

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2016

第13期  
(总第13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

Oncogene: 动脉粥样硬化药物或将抑制癌细胞转移 .....	2
Cancer Res: 老药物新组合有望根治乳腺癌 .....	2
JCI: 实验性 T 细胞疗法减缓了 93% 的恶性白血病患者病情 .....	3
Nature : 5 个新型乳腺癌基因或助力个体化疗法开发 .....	3
Nat Methods: 新的抗癌药物活性检测方法 .....	4
NIH: 氯胺酮治疗抑郁症研究出现大突破 .....	4
Sci Rep: 发现新型自闭症血液生物标志物 .....	5
Nature: 首次解析出大脑门冬氨酸受体精细化结构 .....	5
J Leukocyte Biol: 新型自身免疫疾病疗法 .....	6
Sci Transl Med: HIV 借助免疫耐受阻碍广泛中和抗体形成 .....	6

### 院内成果

徐晨课题组 Scientific Reports 发表研究新成果 .....	7
仁济医院核医学科研究团队 Cancer Research 发表最新成果 .....	7

### 新药研发

FDA 授予礼来单抗 olaratumab 治疗晚期软组织肉瘤优先审查资格 .....	8
FDA 批准 Akovaz 作为解决手术低压的升压剂 .....	8
Kite 制药 CAR-T 疗法斩获 6 项孤儿药资格认定 .....	8
FDA 授予安进 BiTE 免疫疗法 Blincyto 治疗儿科 ALL 的优先审查资格 .....	8

( 周刊 , 内部参考 )

## 前沿进展

### Oncogene : 动脉粥样硬化药物 或将抑制癌细胞转移

美国普渡大学的科学家首次证明如果能够控制胆固醇代谢就可以抑制胰腺癌向其他器官的转移。研究人员发现在人类胰腺癌样本和细胞系中存在胆固醇酯的积累,表明胆固醇的酯化与癌细胞转移之间可能存在关联。

研究人员开发了一种叫做 Raman spectromicroscopy 的分析工具对活细胞内的单个脂滴进行成分分析。结果发现胆固醇酯在人类胰腺癌样本和细胞系中存在异常积累,抑制酯化过程能够显著抑制小鼠体内胰腺肿瘤的生长和转移。随后研究人员用一种抑制酯化过程的动脉粥样硬化药物——avasimibe 对肿瘤原位移植小鼠模型进行了药物治疗效果检测, avasimibe 为 ACAT-1 酶抑制剂,胆固醇酯的积累受到 ACAT-1 酶的控制。结果表明 avasimibe 能够减少脂滴数目,分析结果也证实脂滴内部的胆固醇酯也出现减少,这表明 avasimibe 能够阻断胆固醇酯化过程,抑制肿瘤生长和转移。除此之外,阻断胆固醇酯的储存还会引起内质网损伤,导致癌细胞死亡。

这项研究表明  
靶向癌细胞内的胆固醇代谢过程或可帮助抑制肿瘤生长和转移,对未来开发靶向治疗方法提供了重要信息。

Abrogating cholesterol esterification suppresses growth and metastasis of pancreatic cancer  
<http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc2016168a.pdf>



### Cancer Res :老药物新组合有望 根治乳腺癌

美国奥古斯塔大学最近发现两种现有化疗药物组合使用就能够有效靶向乳腺癌干细胞,而单独使用则没有很好的效果。研究为彻底根治乳腺癌提供了新的治疗方向。

这两种药物分别是 5-azacytidine 和 HDAC 抑制剂 butyrate,这两种药物组合使用能够减少乳腺癌小鼠模型的癌症干细胞数目,并改善生存率。这两种药物能够直接影响癌症干细胞内参与分化形成癌细胞的至少两条信号通路,使异常的基因表达正常化,阻断促癌细胞生长信号。这两种药物之前主要用于增强雌激素受体阳性乳腺癌治疗药物——他莫西芬的作用效果,他莫西芬能够通过阻断雌激素受体治疗乳腺癌,而添加另外两种药物能够帮助降低乳腺癌复发率。

5-azacytidine 是 DNMT1 抑制剂,该研究团队之前发现 DNMT1 对于维持正常的乳腺干细胞以及癌症干细胞都非常重要,并且 DNMT1 在乳腺癌干细胞中表达比正常乳腺干细胞更高。抑制乳腺癌模型中 DNMT1 的表达能够消除大约 80% 的肿瘤,特别是侵袭性肿瘤。

除此之外, RAD51AP1 以及 SPC25 这两种信号分子也在乳腺癌干细胞中存在高表达,在正常细胞中,这两种分子能够帮助修复 DNA 损伤,但在癌细胞中可以促进癌细胞的生长和转移。Butyrate 能够阻断这两种分子的作用进而抑制癌细胞生长。

Combined inhibition of DNMT and HDAC blocks the tumorigenicity of cancer stem-like cells and attenuates mammary tumor growth  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/04/05/0008-5472.CAN-15-2249.full.pdf+html>

## JCI：实验性 T 细胞疗法减缓了 93% 的恶性白血病患者病情

美国弗雷德哈钦森癌症研究中心的研究人员进行了一项抵御恶性白血病的实验性免疫疗法临床试验，得到非常意外的结果。

研究人员对 29 名晚期白血病患者进行研究，这些患者在其他治疗手段都无效后，进行了这项临床试验后，研究发现有 27 名患者进入了缓解期，也就是说该疗法的成功率达到了 93%，而其中一名第一次试验失败的患者，第二次试验加大药物剂量时病情也发生了缓解。

这种新型疗法利用机体自身的免疫细胞来追踪癌细胞。为了克服癌细胞的逃避，研究人员从患者的血液样本中提取出机体的 T 细胞，随后对其进行工程化改造使其包含一种名为嵌合抗原受体 (CAR) 的特殊分子，这种受体可以识别并且靶向作用携带特殊标记分子 CD19 的细胞。随后研究人员制造出多种新型的改进型 T 细胞——CAR T 细胞，然后注入患者机体中，从而帮助患者追踪并且攻击机体的白血病细胞。几周治疗后，研究者利用高敏感性的检测方法，在 93% 的患者机体的骨髓中检测不到任何白血病的踪迹了。

这种新型疗法对患者病情缓解的长期效果还需观察，本文研究仅对有限的样本进行了研究，有些患者在初次治疗后复发了，而且在某些患者中副作用也较为明显。后期研究人员希望进行大量更深入的研究来阐明这种新型疗法对患者的长期疗效以及该疗法的作用机制。



CD19 CAR - T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients  
<https://www.jci.org/articles/view/85309/pdf>

## Nature：5 个新型乳腺癌基因或助力个体化疗法开发

剑桥大学等机构科学家们进行了一项有史以来最大的乳腺癌全基因组序列研究，揭示了 5 个疾病发生的新型基因以及 13 个影响肿瘤发展的新型突变标记。

研究者对 560 个乳腺癌基因组进行了分析，包括 556 份女性和 4 份男性样本，来自欧洲、美国以及亚洲等地区。每位患者的癌症基因组都是机体后天获得遗传改变的一个完整历史模板，个体从受精卵发育到成年期，细胞中的 DNA 会积累多个遗传改变。

研究人员就开始寻找这些突变，而这些突变可以促进癌症发展，同时还寻找每位患者机体肿瘤的突变特性。结果发现，携带 BRAC1 和 BRAC2 基因的女性，不同个体之间的癌症基因组的情况并不相同，而且这些患者同其它乳腺癌患者的表现也并不相同，这或许就可以帮助研究者精确有效区分不同类型的癌症患者。

未来研究者希望对每个个体的癌症基因组进行描述，以便他们可以开发出针对不同患者的新型个体化癌症疗法。我们知道癌症基因组的位置和遗传改变会影响个体对癌症疗法的反应情况，而且很多年来我们一直在尽力去研究是否不从事编码工作的 DNA 在驱动癌症发生上扮演着重要作用，本文研究或可帮助我们理解为何乳腺癌患者的发病数量不断上升。

阐明这些突变发生的机制对于理解癌症发生及开发相关疗法非常关键，本文研究的开展对于后期研究者们更加深入阐明乳腺癌发生的机制，以及开发新型个体化癌症疗法提供了新的思路和希望。

Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences  
<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17676.pdf>

## Nat Methods : 新的抗癌药物活性检测方法

美国范德堡大学设计了一种新型标准来评估抗癌化合物对细胞增殖的效应,并以DIP比率对其命名,即药物诱导性增殖(drug induced proliferation),以克服传统抗癌活性检测方法的缺陷。

30多年以来,科学家们通过将化合物添加到细胞培养液中,并于72小时计数存活的细胞数量,来评估化合物对细胞的杀伤力,但这种在单一时间点测定细胞存活数量的“增殖性实验”并没有考虑到指数式细胞增殖引入的偏差,甚至是在药物存在的情况下。

研究人员将实验同数学模型相结合开发出了一一种新型的系统生物学方法,可以在静止的细胞增殖实验中阐明时间依赖性的偏差度,同时还可以开发不依赖时间的DIP比率标准。研究者表示,该方法就是为了寻找统计学上的相关性,从而利用大型的数据库来作为有效的工具进行癌症靶点的开发。如果评估细胞对药物敏感性的标准错误了,那么这种统计学相关性也并不成立;随后研究人员利用开发的新型标准评估了四种不同的黑色素瘤细胞系对药物vemurafenib的反应,结果在其中一种细胞系中研究者发现在两种不同的标准中发现了完全不一样的表现。静态标准认为,细胞系对vemurafenib非常敏感,然而研究者的分析结果则认为实际上并不是这样的。

DIP比率标准可以提供另外一种思路,帮助揭示哪种药物真正具有毒性,而不是简单的抑制细胞生长,尽管抑制细胞生长的药物刚开始具有一定的疗效,但其往往会使肿瘤存活从而促进癌症复发。DIP比率标准同样也适用于自动化、成像处理等过程。目前他们已经开发出了新型的软件包,该软件包可以在文章中的超链接中获取,如今研究者

正在同范德堡大学技术转化中心的研究人员进行合作来优化这种软件包,使其可以更加有效地帮助全球的研究团队进行药物的寻找和开发。

An unbiased metric of antiproliferative drug effect in vitro <http://www.nature.com/nmeth/journal/vaop/ncurrent/pdf/nmeth.3852.pdf>

## NIH: 氯胺酮治疗抑郁症研究出现大突破

氯胺酮能够迅速改善抑郁症患者病情。但是由于这种药物会使患者出现幻觉以及行为分离,始终无法应用于已有数百万患者的抑郁症市场。有研究显示氯胺酮存在着两种镜像分子,其中一种分子可以阻断NMDA受体蛋白从而影响大脑的化学信号分子——谷氨酸。而据此开发的NMDA受体类药物也纷纷被包括强生在内的医药巨头提上了日程。

然而,来自NIH的研究团队最近在动物体上发现,氯胺酮产生的另一种镜像分子代谢所产生的HNK(hydroxynorketamine)才是该药物抗抑郁效果的关键所在。同时,该药物的起效机制也不是阻断NMDA受体,而是作用于AMPA谷氨酸受体。与氯胺酮不同,这种化学成分不会引起使用者成瘾。

目前,包括强生、艾尔建公司在内的生物医药公司纷纷在开展NMDA相关的药物研究。其中强生公司正在进行鼻内吸入式氯胺酮药物的临床后期研究,而艾尔建则是花费了5亿6千万美元获得了Naurex公司的NMDA药物GLYX-13。因此,仅凭一项动物研究的数据显然无法说服这些医药巨头。而且此前的中期研究也证明这些药物的效果。因此,NIH目前正在准备将这一实验推向临床研究。

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/ketamine-lifts-depression-byproduct-its-metabolism>

## Sci Rep : 发现新型自闭症血液生物标志物

德州西南医学中心的研究人员发现了一种血液生物标志物,有助于儿童早期诊断出自闭症谱系障碍(ASD)。

早期干预对ASD的治疗效果是最好的,不幸的是,大多数孩子直到4岁左右当其有沟通和社交能力时才被诊断出患有ASD。西南医学中心研究人员报道了血液生物标志物的鉴定情况,在相似的年龄范围内可以区别出大多数患自闭症研究参与者与对照组人群。此外,生物标志物与沟通障碍的程度显著相关,血液测试可能会显示出ASD的严重性。

研究人员发现,患自闭症的男孩IgG1血清抗体水平明显降低。经过进一步研究分析了25种类肽化合物,它们结合到IgG1上,并锁定在唯一一个ASD1上,它对ASD诊断的准确率达到66%。结合促甲状腺激素水平测量时,结合ASD1的生物标志物具有73%的准确诊断率。

更多的测试需要进一步验证发现,包括对自闭症女孩患者的血液样本的分析,研究人员对患自闭症的女孩也进行了研究,发现其生物标志物没有男孩与自闭症诊断结果的关联性强。

A Search for Blood Biomarkers for Autism: Peptoids  
<http://www.nature.com/articles/srep19164>

## Nature :首次解析出大脑门冬氨酸受体精细化结构

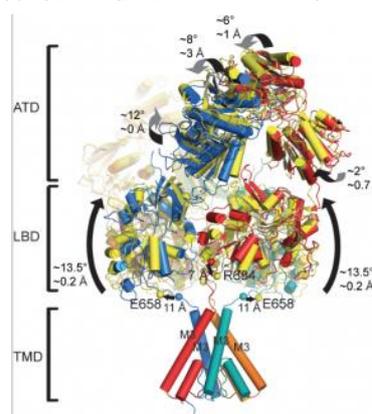
冷泉港实验室和珍妮莉娅法姆研究学院的研究人员通过研究对一种重要类型的大脑细胞受体的激活进行了记录,该受体的功能障碍会引发一系列神经学疾病,比如阿尔兹海默氏症、帕金森疾病、抑郁症等。这种受体名为N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)

受体,文章中研究者揭示了NMDA受体激活的机制,对于设计新型治疗性药物或提供新的思路。

NMDA受体可以嵌入到大脑许多神经细胞的膜中,也会参与维持基本大脑功能的细胞间的信号转导,比如学习和记忆力的形成;从结构上来讲,NMDA受体由多个蛋白结构域组成,这些结构域组成一种类似热气球样的结构,而底下则是由N端结构域(ATD)组成。NMDA受体的激活需要结合配体结合域(LBD)特殊位点上的神经递质。

为了研究NMDA受体激活的动力学改变情况,研究人员利用了两种分子成像技术:X射线晶体学技术和单粒电子冷冻显微镜技术,来观察在三种特殊的形态下NMDA受体的结构,三种形态包括激活状态、非激活状态及抑制状态。每一种结构形态都是通过结合不同的分子来完成,比如激活状态需要结合神经递质甘氨酸和谷氨酸盐,而结合化合物艾芬地尔则会导致抑制状态的发生。

在三种不同的功能性状态下揭示NMDA受体的晶体学结构都可以帮助阐明其组分的运动方式,研究激活和非激活状态下NMDA受体的组分运动机制可以帮助科学家们绘制出多种计算机模拟方式,进而来预测多种药物分子的结构影响NMDA受体运动的机制,希望该研究可以帮助药理学家更好地设计出副作用较低的高效药物。



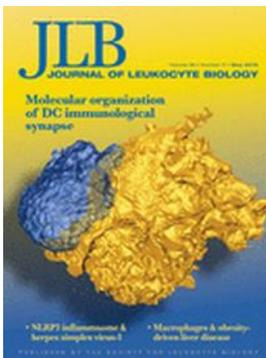
Activation of NMDA receptors and the mechanism of inhibition by ifenprodil

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature17679.pdf>

## J Leukocyte Biol : 新型自身免疫疾病疗法

瑞士日内瓦大学的研究人员发现,一种名为盐诱导性激酶的特殊酶类或可帮助有效遏制和自身免疫疾病相关的失控炎症表现。研究者指出,通过抑制盐诱导性激酶的效应就可以明显限制特殊免疫细胞中炎症分子的产生,而这就验证了通过人类免疫细胞来增加局部抗炎性 IL-10 水平的一种治疗疾病的理念。

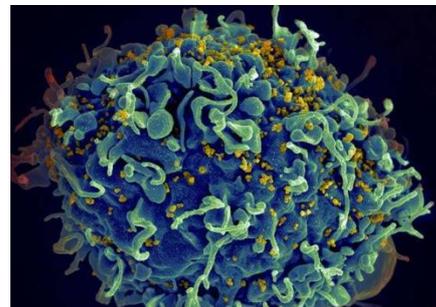
研究人员利用了两种结构性不相关的小型分子盐诱导性激酶抑制剂,或者利用一种名为 RNAi 的干扰技术进行研究发现,盐诱导性激酶抑制剂可以减缓机体促炎细胞因子的产生 (TNF- $\alpha$  和 IL-12), 同时研究者还发现,利用这种方法还可以增加培养中的人类单核细胞、巨噬细胞及树突细胞的抗炎性因子 IL-10 的分泌。



本文研究为后期开发新型潜在的治疗手段或结合其它不同的疗法来最终有效治疗炎症性疾病提供了新的思路和研究线索。

SIK inhibition in human myeloid cells modulates TLR and IL-1R signaling and induces an anti-inflammatory phenotype  
<http://www.jleukbio.org/content/99/5/711.full.pdf+html>

## Sci Transl Med : HIV 借助免疫耐受阻碍广泛中和抗体形成



美国杜克人类疫苗研究所的研究人员发现了或可帮助解决免疫系统妨碍 HIV 疫苗发挥作用的一种新方式。

在这项研究中研究人员以小鼠和猴为研究模型,找到了阻碍广泛中和抗体产生的障碍所在。他们还发现了另外一种抗体替代途径,同样具备保护性抗体的中和能力,这为避开免疫系统应答,发挥疫苗的保护作用提供了潜在方法。

研究人员发现即使是对用于产生广泛中和抗体的基因工程小鼠进行 HIV 疫苗接种,免疫系统仍然会阻碍中和抗体产生。研究人员认为这种反应是病毒模拟宿主行为导致的结果,病毒通过诱导免疫耐受过程引起免疫系统取消了机体准备发起的免疫攻击。研究人员发现当把疫苗接种到小鼠,抗体产生过程得到重新激活,但不能得到进一步增强和发展。而对猴进行疫苗接种,疫苗能够诱导产生一类新抗体,这表明在猴体内形成了抗体中和的一种替代途径。

研究人员希望针对人类免疫系统设计的疫苗在人体内的作用效果好于在猴体内的效果。目前也正在进行克服中和抗体产生障碍的研究,希望能够将已经得到的结果再推进一步。

Initiation of immune tolerance – controlled HIV gp41 neutralizing B cell lineages  
<http://stm.sciencemag.org/content/8/336/336ra62.full.pdf+html>

## 院内成果

### 徐晨课题组 Scientific Reports 发表研究新成果

日前, 国际学术期刊 Scientific Reports 在线发表了上海市生殖医学重点实验室徐晨研究组的最新成果“Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis”, 该研究揭示了阴道加德纳菌(Gardnerella)和奇异菌(Atopobium)的过度生长与绝经后萎缩性阴道炎发病相关, 而乳酸杆菌(Lactobacillus)对于绝经后阴道健康状态维持起到有益的作用。该研究成果将为绝经后妇女制定保护措施预防萎缩性阴道炎奠定基础。

研究人员采用了第二代高通量测序技术(Illumina sequencing), 利用在线核糖体数据库(Ribosomal Database Project, RDP 2.5)的贝叶斯分类器(Naïve Bayesian Classifier)比对确认共生微生物组种系型(phylo type), 再通过层次聚类法(Hierarchical clustering), 香农多样性指数(Shannon diversity index)和均衡度(equitability)分析等一系列现代分子生态大数据分析方法, 发现绝经后妇女阴道乳酸杆菌并未减少或消失, 而是依然广泛且密集地存在于阴道内, 构成了微生物群落的主要部分, 并影响微生物群落整体的结构和功能, 发挥着保护性作用。绝经后正常女性阴道微生物群落组成结构与萎缩性阴道炎患者差异显著。其中, 加德纳菌(Gardnerella)和奇异菌(Atopobium)与绝经后妇女生殖道萎缩症状的严重程度密切相关。对于绝经后女性而言, 处于生物优势地位的乳酸杆菌在维持阴道健康方面起到更为重要的作用。给予小剂量雌激素治疗后, 乳酸

杆菌显著增加, 阴道微生物群落的生物多样性明显降低, 患者阴道群落的组成结构转化接近正常妇女水平。该研究工作揭示了萎缩性阴道炎的风险因素, 为阴道微生物组作为一个潜在的预防治疗靶点奠定了基础。

Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis  
<http://www.nature.com/articles/srep24380>

### 仁济医院核医学科研究团队 Cancer Research 发表最新成果

近日, 国际学术权威杂志 Cancer Research 在线发表附属仁济医院核医学科研究团队最新成果。该研究发现并证实在甲基化酶 PRMT5 的作用下, 脂代谢关键转录因子 SREBP1a 的第 321 位精氨酸位点可发生对称双甲基化修饰, 这种甲基化修饰参与调节肿瘤细胞的脂质合成并调控肿瘤增殖, 与肿瘤病人的不良预后密切相关。

仁济医院核医学科研究团队近年来一直围绕肿瘤代谢 PET/CT 显像的分子机制开展基础研究, 冀望以肿瘤代谢研究为突破, 应用分子影像技术手段, 结合分子生物学实验方法, 揭示了肿瘤代谢异常的关键分子机制, 为 PET/CT 代谢显像指导临床肿瘤个体化治疗提供科学依据。

Arginine Methylation of SREBP1a via PRMT5 Promotes De Novo Lipogenesis and Tumor Growth  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/5/1260.full.pdf+html>

## 新药研发

### FDA 授予礼来单抗 olaratumab 治疗晚期软组织肉瘤优先审查资格

FDA 近日授予礼来单抗药物 olaratumab 治疗晚期软组织肉瘤 (STS) 的生物制品许可申请 (BLA) 优先审查资格。Olaratumab 是一种人血小板衍生生长因子受体 $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ ) 拮抗剂, 联合阿霉素 (doxorubicin) 用于不适合放疗或手术根治的晚期软组织肉瘤患者的潜在治疗。此前, FDA 已授予 olaratumab 治疗晚期软组织肉瘤的突破性药物资格、快车道地位、孤儿药地位。

### FDA 批准 Akovaz 作为解决手术低压的升压剂

5月2日, Flamel Technologies 宣布 FDA 批准公司的 Akovaz (ephedrine sulfate) 的 NDA 申请, 作为肠外营养的升压剂来解决外科手术的低压问题。这是第一个获得批准的硫酸麻黄碱, Flamel 有望以 50 mg/mL 的强度在今年第三季度面世。

### Kite 制药 CAR-T 疗法斩获 6 项孤儿药资格认定

Kite 制药 5月2日宣布, FDA 已授予 KTE-C19 用于治疗原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、和慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的这 5 种疾病的孤儿药资格。

KTE-C19 已获得欧盟对上述 5 种罕见病的孤儿药资格认定。此外, FDA 和欧盟之前均已授予 KTE-C19 治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的孤儿药资格。

### FDA 授予安进 BiTE 免疫疗法 Blincyto 治疗儿科 ALL 的优先审查资格

美国生物技术巨头安进 (Amgen) BiTE 免疫疗法 Blincyto (blinatumomab) 近日在美国监管方面传来喜讯, FDA 已受理 Blincyto 的补充生物制品许可 (sBLA), 同时授予优先审查资格, 处方药用户收费法 (PDUFA) 目标日期为 2016 年 9 月 1 日。此次 sBLA, 寻求批准 Blincyto 用于儿童和青少年费城染色体阴性 (Ph-) 复发性或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患者的治疗。

Blincyto (blinatumomab) 是全球首个 BiTE 免疫疗法, 基于安进最先进的双特异性 T 细胞衔接系统 (BiTE) 开发, 这是一种双特异性抗体, 能够通过将肿瘤细胞上的 CD19 蛋白呈递给 T 细胞特异表达的 CD3 蛋白, 进而激活免疫系统识别并杀灭肿瘤细胞。