

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2018

第23期

(总第86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

|                                          |   |
|------------------------------------------|---|
| JCI Insight: 发现监测肺癌患者对化疗反应的新方法.....      | 2 |
| Immunity: 揭示免疫细胞促进肿瘤进展的分子机制 .....        | 2 |
| Nature: 揭示细胞通过葡萄糖代谢触发排毒机制 .....          | 3 |
| Nat Commun: 利用癌细胞中的特殊分子通路开发新型抗癌疗法.....   | 3 |
| Cancer Res: 发现特殊酶类或能作为新型乳腺癌疗法的关键靶点 ..... | 4 |
| Cell: 利用新型基因条形码技术鉴别关键的癌症免疫基因.....        | 4 |
| JAMA Network: 慢性炎症或与阿尔兹海默病发病风险直接相关 ..... | 5 |
| NEJM: 联合使用免疫疗法和化疗显著延长三阴性乳腺癌患者的寿命 .....   | 5 |

### 药物研发

|                                                        |   |
|--------------------------------------------------------|---|
| Alecensa 一线治疗 ALK 阳性肺癌显著降低疾病进展风险并已获中国批准 .....          | 6 |
| FDA 批准 4 价流感疫苗 Afluria 用于 6 个月及以上群体.....               | 6 |
| Tafinlar+Mekinist 治疗 BRAF V600 突变 3 期黑色素瘤显著降低复发风险..... | 6 |
| 赛诺菲全球首个登革热疫苗 Dengvaxia 年底将获批.....                      | 6 |

### 临床指南

|                                            |   |
|--------------------------------------------|---|
| NCCN 临床实践指南: 睾丸癌 (2019.V1) .....           | 7 |
| 2018 EACVI 立场声明: 手持超声设备的应用 (更新) .....      | 7 |
| 2018 ACOG 委员会意见: 围产期抑郁筛查 (No.757) -更新..... | 7 |

### ( 周刊 , 内部参考 )

责任编辑 : 上海交通大学医学院图书馆

本期编辑 : 章馨曼 审核 : 丁文婧

## 前沿进展

### JCI Insight : 发现监测肺癌患者

#### 对化疗反应的新方法

日本大阪大学的研究者开发出了一种简单的方法来检测纳武单抗对机体的效应, 该法或能帮助测定患者在接受疗法后数周内纳武单抗与 T 细胞的 PD-1 蛋白结合的分子机制。

研究人员对肺癌患者的肺液和血液样本进行分析, 测定了与 T 细胞结合的纳武单抗的水平, 同时分离了仅与纳武单抗结合的 T 细胞, 结果发现, 纳武单抗对 T 细胞的效应通常会在患者服药后持续相当长一段时间。研究结果证实, T 细胞的结合水平或许并不能指示药物的功能效应。

另外, 通过对两组参与者进行研究, 研究人员阐明了测定 T 细胞结合程度和增殖速度的重要性, 当第一组参与者机体的 T 细胞增殖水平较低时, 其疗法并没有产生反应, 而在第二组参与者中, 当其机体 T 细胞增殖水平升高时, 其机体并没有提示肿瘤生长。该研究开发的将监测纳武单抗结合及 T 细胞增殖状态进行组合的策略或许能够帮助更好地确定药物的治疗效果, 这种新方法优于当前仅监测纳武单抗在血液中水平的策略。

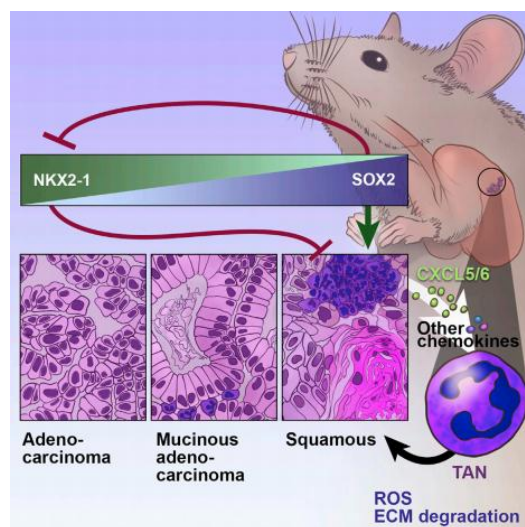
Osa A, Uenami T, Koyama S, et al. Clinical implications of monitoring nivolumab immunokinetics in non-small cell lung cancer patients. JCI Insight. 2018 Oct 4;3(19). pii: 59125. doi: 10.1172/jci.insight.59125. [Epub ahead of print] <https://insight.jci.org/articles/view/59125/pdf>.

### Immunity : 揭示免疫细胞促进肿

#### 瘤进展的分子机制

美国犹他大学亨斯迈癌症研究所的科研人员分析了不同类型肺部肿瘤周围的环境差异, 阐明了复杂的细胞生态系统如何影响肿瘤对疗法的反应。

研究者利用实验室开发的小鼠模型以及复杂的单细胞测序技术, 发现了中性粒细胞在不同类型肺癌发生过程中扮演的关键角色, 肿瘤会改变中性粒细胞的行为, 抑制其正常功能的发挥, 并且支持肿瘤生长。高水平中性粒细胞与肺癌患者对免疫疗法反应较差之间的关联意味着其能作为一种新型靶点, 帮助科学家们开发新型疗法来治疗那些对当前药物没有反应的肺癌患者。



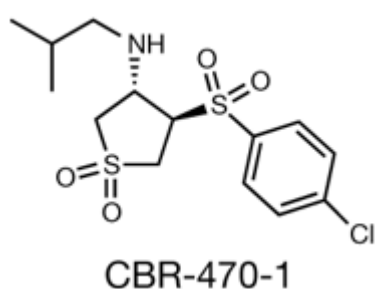
Mollaoglu G, Jones A, Wait SJ, et al. The Lineage-Defining Transcription Factors SOX2 and NKX2-1 Determine Lung Cancer Cell Fate and Shape the Tumor Immune Microenvironment. Immunity. 2018 Oct 16;49(4):764-779.e9. doi:10.1016/j.immuni.2018.09.020. <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2818%2930435-7>.

## Nature：揭示细胞通过葡萄糖代

### 谢触发排毒机制

加利福尼亚生物医学研究所的研究人员证实细胞通过葡萄糖代谢触发排毒机制来保护自己免受损伤，通过联合使用多种技术，发现细胞中的葡萄糖堆积会触发 KEAP1 发挥作用，KEAP1 监测葡萄糖代谢，并因此启动了排毒机制。

研究人员证实当 KEAP1 接触葡萄糖降解过程中产生的代谢分子---丙酮醛时，丙酮醛选择性地修饰 KEAP1，从而在它的近端半胱氨酸和精氨酸残基之间形成甲基咪唑交联物。这种翻译后修饰导致 KEAP1 蛋白发生二聚化、NRF2 聚集和 NRF2 转录程序激活，从而开始启动解毒机制。之前靶向 KEAP1 的尝试在临床试验中遇到了挑战；这种对葡萄糖代谢如何与细胞解毒途径直接关联在一起的新理解可能会提出一种新的方法来实现同样的效果。



Michael J. Bollong, Gihoon Lee, John S. Coukos, et al. A metabolite-derived protein modification integrates glycolysis with KEAP1–NRF2 signalling. *Nature*, Published Online: 15 October 2018, doi:10.1038/s41586-018-0622-0.

## Nat Commun：利用癌细胞中的

### 特殊分子通路开发新型抗癌疗法

日本北海道大学的科学家们通过对高度侵袭性乳腺癌细胞中参与线粒体运动的分子进行研究，发现了一种特殊的通路，当该通路被阻断时，线粒体就会在细胞中心聚集，并且开始过量产生，使得活性氧分子（ROS）泄露，成为不稳定的含氧分子。

研究利用荧光化合物对侵袭性乳腺癌细胞中的多种分子进行标记，随后追踪线粒体的运动方式及 ROS 的产生，紧接着阻断参与癌细胞侵袭性发生的关键分子的功能。研究发现一种特殊的分子通路或能促进细胞中名为 Arf6-AMP1-PRKD2 的整联蛋白的再利用，同时还能促进线粒体的定位，整联蛋白的积累能够导致细胞膜中粘附复合体的形成，最终诱导线粒体转移到细胞周围，干扰上述分子通路则会促进细胞中心的线粒体发生聚集，降低癌细胞的侵袭性。研究人员通过对线粒体分布的直接修饰发现，线粒体自身的聚集或许会导致过量 ROS 的产生，从而导致癌细胞死亡。该发现有望帮助研究人员开发出新型策略来改善活性氧介导的癌症疗法的治疗效果。

Yasuhito Onodera, Jin-Min Nam, Mei Horikawa, et al. Arf6-driven cell invasion is intrinsically linked to TRAK1-mediated mitochondrial anterograde trafficking to avoid oxidative catastrophe. *Nature Communications*, 2018; 9 (1). doi: 10.1038/s41467-018-05087-7.



## Cancer Res : 发现特殊酶类或能

### 作为新型乳腺癌疗法的关键靶点

美国弗吉尼亚联邦大学的科学家发现乳汁生产过程中的一种特殊蛋白或能刺激乳腺癌生长和扩散。研究发现名为亲环蛋白 A (CypA) 的酶类能调节 Jak2/Stat5 遗传通路。通过剔除 ER 阳性和 ER 隐性乳腺癌小鼠模型机体中的 CypA 酶类, 研究人员就能有效抑制 Stat5 通路的激活, 这种抑制作用与乳腺肿瘤的潜伏期增加有关, 也就意味着其能够减缓或完全抑制乳腺癌细胞的生长。深入分析 PRLr 信号相关的遗传途径后, 研究发现 CypA 或许是激活这些通路激活的主要参与者。

进一步动物实验发现其它功能缺失的小鼠模型在 PRL-PRLr-Jak2-Stat5 信号通路上或许存在许多相似之处, 然而将缺少 CypA 的小鼠模型从其它基因缺失模型中有效区分出来是小鼠依然能够成功分泌乳汁并哺育后代的能力。

CypA 或许能作为一种特殊的靶点来帮助开发治疗乳腺癌的新型干预措施, 由于 FDA 批准的药物能用来抑制 CypA 的活性, 因此本文研究结果或许能迅速转化成为对乳腺癌患者的治疗。

Volker SE, Hedrick SE, Feeney YB, et al. Cyclophilin A Function in Mammary Epithelium Impacts Jak2/Stat5 Signaling, Morphogenesis, Differentiation, and Tumorigenesis in the Mammary Gland. *Cancer Res*. 2018 Jul 15;78(14):3877-3887. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2892. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/14/3877.full-text.pdf>

## Cell : 利用新型基因条形码技术

### 鉴别关键的癌症免疫基因

美国纽约西奈山医学院的科学家们研究开发了一种能同时分析成百上千个基因功能的新型技术, 该技术的分辨率能达到单细胞水平。这种新工具能够利用名为表位的合成蛋白来贴上条形码并且追踪不同的 CRISPRs, 这种蛋白质条形码被称为优先代码 (pro-code), 其能够使得数百个 CRISPRs 一起来敲除大量基因。

研究人员利用优先代码技术搜寻了免疫系统保护机体抵御癌症所需要的基因, 随后他们利用 CRISPRs 来靶向剔除推测的免疫调节基因, 并将其与优先代码配对, 随后将这种优先代码文库引入到乳腺癌细胞中, 这些肿瘤就会受到识别癌细胞的杀伤性 T 细胞的攻击和挑战, 很多癌细胞就会被 T 细胞快速消灭, 但有些癌细胞却会产生一定的耐受性。

此外, 研究人员还鉴别出了免疫检查点 PD-L1 的一种负向调节子, PD-L1 是临床上癌症免疫疗法的主要作用靶点。这种“优先代码”技术或许能够加速后基因组时代的研究, 即对人类基因组进行注释, 相关研究结果也能够帮助发现致病基因, 从而促进研究人员开发新型靶向性疗法。

Wroblewska A, Dhainaut M, Ben-Zvi B, et al. Protein Barcodes Enable High-Dimensional Single-Cell CRISPR Screens. *Protein Barcodes Enable High-Dimensional Single-Cell CRISPR Screens. Cell*. 2018 Oct 16. pii: S0092-8674(18)31234-0. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.022. [Epub ahead of print] <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2818%2931234-0>.

## JAMA Network : 慢性炎症或与

### 阿尔兹海默病发病风险直接相关

美国波士顿大学医学院的研究者发现,与慢性炎症相关的 ApoE4 可能会显著增加个体患阿尔兹海默病的风险。通过连续测定机体的 C-反应蛋白就能够反映出个体机体的炎症状况,寻找介导 ApoE4 基因增加阿尔兹海默病风险的关键因素对于后期开发干预或预防阿尔兹海默病风险的策略非常重要。

利用来自弗雷明汉心脏研究计划 (Framingham Heart Study, 超过 3000 名人类受试者) 中的数据, 研究人员对携带 ApoE4 基因的患者、通过连续 C 反应蛋白检测证实的低度炎症患者和非炎症患者进行了相关研究, 结果发现, 相比未患炎症的 ApoE4 携带者而言, 慢性低度炎症的 ApoE4 携带者或许与阿尔兹海默病以及早期痴呆症发病存在强相关性。

研究指出如果机体未出现慢性低度炎症的话, ApoE4 携带者和非携带者在患阿尔兹海默病的风险上或许并不存在差异, 而且利用抗炎疗法或许就能有效预防和治疗阿尔兹海默病。

Qiushan Tao, Ting Fang Alvin Ang, Charles DeCarli, et al. Association of Chronic Low-grade Inflammation With Risk of Alzheimer Disease in ApoE4 Carriers. JAMA Network Open. 2018;1(6):e183597. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3597. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2707427>.

## NEJM : 联合使用免疫疗法和化

### 疗显著延长三阴性乳腺癌患者的

#### 寿命

英国伦敦玛丽王后大学等机构的研究人员在一项免疫治疗临床试验中首次证实了使用免疫疗法和化学疗法能够对三阴性乳腺癌患者的免疫系统加以调整, 使它能够攻击这种癌症, 从而延长患者寿命长达 10 个月。

这项临床研究还表明这种联合治疗将死亡或癌症进展的风险降低高达 40%。这种新的治疗方法将标准的每周服用的化疗药物白蛋白结合紫杉醇 (Nab-Paclitaxel) 和每两周服用一次的免疫治疗药物阿特朱单抗 (atezolizumab, 商品名为 Tecentriq) 组合使用。这种组合疗法的作用机制是白蛋白结合紫杉醇让癌症表面变得“粗糙化 (roughening up)”, 这使得阿特朱单抗能够让免疫系统更好地将这种癌症识别为外来物并加以对抗。

根据这项临床试验的结果, 这种新的治疗方法当前正在英国卫生当局接受审查, 而且这些研究人员希望在不久的将来这种治疗方法能够在英国国家医疗服务体系 (NHS) 中使用。

Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. New England Journal of Medicine, Published Online: 20 October 2018. doi:10.1056/NEJMoa1809615. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1809615>.

## 药物研发

### Alecensa 一线治疗 ALK 阳性肺

### 癌显著降低疾病进展风险并已获

### 中国批准

瑞士罗氏近日公布了靶向抗癌药 Alecensa (alectinib, 艾乐替尼) 治疗亚洲肺癌患者的 III 期临床研究 ALESIA (NCT02838420) 的详细数据。这些数据支持了 Alecensa 作为标准护理药物, 一线治疗横跨多个群体中的新诊晚期间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性晚期或转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者。迄今为止, Alecensa 已获全球 65 个国家的快速监管批准, 包括中国。

### FDA 批准 4 价流感疫苗 Afluria

### 用于 6 个月及以上群体

美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准其 4 价流感疫苗 Afluria® Quadrivalent 扩大适用人群, 用于 6 个月及以上群体, 预防由 2 种甲型流感病毒和 2 种乙型流感病毒引起的流感疾病。在美国, 该疫苗于 2016 年 8 月首次获批, 用于 18 岁及以上成人。Afluria® Quadrivalent 可用于 2018-2019 流感季, 该疫苗以预充式注射器和多剂量小瓶装的形式提供。

### Tafinlar+Mekinist 治疗

### BRAF V600 突变 3 期黑色素瘤显

### 著降低复发风险

瑞士诺华近日公布了靶向组合疗法 Tafinlar+Mekinist 治疗黑色素瘤 III 期临床研究 COMBI-AD 的更新数据。在美国方面, 该组合疗法于今年 4 月底获 FDA 批准, 成为 BRAF V600E/K 突变阳性黑色素瘤术后治疗表现出显著临床受益的首个口服靶向组合疗法。

Tafinlar 和 Mekinist 分别靶向 RAS/RAF/MEK/ERK 信号级联通路中的丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 BRAF 和 MEK1/2, 该信号通路的异常激活被认为在 NSCLC、黑色素瘤及其他类型癌症的发病中发挥了重要作用。

### 赛诺菲全球首个登革热疫苗

### Dengvaxia 年底将获批

法国赛诺菲 (Sanofi) 近日宣布, 欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 已发布积极意见, 推荐批准该公司研发的登革热疫苗 Dengvaxia, 用于预防登革热。具体而言, CHMP 推荐批准 Dengvaxia 用于 9-45 岁儿童、青少年和成人, 预防由所有 4 种血清型登革热病毒所引起的登革热疾病。

# 临床指南

## NCCN 临床实践指南：睾丸癌

( 2019.V1 )

2018 年 10 月，美国国家综合癌症网络 (NCCN) 发布了睾丸癌指南 2019 年第 1 版，指南主要内容涉及：指南更新摘要；检查，初级治疗和病理诊断；单纯精原细胞癌诊断后检查和临床分期；非精原细胞癌诊断后检查和临床分期；复发和二线治疗；精原细胞癌的随访；非精原细胞癌的随访；单纯睾丸精原细胞癌放射治疗原则；进展期疾病风险分层；生殖细胞肿瘤初始化疗方案；转移性生殖细胞瘤二线化疗方案；转移性生殖细胞瘤后续性化疗方案；生殖细胞肿瘤手术治疗原则。

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)

## 2018 EACVI 立场声明：手持超声设备的应用（更新）

2018 年 10 月，欧洲协会心血管影像协会 (EACVI) 发布了手持超声设备的应用的立场声明。随着超声心动图技术的不断进展，手持式超声设备已经逐步发展。本文主要针对手持式超声设备的应用提供指导建议，包括适应证，操作，数据管理存储等。

de Ridder L, Assa A, Bronsky J, et al. Use of Biosimilars in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Aug 30.  
doi: 10.1097/MPG.0000000000002141.

## 2018 ACOG 委员会意见：围产期

### 抑郁筛查 ( No.757 ) -更新

2018 年 10 月，美国妇产科医师学会 (ACOG) 临时更新发布了围产期抑郁筛查意见，围产期抑郁可导致妊娠期间或产后 1 年内轻中度抑郁发作，本文主要针对围产期抑郁的筛查提供指导建议，ACOG 建议妇产科医生或其他产科护理人员在患者围产期需应用标准的检验工具进行焦虑和抑郁正常的筛查。

ACOG Committee

Opinion No. 752: Prenatal and Perinatal Human

Immunodeficiency Virus Testing. Obstet Gynecol.

2018 Sep;132(3):e138-e142.

doi: 10.1097/AOG.0000000000002825.