

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第26期
(总第59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: 蛋白NFS1让肺癌细胞免受铁凋亡..... 2

Nat Med: 有望开发出治疗罕见恶性T细胞淋巴瘤的新型疗法 3

Cell Rep: 开发出有效预防肝癌发生的新型策略..... 3

Cancer Cell: 阐明诱发膀胱癌的“基因特性” 4

Nat Chem Biol: 开发出无需免疫细胞的癌症免疫疗法..... 5

Nature: 揭示不同肌纤维在组织再生中起着的不同作用 5

Nature: 肠道菌群分泌分子可调节肠道与免疫系统健康 6

eLife: 科学家有望开发出治疗焦虑和成瘾症的新型疗法 7

药物研发

近20年来首个血友病新药获批 8

FDA批准全球首个二合一HIV维持疗法Juluca 8

FDA批准阿斯利康哮喘药物Fasenra上市 8

首款肾细胞癌高危害复发人群辅助治疗药物获批..... 8

(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 : 蛋白 NFS1 让肺癌细

胞免受铁凋亡

美国纽约大学医学院等研究机构的研究人员发现阻断一种蛋白可释放出氧气来破坏肺癌细胞和乳腺癌细胞中的铁依赖性蛋白,从而延缓它们的生长并让它们更容易被杀死。

这项新的研究证实肺腺癌细胞通过产生更多的蛋白 NFS1 而在这种氧气威胁中存活下来。这种蛋白从半胱氨酸中收集更多的硫元素用于产生铁硫簇。这些研究人员还发现已扩散到肺部的乳腺癌细胞一进入这种高氧环境中就促进 NFS1 产生,而当它们在乳腺中时则不会如此。该研究的研究数据支持一种观点: NFS1 为癌细胞抵抗氧气提供一种关键性的保护作用,研究人员希望找到去除这种保护作用的方法。

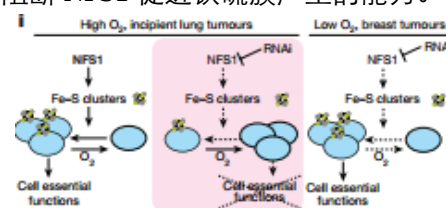
在一种遗传方法中,这些研究人员利用短发夹 RNA 逐个地关闭 2752 个与细胞代谢相关的基因。他们发现许多在高氧水平中存活下来所必需的基因在低氧条件下并不那么重要。

引人注目的是, NFS1 基因是在肺部中存在的高水平氧气下存活下来最为必需的,但对皮肤下的低氧气环境而言,则并非如此。当这些研究人员将含有或缺乏 NFS1 的癌细胞注射到小鼠的皮肤下(一种低氧环境)时,它们都同样地生长良好。但是这些癌细胞并不能在肺部中形成肿瘤。与小鼠中的这些发现相一致的是,对人类数据集的分析表明人

肺腺癌细胞中的 NFS1 水平要高于附近的正常的肺部组织。

研究人员认为,从两种角度而言, NFS1 可能对肺癌细胞的存活是至关重要的。他们发现如果 NFS1 的活性不足以跟上氧气介导的铁硫簇破坏,那么癌细胞会耗尽产生重要的蛋白所需的这些关键性构成元件(即铁硫簇),因而停止增殖。或者,铁硫簇的数量可能用作检测铁水平的传感器。当这些铁硫簇的水平过低时,细胞“认为”它们缺乏铁,因而就从储存它的分子中释放出更多的铁。在对体外培养的癌细胞的研究中,这些研究人员发现这种“游离”铁的堆积会导致活性氧(ROS)产生,而 ROS 会破坏细胞膜,并导致一种被称作铁凋亡(ferroptosis)的细胞死亡。他们指出在未来还需在活动物体内开展进一步的研究来证实这一点。

该研究提出人们在未来能够将对抗氧化剂让癌细胞免受 ROS 破坏的能力加以破坏的抗癌疗法与阻断 NFS1 的药物组合使用,从而促进通过铁介导的毒性导致的癌细胞死亡,即便肿瘤处于低氧条件下,也是如此。当前,这些研究人员正在筛选实验性化合物来阻断 NFS1 促进铁硫簇产生的能力。



Samantha W. Alvarez, Vladislav O. Sviderskiy, Erdem M. Terzi et al. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. Nature, Published online:22 November 2017, doi:10.1038/nature24637
<https://www.nature.com/articles/nature24637.pdf>

Nat Med :有望开发出治疗罕见

恶性 T 细胞淋巴瘤的新型疗法

英国伦敦大学学院和卡迪夫大学研究人员发现了一种特殊方法或能靶向作用引发 T 细胞淋巴瘤的异常 T 细胞,新方法能在不破坏健康 T 细胞的情况下靶向作用癌症。

T 细胞能够利用 T 细胞受体分子来识别并且移除病菌,而这种受体是利用 T 细胞受体基因两个拷贝中的一个随机表达产生的,即 C1 或 C2,因此机体用来抵御病毒和其它病菌的 T 细胞实际上是一种接近相等的细胞混合物(利用 C1 或 C2 基因),当 T 细胞开始癌变时,所有的癌症都会通过单一细胞产生,因此所有的癌细胞要么属于 C1 型要么属于 C2 型。

随后研究人员基于 T 细胞是否利用 C1 或 C2 开发出了一种新方法消除 T 细胞,他们发现,靶向作用 C1 T 细胞就能杀灭 C1 癌细胞,同时还会使得所有正常的 C2 细胞不被损伤,从而就能够实现在杀灭癌细胞的同时还会有效应对来自外部的感染。研究者认为,如果机体中没有 T 细胞保护来抵御外来感染,我们可能不会活过一周时间,而仅有一种类型 T 细胞且数量极少所带来的摧毁性效应在 HIV/AIDS 患者机体中就表现地非常明显了。

本文中研究人员所开发的新型创新性技术就能够有效移除所有癌细胞,同时还不会对另外一半 T 细胞产生任何损伤,由于 T 细胞能够选择性地随机利用 C1 或 C2 基因,因此剩余的一半 T 细胞就能为机体提供抵御病原体的保护免疫力。

研究者指出,本文研究为我们有效杀灭癌变的 T 细胞提供了新的思路,但更重要的是还能够保留健康的 T 细胞,这或许就为未来开发治疗 T 细胞淋巴瘤的新型疗法提供了新的思路。目前这项研究正在实验阶段,后期研究人员还将通过更为深入的研究,在该方法应用于人类临床试验前证实这种方法的安全性和有效性。

Paul M Maciocia, Patrycja A Wawrzyniecka, Brian Philip, et al. Targeting the T cell receptor β -chain constant region for immunotherapy of T cell malignancies. *Nature Medicine* (2017). DOI: 10.1038/nm.4444
<https://www.nature.com/articles/nm.4444.pdf>

Cell Rep : 开发出有效预防肝癌

发生的新型策略

加利福尼亚大学圣地亚哥医学院的研究人员通过研究开发出了一种有效预防肝癌的新型策略。

当对肝癌的病理学机制进行研究时,研究人员发现,一种常用的合成性的双链 RNA (dsRNA) 能明显增强机体先天性的抗肿瘤免疫功能,也就表明,这种双链 RNA 能够被潜在地用作疫苗来预防高风险肝癌个体的癌症发生。

研究者认为,肝脏尤其具有特殊的免疫耐受性,这就是为何目前包括免疫疗法在内的多种疗法无法对肝癌产生持续性的治疗效应的原因。最初研究人员进行了基因剔除实验来调查肝脏中不同类型的细胞如何进行交流来促进或抑制癌症的发生,发现 dsRNA 能够通过调节机体自身的先天性免疫系统来抑制肝癌的发生。

该研究描述了在小鼠模型癌前期阶段,

将 dsRNA 聚胞苷酸 (pIC) 注射到小鼠体腔后其如何抑制小鼠原发性肝癌的发生。通过重编程巨噬细胞以及激活自然杀伤细胞和树突细胞,就能够直接有效杀灭肿瘤细胞或增强自身的适应性免疫反应,从而抑制肿瘤发生。

研究人员利用化学致癌物或脂肪肝来诱导产生肿瘤小鼠模型,随后在不同阶段给小鼠注射 pIC。在小鼠机体肿瘤形成之前,接受 dsRNA 注射的所有小鼠模型均能成功抑制住肿瘤;当每个月都进行 pIC 注射时小鼠体内的肿瘤数量和尺寸就会发生明显下降,三个月后这种效应仍然存在而且非常明显,在 5 个月时,当肿瘤重新开始形成时,当研究者将肿瘤数量和尺寸同对照组进行对比时,pIC 所产生的抑制作用就非常小了。

研究者指出,后期将重点研究 pIC 的剂量和作用时间,此外,未来还将评估利用 pIC 结合其它药物制剂是否能够在肿瘤重新开始出现时有效阻断其生长。

Jin Lee, Rui Liao, Gaowei Wang, et al. Preventive Inhibition of Liver Tumorigenesis by Systemic Activation of Innate Immune Functions. *Cell Reports* (2017). DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.064
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S211124717315127>

Cancer Cell 阐明诱发膀胱癌的

“基因特性”

英国利兹大学的研究人员发现了常见类型膀胱癌的“基因特性”,或为后期开发新型膀胱癌个性化靶向性疗法提供新思路。

研究者主要对非侵袭性的膀胱癌肿瘤进行了研究,鉴别出了单一肿瘤的特殊分子特性,;研究者发现,肿瘤中存在的很多遗传

突变都会感染肿瘤抑制基因发挥作用,而在正常情况下肿瘤抑制基因会抑制癌症的发生。诱发肿瘤产生的遗传缺陷并不会遗传,但却会在机体一生中积累,而且主要是通过大量暴露于一些环境因子所产生,包括吸烟等。

这项研究或能帮助我们改变常规治疗膀胱癌的思路,个体化癌症疗法或许就是未来膀胱癌的一种治疗选择;如果我们能清楚理解肿瘤中具体的遗传组成,那么就能开发出特殊的疗法来成功治愈膀胱癌患者;通过根据患者需求来制定特殊的疗法,我们就能够完全避免对患者进行不必要的治疗,这样就大大降低了对患者生活质量的影响。

研究者发现,女性群体或许更容易在特殊的肿瘤抑制基因上发生缺陷,来自男性群体的样本中出现缺陷的概率为 42%(23/55),而来自女性的样本中出现基因缺陷的概率则为大约 75% (20/27)。后期还需要进行更为深入的研究来观察为何女性机体容易发生这种遗传缺陷,从而来阐明是否女性群体更容易暴露于一些特殊的致癌因子中,或揭示男性和女性膀胱组织生物学特性的差异。

这项研究中研究人员首次研究了早期膀胱癌发生的遗传特性,尽管目前很多研究都重点对恶性膀胱癌进行了深度研究,但很多泌尿外科手术都涉及到对非侵袭性膀胱癌患者的治疗和监测,因此对早期膀胱癌发生机制的研究对于有效改善患者的治疗效果和预后也至关重要。

Carolyn D. Hurst, Olivia Alder, Fiona M. Platt, et al. Genomic Subtypes of Non-invasive Bladder Cancer with Distinct Metabolic Profile and Female Gender Bias in KDM6A Mutation Frequency. *Cancer Cell* (2017). DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.005

Nat Chem Biol : 开发出无需免

疫细胞的癌症免疫疗法

瑞士苏黎世联邦理工学院的研究人员设计出一经接触就能够杀死癌细胞的非免疫细胞 (nonimmune cell)。证实能够将一种惰性的非免疫细胞转化为一种接触依赖性的乳腺癌细胞杀手。

典型的免疫疗法是通过利用免疫系统的力量发挥作用的。为了利用非免疫细胞设计出一种类似的疗法, 研究团队在 HEK-293T 细胞——一种常见的源自人胚胎肾细胞的细胞系——和人间充质干细胞中构建一种检测癌症的传感器, 从而将它们转化为一种“合成 T 细胞 (synthetic T cell)”。这种传感器分为两部分: 一部分像天线那样从细胞上延伸出来, 可抑制一种内源性的信号通路, 另一部分由两种受体组成, 其中当这两种受体检测另一个细胞表面上的特定蛋白时, 它们能够激活这种相同的信号通路。当这些受体与呈递着它们识别的抗原的癌细胞接触时, 这种相互作用将所有的天线转移回到这种合成 T 细胞中, 因此没有天线处于这种合成 T 细胞和靶细胞之间的接触界面中。

这种转移引发一系列级联反应 (一些反应是内源性的, 一些反应是研究人员内置在这种合成 T 细胞中的), 从而导致一种活化药物的酶释放。这种酶随后被运输到附近的细胞中, 并将一种前体药物转化为它的活性形式, 从而杀死这些细胞。

该研究在设计和编程人细胞行为方面是前沿, 它扩大了我们改造细胞的工具包。

这项研究中的所有工作都是在实验室中开展的, 下一步是将这种方法转移到啮齿类动物模型中, 如果也取得成功, 那么就会开展临床前试验和临床试验。将靶向一种特定疾病的组分进行灵活地组装是这种方法的一大优势。

Kojima R, Scheller L, Fussenegger M. Nonimmune cells equipped with T-cell-receptor-like signaling for cancer cell ablation. *Nature Chemical Biology*, Published online:13 November 2017, doi:10.1038/nchembio.2498

Nature : 揭示不同肌纤维在组织

再生中起着的不同作用

美国麻省理工学院研究人员阐明了不同的肌肉细胞类型在协调组织再生过程中所起的重要作用。他们揭示出在一种扁形虫中, 一种肌纤维类型是触发启动组织再生程序的基因活性所必需的。值得注意的是, 在缺乏这种肌纤维类型的情况下, 再生无法进行。另一种肌纤维类型也是为再生的组织提供正确的再生模式 (比如形成一个头而不是两个) 所必需的。

在真涡虫中, 存在着几种肌肉细胞类型。为了评估这些不同的肌肉细胞类型在再生中的作用, 研究人员需要一种选择性地移除它们的方法。myoD 是一种在纵向肌纤维中特异性发现的基因, 当受到抑制时, 这些纵向肌纤维不会形成。类似地, nkx1-1 基因是圆形肌纤维的生物标志物, 当它的功能下降时, 这些圆形肌纤维不会产生。利用这两种基因, 他们能够测试清除这些不同的肌肉细胞类型对再生的影响。

令人吃惊的是, 当纵向肌纤维被移除时,

这些结果是显著的：这种扁形虫能够正常地生活，但是当遭受损伤时，它们不能够再生缺失的部分。这是一种令人吃惊的结果——它告诉我们这些纵向肌纤维从一开始就是协调这种再生程序所必需的。

当这些研究人员更加深入地研究这一发现时，他们了解到当这些纵向肌纤维缺失时，两种至关重要的基因的功能受到破坏。这两种被称作 *notum* 和 *follistatin* 的基因以它们在再生中的作用而为人所知，在组织遭受损伤后，它们分别控制着真涡虫的头部和尾部再生和持续的细胞增殖。

除了这些纵向肌纤维的重要作用之外，这些研究人员也揭示出圆形肌纤维发挥着的一种关键作用。当这些圆形肌纤维缺失时，真涡虫能够再生缺失的身份部分，但是这种再生模式是异常的，比如再生出两个头部而不是一个。

这些结果强调了肌肉在指导这种组织再生程序中发挥着一种重要的之前未被认识到的作用。这些研究人员将继续研究不同的肌肉类型在真涡虫再生中所起的作用，而且也探究了具有再生能力的其他动物是否具有一种类似的肌肉定位程序来提供位置信息。

M. Lucila Scimone, Lauren E. Cote & Peter W. Reddien. Orthogonal muscle fibres have different instructive roles in planarian regeneration. *Nature*, Published online:22 November 2017, doi:10.1038/nature24660
<https://www.nature.com/articles/nature24660.pdf>

Nature :肠道菌群分泌分子可调

节肠道与免疫系统健康

美国斯坦福大学的研究者们发现肠道中存在的生孢梭菌能够改变血液中一种分子的浓度，进而影响患者的健康水平。

研究者们利用小鼠模型证实了肠道细菌是如何通过生物合成的途径影响机体的生理变化，通过阻断生孢梭菌降解色氨酸的功能，发现小鼠血液中一种特定的分子的水平受到了影响。进一步发现小鼠的免疫系统以及肠道的稳态发生了显著变化。此前研究发现一些细菌，包括产胞梭菌在内，能够降解色氨酸，进而产生吲哚丙酸 (IPA)，而 IPA 能够调节肠道壁的完整性，阻止其它分子的渗入。

在这项最新的研究中，作者发现产胞梭菌能够降解色氨酸产生 IPA。他们总共鉴定出了 12 种出现在这一过程中的分子，其中 9 种在血液中有积累，而其中仅仅有三种是由细菌分泌的。进一步发现了产胞梭菌进行色氨酸代谢活动的必须基因 *fldC*。

之后，作者给无菌小鼠接种野生型或 IPA 缺陷突变体的产胞梭菌。结果显示，野生型细菌定植能够导致小鼠血液中 IPA 的浓度上升到 80uM，而突变体细菌定植则检测不到任何细菌。最后，作者发现 IPA 浓度的下降会导致免疫细胞数量的上升，包括中性粒细胞、单核细胞、记忆 T 细胞等等。此外作者发现突变体细菌定植会导致小鼠产生肠道炎症反应。

Bonora M, Wieckowski MR, Chinopoulos C, et al. Molecular mechanisms of cell death: central implication of ATP synthase in mitochondrial permeability transition. *Oncogene*. 2015 Mar 19;34(12):1608. doi: 10.1038/onc.2014.462.
<https://www.nature.com/articles/onc2014462.pdf>

eLife :科学家有望开发出治疗焦

虑和成瘾症的新型疗法

俄勒冈健康与科学大学医学院的研究人员深入阐明了机体大脑如何处理奖励和惩罚的机制, 或为后期开发治疗多种疾病的新型疗法提供新的思路。

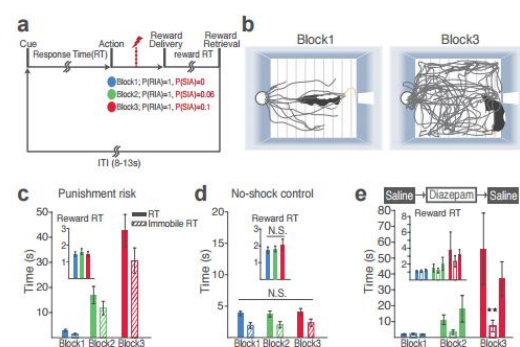
研究者在啮齿类动物模型大脑中发现了一种特殊的神经网络或许和其患病风险之间存在密切关联, 发现了多巴胺神经元水平的激增和额叶前皮质区域的活性之间协调水平上的显著差异, 额叶前皮质区域是大脑中调节复杂认知功能的关键区域; 当机体不存在惩罚风险时, 额叶前皮质区域活性和多巴胺神经元水平之间就会出现一种密切的协调适应性。研究者指出, 在真实的世界中, 这几乎就是不可能发生的, 我们所做的大部分事情都会涉及到风险。

当研究人员在 10% 的时间内给予机体小型冲击时, 他们测定了整个事件模块中机体的大脑活性, 与无惩罚情况形成鲜明对比, 发现当机体面对小型的惩罚风险时, 额叶前皮质和多巴胺神经元的水平就会出现互相协调的情况, 这或许是一件好事情, 因为其意味着大脑在正常情况下会编码一种根深蒂固的风险评估机制。而机体在风险评估的正常功能和有害行为之间也会出现一种很好的平衡机制。

这项研究或为进一步研究行为或药物治疗指明了方向, 未来研究者有望开发出新型疗法来有效治疗焦虑症及应对大脑自身所编码的冲动行为; 同时该研究还为研究者

提供了一种新方向, 利用功能性磁共振成像技术来对给予风险回报任务的人群进行研究, 比如赌博人群等。最后研究人员总结道, 对机体惩罚风险和其偶然性在行动和后果上的适当编码(解析)或许是未来科学家们研究机体的适应性行为及生存的基础。

Junchol Park, Bitra Moghaddam. Risk of punishment influences discrete and coordinated encoding of reward-guided actions by prefrontal cortex and VTA neurons. *eLife* (2017). DOI: 10.7554/eLife.30056



<https://elifesciences.org/articles/30056>

药物研发

近 20 年来首个血友病新药获批

近日，基因泰克宣布，FDA 批准 Hemlibra (emicizumab-kxwh) 作为常规预防、防止或减少 A 型血友病成人和儿童患者的出血事件。Hemlibra 在两项针对这类患者的关键临床试验中，显著减少成人和儿童患者的出血，最终促成 FDA 批准该药物上市。

Hemlibra 是特异性靶向因子 IXa 和因子 X 的抗体药物，可以将激活天然凝血级联所需的因子 IXa 和因子 X 聚集在一起，恢复 A 型血友病患者的凝血反应。Hemlibra 是一种预防性治疗药物，可通过每周一次的皮下注射来进行。Hemlibra 有望为因子 VIII 抑制的 A 型血友病患者提供新的治疗选择。

FDA 批准全球首个二合一 HIV

维持疗法 Juluca

由葛兰素史克 (GSK)、辉瑞 (Pfizer)、盐野义 (Shionogi) 共同持股的 HIV/AIDS 药物研发公司 ViiV Healthcare 近日宣布，FDA 已批准二合一 HIV 复方新药 Juluca (dolutegravir/rilpivirine)，作为一种维持治疗药物，用于已实现病毒抑制的 HIV-1 成人感染者的长期治疗。此次批准，使 Juluca 成为全球首个也是唯一一个二合一单片完整治疗方案。值得一提的是，在今年 6 月向 FDA 提交新药申请 (NDA) 时，ViiV 还提交了一张以 1.3 亿美元收购得来的优先审评券，目的是将常规的 10 个月审查周期缩短

至 6 个月。

Juluca 是一种二合一复方单片，其中：

(1) dolutegravir 是一种 HIV 整合酶链转移抑制剂 (INSTI)，已获美国和欧盟批准，该药适用于联合其他抗逆转录病毒药物，用于经治或初治 HIV-1 成人感染者以及体重至少 30 公斤的儿科感染者的治疗；(2) rilpivirine 是一种非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI)，通过阻断 HIV 基因组复制来发挥作用，该药适用于联合其他抗逆转录病毒药物，用于初治 HIV-1 成人感染者的治疗。

FDA 批准阿斯利康哮喘药物

Fasenra 上市

近日，阿斯利康宣布 FDA 批准用于 12 岁及以上具有嗜酸性表型的重度哮喘患者的附加维持治疗药物 Fasenra (benralizumab) 上市。Fasenra 是一款单克隆抗体，可以募集自然杀伤细胞直接、快速地诱导嗜酸性粒细胞耗竭，为治疗带来希望。

首款肾细胞癌高危害复发人群辅

助治疗药物获批

FDA 近日批准辉瑞 Sutent (舒尼替尼) 用于接受肾切除术的肾细胞癌 (RCC) 高危复发人群的术后辅助治疗，即防止术后复发。舒尼替尼是第一款获批用于高风险 RCC 患者辅助治疗的药物。此次获批是基于一项名为 S-TRAC 的临床试验。该项试验中，舒尼替尼治疗组 RCC 复发高危患者的无病生存期较安慰剂治疗组显著延长。