能够切断肿瘤组织的血液供应,因而对于实体瘤治疗效果具有重要的影响。

研究人员研究了 T 细胞分泌的细胞因子对于肿瘤微环境的影响,包括肿瘤间隙的连接组织以及血管等等。T 细胞不仅能够分泌 TNF,还能够分泌 IFNgamma。目前为止,对 IFNgamma 的工作机制还不是很清楚。

研究者们培育了转基因小鼠,并将其作为肿瘤的研究模型。这类小鼠的血管细胞对于信号分子的敏感度极高。在这一小鼠模型中, IFNgamma 能够造成肿瘤组织内部血管的收缩,进而降低其对肿瘤组织的氧气及营养物质的供应,最终杀死肿瘤。因此,研究者们利用这一模型进行了精细的活体观察,发现只有血管细胞能够识别这一信号分子。

这一发现解释了该信号分子的强大功能。研究人员认为, TNF 与 IFNgamma 结合起来具有巨大的威力。TNF 能够使得血管扩张,进而扩大肿瘤组织的体积,而 IFNgamma 则能够阻断血液的供应,延缓肿瘤的增长。这一发现使得研究者们考虑如何提高 T 细胞免疫疗法在治疗实体瘤上的效果。

Tumour ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression
<https://www.nature.com/nature/journal/v545/n7652/full/nature22311.html>

eLife : 致癌病毒或可控制免疫

细胞复制

杜克大学医学院的研究人员通过研究阐明了 EB 病毒如何设法在机体免疫 B 细胞中表现镇定。研究者发现,在早期的感染过程中,EB 病毒会利用一系列选择性的化学信号来模仿 B 细胞对感染性因子产生的正常反应,随后病毒就会设法提高 B 细胞自身的产量,与此同时还会帮助 B 细胞抵抗细胞自我摧毁的信号。这种病毒实际上会渗透到 B 细胞正常的抵御细胞凋亡的保护性机制中,而程序性细胞死亡往往会将 B 细胞带出整个循环系统。

一旦感染建立,EB 病毒就喜欢躲在记忆 B 细胞中,记忆 B 细胞是一种能够在机体中循环且繁殖相对较慢的细胞;这项研究中,研究人员利用了一种名为 BH3 性能分析的新技术来帮助检测关键的细胞促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的水平,这样就能够发现哪些病毒会被控制,同时还能够观察未感染的细胞向活动性早期感染再向永生细胞的潜伏感染的过渡过程,研究者认为,这项研究的关键就在于发现了一种名为 EBNA3A 的病毒蛋白,该蛋白能够管理感染 B 细胞中的凋亡耐受效应。BH3 特性分析技术或许能够帮助指导和 EB 病毒相关癌症的疗法角色,当然后期他们还需要通过更为深入的研究来对此进行深入解析。

Epstein-Barr virus ensures B cell survival by uniquely modulating apoptosis at early and late times after infection

<https://elifesciences.org/content/6/e22509>

Sci Adv : 抑制线粒体修复有望

带来癌症创新疗法

英国谢菲尔德大学的研究人员发现酪氨酸-DNA 磷酸二酯酶 1 (tyrosyl DNA phosphodiesterase 1, TDP1) 在修复线粒体 DNA 损伤过程中起到重要作用。这一发现有可能帮助开发治疗癌症和神经退行性疾病的创新疗法。

TDP1 修复细胞核内 DNA 损伤的功能已经得到了研究证实,但是它在线粒体内 DNA 损伤的修复过程中起什么作用并不明确。为此,在这项研究中,研究人员敲除了细胞中的 TDP1 来研究它在线粒体中的作用,发现丢失 TDP1 功能的 DT40 细胞系中自由基的水平是正常 DT40 的八倍。而且当这些细胞接受过氧化氢 (H₂O₂) 刺激时,细胞中 DNA 单链断裂 (single-strand breaks) 的数目是正常细胞的两倍。这意味着 TDP1 对控制线粒体中因自由基造成的 DNA 损伤起着重要的作用。

进一步研究发现, TDP1 在线粒体中不但行使与细胞核中类似的修复 DNA 3-末端各种氧化损伤的作用,而且还可以修复由于拓扑异构酶 1 (topoisomerase 1, TOP1) 无法从 DNA 链上解离而导致的 DNA 链断裂。在线粒体 DNA 中,这种由 TOP1 引起的 DNA 断裂会严重影响 DNA 转录的进行,从而导致维持线粒体功能的重要蛋白水平降低,引发更多自由基产生的恶性循环。

Mitochondrial protein-linked DNA breaks perturb mitochondrial gene transcription and trigger free radical-induced DNA damage

<http://advances.sciencemag.org/content/3/4/e1602506/tab-pdf>

Sci Adv : 成功鉴别出诱发黑色素瘤的关键分子

素瘤的关键分子

美国桑福德伯翰医学研究所的研究人员发现 SPRIGHTLY 分子或许能够作为一种潜在的治疗靶点或者生物标志物来帮助鉴别癌症或进行疾病进展的预测。

研究人员发现, SPRIGHTLY 分子似乎能够作为一种中心来帮助组织细胞核中的癌症相关基因,这些基因或许也能够作为潜在的靶点来帮助研究人员开发抵御癌症的新策略。SPRIGHTLY 分子是一类名为长链非编码 RNA (lncRNA) 的分子,长期以来 lncRNA 都被认为是“垃圾”,因为其并不能翻译成为蛋白质;然而研究人员发现 lncRNA 在细胞中扮演着很多关键的角色,而且 lncRNA 的错误调节往往会诱发一系列疾病。

研究人员在一些患者的肿瘤样本以及癌细胞系中发现特定 lncRNAs 的水平处于增加的状态,但为了理解为何 lncRNAs 的水平会增加,最好的方法就是观察这些分子的配偶体。lncRNAs 能够结合包括 DNA 和蛋白质等多种细胞组分,这项研究中研究者决定深入调查是否在黑色素瘤细胞中 SPRIGHTLY 分子能够同其它 RNAs 相接触。

研究者利用了一种特殊技术来使得 SPRIGHTLY 与其配偶体分子进行化学性交联,结果发现,SPRIGHTLY 分子的确能够同编码蛋白的 115 个 RNA 配偶体相结合,其中 6 个被认为是主要的配偶体,更有意思的是,所有的 6 个基因都被认为参与了多种癌症的发生。随后研究人员利用

CRISPR/Cas9 技术来降低黑色素瘤中 SPRIGHTLY 分子的表达, 他们发现, 大部分配偶体的水平都会降低; 当对免疫力减弱的黑色素瘤小鼠模型进行研究后, 研究者发现, 相比携带典型水平的 RNA 而言, 仅携带一小部分 SPRIGHTLY 分子的肿瘤的生长速度会变得缓慢。

目前研究人员非常感兴趣研究 SPRIGHTLY 分子在黑色素瘤中所扮演的角色, 这项研究中, 研究人员进行了大量研究对 SPRIGHTLY 分子的多种 RNA 结合配偶体的关系进行了分析, 结果表明, lncRNA 或许能够介导黑色素瘤向大脑中的转移, 下一步研究人员计划检测这种假设, 并且通过联合研究进行全方位的分析。

The long noncoding RNA SPRIGHTLY acts as an intranuclear organizing hub for pre-mRNA molecules
<http://advances.sciencemag.org/content/3/5/e1602505/tab-pdf>

npj Pre Oncol : 新型组合性疗法或有望成功治疗恶性卵巢癌

加州大学洛杉矶分校等机构的研究人员解释了为何在利用药物卡铂进行标准化疗后仍有 85% 的女性患者还会经历高级别浆液性卵巢癌的复发, 并且采用了一种联合疗法, 或许能够有效治疗 50% 的卵巢癌患者。

文章中, 研究人员将药物卡铂同一种名为 birinapant 的药物结合开发出了一种联合疗法, 这种疗法能够明显改善卵巢癌小鼠的生存率, 此外研究还发现, 通过检测一种特殊蛋白 cIAPs 就能够鉴别出疗法能够有效治

疗的卵巢肿瘤, 更重要的是, 这种新型疗法还能够靶向作用机体其它部位的癌症, 包括结肠癌、膀胱癌、宫颈癌和肺癌等。

这项研究或能帮助我们开发一种新疗法, 在未来的研究中, 我们希望能够对被预测能因组合性疗法获益的卵巢癌患者进行 1/2 阶段的临床试验。

Birinapant sensitizes platinum-resistant carcinomas with high levels of cIAP to carboplatin therapy
<https://www.nature.com/articles/s41698-017-0008-z>

Stem Cells & Dev : 首次在脑

卒中后的人类大脑中发现缺血诱

导性多能干细胞的存在

日本兵库医科大学的研究人员发现在人类大脑经历中风诱导的缺血性损伤后, 机体中就会产生特殊的干细胞进行分化成熟并且形成神经元细胞, 来帮助修复大脑的损伤。

本文研究中, 研究者首次在脑卒中患者进行治疗期间所移除的大脑组织中发现了缺血诱导干细胞的存在 (iSCs)。也首次在临床报告中描述了他们如何在脑卒中患者大脑中分离到缺血诱导干细胞; 这些干细胞位于包含神经元的大脑区域的血管附近, 其往往会因为中风相关的大脑缺氧而死亡。

研究者指出, 这些缺血诱导干细胞能够表达多种干细胞标志物, 同时这也暗示了这些干细胞具有高度的增殖潜能, 而且在培养条件下这些干细胞也具有多潜能性, 能够有效分化为包括神经元在内的多种细胞类型。

此前研究人员通过对小鼠进行研究发现, 脑缺血诱导的多能干细胞往往会局限存

在于中风后损伤的大脑区域,基于本文相关研究结果,研究人员后期或将进行更为深入的研究来阐明脑卒中后人类大脑中缺血诱导干细胞产生的机制以及其具体作用。

Identification of Multipotent Stem Cells in Human Brain Tissue Following Stroke
<http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/scd.2016.0334>

Cell Rep : 科学家在培养皿中重

现帕金森“病症”

美国纽约大学布法罗分校的研究人员在培养皿中再现了帕金森疾病患者神经元所出现的异常波动现象,这或为后期研究人员开发治疗帕金森疾病的新型疗法提供了新的希望。

研究者对携带 parkin 基因的患者进行研究,利用患者机体的皮肤细胞制造出了诱导多能干细胞,此前研究人员利用相同技术发现,这些突变会通过干扰机体中多巴胺的活性来诱发帕金森疾病的发生,多巴胺对于正常的身体运动非常必要,当机体中多巴胺水平不足时,神经传递就会失衡,从而诱发帕金森疾病发生。

当研究人员记录携带 parkin 突变患者的神经元电活性时,我们就能够清楚观察到患者大脑神经元的波动现象。这种突变会诱导机体大脑神经元交流出现改变。为了确定神经元所产生的波动是由 parkin 突变所诱发的,随后研究人员利用病毒恢复了 parkin 突变,当神经元细胞中 parkin 恢复正常后,这种波动现象就消失了。

这项研究或能帮助筛选一系列用于治

疗帕金森疾病的药物,无论阻断神经元波动是否能够作为一种潜在的药物靶点,本文研究为研究人员提供了一种新思路来理解帕金森疾病的发病机制,如今研究人员正在开发一种高通量的新技术,这对于制药公司而言是非常有价值的。

Ping Zhong, Zhixing Hu, Houbo Jiang, et al.
Dopamine Induces Oscillatory Activities in Human Midbrain Neurons with Parkin Mutations. Cell Reports (2017), doi:10.1016/j.celrep.2017.04.023

Cell Metab : 发现刺激胰腺β细

胞分化新通路

加利福尼亚大学圣地亚哥分校医学院的研究人员使用单细胞 RNA 测序,首次绘制了调节胰腺β细胞生长的途径,可以利用它们来诱导其再生。

在这项研究中,研究团队确定了当β细胞分化时激活的新途径,为新药物靶点的发现提供了新见解。使用单细胞 RNA 测序,该小组能够分析单个β细胞的分子特征和代谢活性,以确定分裂型β细胞与非分裂细胞的分化方式。

通过较新的技术,可以更全面地了解不同增殖状态下单个β细胞的特征,从而更好地了解使细胞分裂的线索,以便尝试开发药物以刺激某些途径。无论是刺激β细胞生长,还是要研究糖尿病的治疗干预措施,这个新信息都为此打开了大门。

Zeng C, Mulas F, Sui Y, et al. Pseudotemporal Ordering of Single Cells Reveals Metabolic Control of Postnatal β Cell Proliferation. Cell Metab. 2017 May 2;25(5):1160-1175.e11. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.014.

Nat Commun : 成功改造面包

酵母产生青霉素分子

英国帝国理工学院的研究人员通过研究成功对酵母细胞再改造使其能够制造产生非核糖体类的肽类抗生素—青霉素。这种新方法或许能够帮助研究人员有效利用合成生物学的方法来开发新型抗生素,同时研究者也有望对酵母细胞进行工程化改造从非核糖体的肽类家族中开发出新型抗生素和抗炎药物。

这项研究中,研究者对丝状真菌的基因进行研究,丝状真菌能够天然产生非核糖体肽类青霉素,这些基因能够通过两步生化反应过程促进酵母细胞产生非核糖体肽类的青霉素;首先酵母细胞能够通过复杂的反应制造非核糖体肽类基础,其次经过一系列真菌酶类的修饰后才能够转化成为有活性的抗生素。研究人员还发现,他们并不需要从酵母细胞中提取出青霉素分子,相反这些酵母细胞会直接将青霉素分子排出到其所含的溶液中,这就意味着研究者必须将溶液添加到含有链球菌属细菌的培养皿中来观察所产生的抗生素的作用效力,未来这种方法就能够简化分子的检测以及加工过程。

未来酵母细胞或许能够作为一种新型的“迷你工厂”帮助开发有效抵御细菌耐药性的抗生素疗法。

Biosynthesis of the antibiotic nonribosomal peptide penicillin in baker's yeast

<https://www.nature.com/articles/ncomms15202>

Nature : 发现细胞焦亡新机制

北京生命科学研究所邵峰院士首次揭示和阐明了细胞焦亡的机制。研究团队发现,半胱天冬酶(caspase)炎症小体下游的Gasdermin家族蛋白可能在细胞焦亡中发挥了关键作用。现已知,caspase-1/4/5/11通过切割由500多个氨基酸组成的Gasdermin家族蛋白之一GSDMD,使后者N、C两端的结构域分开,进而释放N端的片段。GSDMD蛋白N端片段可以识别并结合细胞膜上的磷脂类分子,并进一步在细胞膜形成孔洞,导致细胞渗透压变化,最终使得细胞膜裂解,发生焦亡。

最近,团队又在细胞焦亡研究领域取得了新的突破,揭示了另一种Gasdermin家族蛋白GSDME引起细胞焦亡的机制。不同于GSDMD,GSDME仅能被caspase-3所切割,释放出可导致细胞膜穿孔的N端片段。Caspase-3则可被肿瘤坏死因子- α (TNF α)或化疗药物所激活,引起细胞凋亡;如果此时细胞中也存在GSDME蛋白,则会使细胞从凋亡迅速转入焦亡的进程,或者直接走向细胞焦亡。

在人体的许多正常细胞中,都会有GSDME蛋白表达。如果对这些表达GSDME的正常细胞施以化疗药物,均会导致细胞焦亡,而caspase的抑制剂zVAD或者GSDME的敲除和敲低则会阻断焦亡的进程。当GSDME敲除的健康小鼠接受化疗药物后,其经历的有害副作用(包括组织损伤和体重减轻等)相比野生型小鼠则会显著减轻。

相比之下,GSDME蛋白在大多数类型

的癌细胞中均不表达。不过, GSDME 的表达与细胞焦亡之间的关系则是相似的: 只有表达了 GSDME 的癌细胞才会被化疗药物或 TNF α 诱导进入细胞焦亡。在许多不表达或表达极少 GSDME 蛋白的癌细胞中, GSDME 基因的启动子区域被甲基化, 使其处于转录抑制状态。如果对其施以 DNA 甲基化酶抑制剂 decitabine, 则会上调 GSDME 蛋白的水平, 增加化疗药物对癌细胞的杀伤力。

这一研究改变了人们对于细胞程序性死亡的理解。Caspase-3 长期以来被认为是发生细胞凋亡的标志, 而如今则与细胞焦亡的发生也联系在了一起。同时可以看出, 由 caspase-3 和 GSDME 介导的细胞焦亡机制, 对于改进化疗药物的使用效果提供了重要的思路。

Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a Gasdermin.

<https://www.nature.com/nature/journal/vaap/ncurrent/full/nature22393.html>

Nat Commun : 实验室小鼠或许并不是进行免疫学研究的有效模型

英国布里斯托大学和伦敦卫生与热带医学院的研究人员通过对来自英国 12 个地方选取的 460 只野生小鼠的免疫系统进行研究, 并且将其同在笼子里进行繁殖的小鼠进行对比, 结果发现, 实验室小鼠或许能够作为免疫学研究的最有效模型。

这项研究发现对于医学和科学研究的多个方面都有巨大的意义, 因为对实验室小

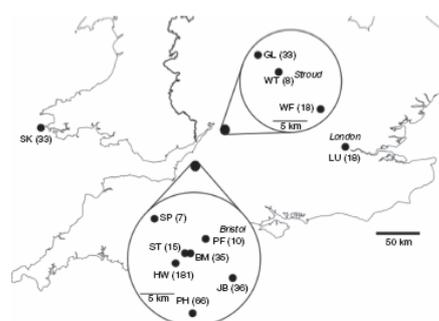
鼠的研究结果往往对通过接种和其它基于免疫的疗法而在人类和动物机体中进行的实验结果有着革命性的影响。研究者发现, 两组小鼠(野生小鼠和实验室小鼠)在机体免疫组成上有着巨大的差异, 野生小鼠往往具有高度激活的免疫系统, 最有可能是因为其遭受了较多的感染所引发的; 而且野生小鼠也能够严格控制机体应对新发感染的反应, 从而就能够有效抑制免疫介导的相关疾病。

在进行的 62 项免疫测定中, 研究者发现在野生小鼠和实验室小鼠之间存在着 57 项差异, 更重要的是, 野生小鼠机体中有着高度激活的髓系细胞, 即能够开启免疫反应的骨髓细胞。值得注意的是, 尽管当前研究人员对实验室小鼠进行了大量的研究, 但这项研究中我们对野生小鼠的免疫系统进行了深度的研究, 结果表明, 相比实验室小鼠而言, 野生小鼠的免疫系统能够快速“变形”。

本文研究结果也指出, 当从实验室小鼠向野生小鼠的研究结果进行推断时, 我们必须非常严谨, 但实验室小鼠模型对于未来进行生物学以及生物医药研究也尤为重要。

The comparative immunology of wild and laboratory mice, *Mus musculus domesticus*

<https://www.nature.com/articles/ncomms14811>



药物研发

FDA 批准近 10 年来首个肝癌新

药 Stivarga

FDA 近日批准了拜耳的 Stivarga® (regorafenib, 瑞戈非尼) 片剂, 用于既往使用过 Nexavar® (索拉非尼) 治疗的肝细胞癌 (HCC) 患者的二线治疗。Stivarga 是第一个也是唯一一个显著改善二线 HCC 患者总体生存的疗法。此次 FDA 的批准扩大了拜耳在肝癌领域的领先地位, 在 HCC 的治疗方案中可在 Nexavar 治疗后病情进展的患者中直接使用 Stivarga。Stivarga 是一种口服多激酶抑制剂, 影响正常细胞功能和病理过程, 如肿瘤发生、肿瘤血管生成、转移和肿瘤免疫。

辉瑞新一代 ALK 抑制剂

lorlatinib 获 FDA 突破性疗法认

证

辉瑞公司宣布, FDA 授予其新一代 ALK/ROS1 酪氨酸激酶抑制剂 lorlatinib 突破性药物认证, 用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。

FDA 授予 IL-15 超级激动剂复

合物治疗膀胱癌快速通道地位

FDA 近日授予 Altor BioScience 公司在研的实验性白介素 -15 (IL-15) 超级激动剂

复合物 ALT-803 快速通道地位, 联卡介苗 (BCG) 用于非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 患者的治疗。

目前, ALT-803 正处于 Ib/II 期临床开发, 调查膀胱内用药 ALT-803 联合卡介苗用于 BCG 初治 (即之前未接受 BCG 治疗) NMIBC 成人患者的治疗。此外, Altor 公司也正在另一项 II 期临床研究中调查 ALT-803 联合 BCG 用于对 BCG 治疗无应答的 NMIBC 成人患者的疗效和安全性。近期完成的 Ib 期 NMIBC 研究数据, 将于 2017 年 5 月 12 日在美国波士顿举行的美国泌尿学会 (AUA) 年度会议上公布。

诺华抗癌药 Rydapt 获 FDA 批

准治疗新诊 FLT3 突变阳性急性

髓性白血病及 3 种系统性肥大细

胞增生症

FDA 批准了诺华 Rydapt (midostaurin) 与化疗联合使用, 用于既往未接受治疗的 FLT3 突变阳性 (FLT3+) 急性髓性白血病 (AML) 的成年患者。FDA 还批准了伴随诊断试剂盒 LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay (由 Invivoscribe Technologies Inc 开发), 用以检测 AML 患者的 FLT3 突变。FDA 还批准了 Rydapt 用于治疗具有侵袭性系统性肥大细胞增多症 (SM)、伴有血液肿瘤的 SM (SM-AHN)、肥大细胞白血病的成年人。

AML 中 midostaurin 的推荐剂量为 50 mg, 每日两次, 在诱导和巩固化疗每个周期的第 8~21 天, 然后将 50 mg midostaurin 作为单一治疗药物达 12 个月。用于治疗具

有侵袭性系统性肥大细胞增多症 (SM)、伴有血液肿瘤的 SM 或肥大细胞白血病的成人的推荐剂量为 100mg，每日两次。

阿斯利康开发 Anticalin 呼吸疾病吸入治疗新药

5 月 3 日，阿斯利康与 Pieris 制药公司达成了一项战略合作协议，双方将利用 Pieris 公司的 Anticalin 技术平台进行呼吸系统疾病吸入性药物的开发工作。

Anticalin 分子是一种工程化的蛋白分子，可以通过与小分子或其它抗体位点结合的方式模拟抗体的作用。这些模拟抗体比单克隆抗体更小，可以直接递送到肺部。Pieris 公司负责进行临床前候选药物 PRS-060 的研发工作，并将在 2017 年将其推进至临床 1 期阶段。PRS-060 作用于白介素 4 受体 α (IL-4Ra)，对哮喘具有治疗潜力。