

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第4期
(总第37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

Cell: 新型基因突变为癌症诊断和治疗提供思路.....	2
NEJM: 单克隆抗体治疗恶性白血病疗效或明显优于化学疗法	2
Nat Chem Biol: 新型化合物有望促进癌细胞自我毁灭	2
J Hepatol: 新型化疗-免疫疗法组合或有望遏制癌症发展	3
PNAS: 参与多种疾病发生的关键激酶	3
Sci Transl Med: 肠道细菌或可改变肠道和大脑的功能	4
Nat Genet: 阐明基因互作模式或可帮助预测个体患病风险	4

药物研发

FDA受理首个肿瘤代谢药物enasidenib	5
首个美罗华生物仿制药在欧洲获得批准.....	5
基因泰克Perjeta III期临床试验达到一级终点	5
Kite制药CAR-T疗法治疗非霍奇金淋巴瘤临床试验疗效显著	5
摆脱蛋白靶点限制, 寻找小分子RNA抑制剂	6

(周刊 , 内部参考)

前沿进展

Cell：新型基因突变为癌症诊断和治疗提供思路

美国威尔康奈尔医学院和纽约基因组中心的一项最新研究在癌细胞内发现了一种新的基因突变类型——indel 突变,或为了解癌症起源提供线索,同时也为开发新疗法提供靶点。

研究人员对几个公共数据库中肿瘤样本的基因序列信息进行了分析,着重研究基因组中占 98%的非蛋白编码区域。他们发现肺腺癌样本的基因组中最常见的 indel 突变区域位于编码表面活性蛋白的基因中。研究人员还对 12 种其他类型癌症的基因组进行分析,发现在肝脏、胃和甲状腺肿瘤中存在类似的模式。在每一种癌症中,非编码的 indel 突变都会聚集在对器官功能非常重要的基因上,但是这些基因之前都未与癌症联系在一起。这些非编码的 indel 突变非常常见,20%~50%的相关癌症中都存在这种突变,这些突变或可作为生物标志物用于癌症的早期诊断。

Insertions and Deletions Target Lineage-Defining Genes in Human Cancers
[http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31741-X.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31741-X.pdf)

NEJM：单克隆抗体治疗恶性白血病疗效或明显优于化学疗法

来自 21 个国家 101 个研究中心的研究人员进行了一项 Blinatumomab 治疗急性淋

巴细胞白血病的 III 期临床试验,结果表明, Blinatumomab 比标准的化学疗法更为有效。

Blinatumomab 是安进公司开发的一种单克隆抗体药物,其能够通过同时结合特殊的细胞毒性 T 细胞和 B 细胞来发挥作用,从而能够促进患者机体健康的 T 细胞有效识别并且清除癌症干细胞。该项研究由安进公司以及德州大学安德森癌症中心等机构的研究人员进行,研究者将 18 岁及以上的 405 名患者指定接受 Blinatumomab 治疗,结果表明 Blinatumomab 治疗组患者的总体生存期明显延长了,患者的生存中值达到了 7.7 个月,而化疗组患者仅为 4 个月;同时 Blinatumomab 治疗组患者治疗后 12 周内的疾病缓解率也提高了,34%的患者达到了完全缓解率,而化疗组仅为 16%;同时研究者还发现, Blinatumomab 治疗组的副作用率也较低。

Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1609783>

Nat Chem Biol：新型化合物有望促进癌细胞自我毁灭

美国加州理工大学等机构的研究人员开发了一种新型化合物,这种化合物就能够抑制蛋白酶体中 Rpn11 的活性,从而使蛋白酶体不可能完全破坏有害蛋白质,而有害蛋白的大量积累就会诱发癌细胞出现灾难性的压力,最终致使癌细胞死亡。然而这种化合物会影响所有细胞中的蛋白酶体,相比癌细胞而言,正常细胞往往被认为能够产生较少的异常蛋白,因此相比正常细胞而言,某

些类型的癌细胞往往会对蛋白酶体的抑制作用变得更为敏感,甚至小剂量的药物都会给癌细胞带来杀伤性的效应。

目前研究人员正在实验室利用这种新型化合物对人类癌细胞进行研究,但后期还需要进行大量的工作来改善这种新型化合物的效果,同时还需要进行动物试验来评估其作为一种潜在药物的效力。

Capzimin is a potent and specific inhibitor of proteasome isopeptidase Rpn11

<http://www.nature.com/nchembio/journal/vaop/ncurrent/pdf/nchembio.2326.pdf>

J Hepatol :新型化疗-免疫疗法组合或有望遏制癌症发展

美国南卡罗莱纳医科大学的研究人员将化疗和免疫疗法有效结合减缓了小鼠机体中肿瘤的生长,通过后期更为深入的研究或许有望将这种策略应用到肝细胞癌患者的治疗中。

研究人员利用舒尼替尼治疗其中一组小鼠,而另外一组小鼠则利用抗 PD-1 的免疫疗法抗体来进行为期四周的治疗,结果显示舒尼替尼治疗的小鼠机体中的肿瘤长大了 25 倍,而免疫疗法治疗的小鼠机体的肿瘤的生长速度降低了,而且肿瘤的尺寸也仅增加了 15 倍;然而研究者发现,利用化疗和免疫疗法结合治疗的小鼠机体中的肿瘤生长速度变得更慢,而且尺寸也仅仅增长了 11 倍。该研究结果表明,化疗与免疫疗法的联合相比单一疗法而言或许能够有效减缓小鼠肿瘤的生长,而这种创新性的组合方法也能够促进机体的抗肿瘤免疫反应,并且能够更好地抑制癌症的发展,后期研究人员还

需要进行临床试验来检测是否这种组合方法能够作为一种有效的手段来帮助改善癌症患者的生命。

Successful chemoimmunotherapy against hepatocellular cancer in a novel murine model

[http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30420-2/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30420-2/pdf)

PNAS : 参与多种疾病发生的关键激酶

新西兰奥塔哥大学等机构的研究人员发现了参与多种疾病(如帕金森疾病、胃癌以及黑色素瘤等)发生过程的关键因子——细胞凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 蛋白。研究人员通过晶体学研究确定了 ASK1 的分子结构,同时还通过进行生化实验对该蛋白的功能进行了更好地理解。研究发现, ASK1 有一种让人意想不到的结构,该结构能够帮助控制蛋白表达被开启的机制,而且 ASK 整个家族或许都具有这样的特性。研究者认为这项研究能够帮助理解细胞在应对不同威胁或遭遇不同损伤时如何诱发机体产生特殊反应,比如氧化剂等威胁。激酶是研究人员开发新型药物的潜在靶点,激酶中的槽状结构能够同特殊化合物进行结合,但如果要开发出更好的药物,研究人员或许还需要更深入地理解这些化合物与槽状结构结合的分子机制。

Structural basis of autoregulatory scaffolding by apoptosis signal-regulating kinase 1

<http://www.pnas.org/content/early/2017/02/22/1620813114.full.pdf>

Sci Transl Med :肠道细菌或可改变肠道和大脑的功能

加拿大麦克马斯特大学研究发现, 肠道中的细菌或许能够影响肠道易激综合征患者机体肠道和行为的症状, 相关研究或为开发微生物定向疗法提供了新思路 and 见解。

研究人员希望通过该研究能够深入阐明是否发生腹泻的 IBS 患者机体的粪便微生物能够影响受体小鼠机体的肠道和大脑功能。利用粪便移植, 研究人员将 IBS 患者(焦虑或者非焦虑患者) 机体的微生物群落转移到了无菌小鼠机体中, 随后发现, 相比接受健康个体微生物的小鼠而言, 接受 IBS 患者机体中微生物的小鼠慢慢会表现出肠道功能和行为的改变; 通过粪便移植所影响的小鼠的疾病情况包括胃肠道症状、肠屏障功能障碍低度炎症以及焦虑样行为等。研究人员认为这是一项标志性研究, 因为其超越了一种简单的关联性研究, 而且本文研究发现了肠道微生物的改变会同时影响 IBS 患者机体肠道和行为的反应。更有意思的是, 研究者还发现, 肠道中的微生物或许还能够影响大脑的功能, 这就表明, 肠道微生物或许在多种脑部障碍的发生过程中扮演着重要角色, 比如焦虑、自闭症、帕金森疾病以及多发性硬化症等疾病。

Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice
<http://stm.sciencemag.org/content/9/379/eaaf6397/tab-pdf>

Nat Genet :阐明基因互作模式或可帮助预测个体患病风险

瑞典乌普萨拉大学和美国加利福尼亚大学的研究人员通过对数千个相关的酵母细胞进行详细分析发现, 当很多基因都能够调节单一特征时, 其通常会在一个大型的网络中共同协调发挥作用, 理解这些基因的作用模式或许就能帮助有效预测个体机体的遗传组成如何影响机体的特征表现。

研究人员通过对成千上万个遗传特性不同的酵母细胞进行 DNA 以及特性的详细分析, 研究者发现, 很多基因实际上都会在一个大型网络中互相协作, 尤其是一些充当“主要调节子开关”的基因, 当其功能被关闭后, 基因网络中其它的基因突变就不会对机体特性产生任何影响了。一些基因的效应或许会完全依赖于网络中其它基因的功能。本文研究结果显示, 在很多情况下, 通过阐明单一基因的效应或许很难预测其对机体整体的影响。

研究者希望本文研究能够帮助其它科学家对来自人类、植物以及其它动物的遗传学数据进行分析 and 解释, 下一步通过更为深入的研究, 来理解如何利用 DNA 信息来预测个体患病或药物副作用的风险。

Accounting for genetic interactions improves modeling of individual quantitative trait phenotypes in yeast
<http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/pdf/ng.3800.pdf>

药物研发

FDA 受理首个肿瘤代谢药物

enasidenib

FDA 宣布将受理赛尔基因和 Agios 制药公司的变异 IDH2 抑制剂 enasidenib (曾用名 AG-221) 的上市申请, PDUFA 日期为今年 8 月 30 日。Enasidenib 申请适应症为 IDH2 变异复发、难治型 AML。15%的 AML 患者有 IDH2 变异, 雅培的 IDH2 变异试剂盒也同时递交申请。在有 209 人参与的 I/II 期临床试验中, enasidenib 产生 37% 应答率, 其中 18% 完全应答。如果获批, 这将是第一个针对肿瘤代谢的抗癌药物。

首个美罗华生物仿制药在欧洲获得批准

近日欧洲药品监管局批准了美罗华生物仿制药 Truxima, 用于治疗美罗华的所有适应症, 成为了欧洲获批的首个美罗华生物仿制药。

Truxima 由韩国生物仿制药专业公司 Celltrion Healthcare 开发, 由英国制药公司 姆迪制药在英国、德国、意大利、荷兰、比利时、爱尔兰及卢森堡推出。该药显示出了与罗氏单克隆抗体相当的临床前安全性、有效性, 被批准用于治疗慢性淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金滤泡淋巴瘤及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。此外, 还被批准用于治疗重度类风湿性关节炎成年患者, 以及与糖皮质激素联合治疗伴随多血管炎及显微镜下多血管炎

的肉芽肿病。

基因泰克 Perjeta III 期临床试验达到一级终点

3 月 3 日, 罗氏旗下基因泰克宣布其 HER2/HER3 二聚抑制剂 Perjeta 在一个叫做 Aphinity 的 III 期临床试验中达到一级终点。这个试验比较了 Perjeta/赫赛汀/化疗组合与赫赛汀/化疗组合控制早期 HER2 阳性乳腺癌手术后转移复发的疗效。今天公布的是用药一年数据, 加入 Perjeta 显著降低复发风险, 但详细数据要在以后的学术会议公布。

Kite 制药 CAR-T 疗法治疗非霍奇金淋巴瘤临床试验疗效显著

Kite Pharma 宣布其 CAR-T 候选药物 axicabtagene ciloleucel (KTE-C19) 在项关键研究中达到了主要终点。试验结果将可能使得 Kite 抢在其他 CAR-T 竞争对手之前寻求 FDA 批准。Axicabtagene ciloleucel 正在侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 患者中进行研究。ZUMA-1 研究显示, 接受单次输注药物的 101 例患者中, 82% 的患者肿瘤缩小了一半; 同时, 研究结果表明 CAR-T 治疗对于多种类型侵袭性 NHL 的患者群体有效, 包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL), 原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL) 以及转化性滤泡淋巴瘤 (TFL)。根据研究数据, 一次输注 6 个月后, 41% 的患者获得了阳性肿瘤反应, 而 36% 的患者达到完全缓解。总生存期估计为 6.6 个月, 但 Kite 表示, 迄今为止超过一半的患者在输注近 9 个月后仍然存活。

摆脱蛋白靶点限制，寻找小分子 RNA 抑制剂

2 月底，包括辉瑞、赛尔基因在内的若干投资者宣布出资 3800 万美元成立一个叫做 Arrakis 的生物技术公司。Arrakis 将成为第一个系统寻找小分子 RNA 抑制剂的企业，其主要技术平台是一个叫做 Tryst 的计算平台，用于寻找 RNA 表面的小分子结合位点，和一个叫做 PEARL-seq 的评价平台，用于评价选择性和 on-target 活性。Arrakis 将主要开发神经系统、肿瘤、和遗传疾病药物，但没有公布具体项目。