

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第25期
(总第58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: 发现关键酶类的错误调节或会诱发白血病和脑癌.....	2
Cell Rep: 新方法能有效阻断癌细胞摄取葡萄糖生存繁殖的能力.....	2
Nature: 揭示慢性炎症导致肝癌机制	3
Sci Rep: 新型药物或能调节机体免疫系统来有效抵御肿瘤攻击.....	4
Science: 鉴别出细胞生长过程中感知营养可用性的关键传感器	5
Nature: IL11 才是导致器官纤维化的元凶	6
Nat Commun: 细菌抗生素耐药性研究获重大突破.....	6
Nature: 非典型 Notch 通路让血管保持完好.....	7
Nature: 揭示细胞检测烷基化 DNA 损伤机制.....	8

药物研发

默沙东 PREVYMI 获批 成 15 年来首款巨细胞病毒感染新药.....	9
FDA 批准新一批乙肝疫苗上市.....	9
FDA 审批通过亚盛医药 IAP 抑制剂.....	10
FDA 批准世界首款数字药物可在人体内发送信号.....	10
FDA 批准治疗重度嗜酸性粒细胞哮喘的新型抗炎药 Fasenra.....	10

(周刊, 内部参考)

责任编辑: 上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期: 2017 年 11 月 17 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature :发现关键酶类的错误调节或会诱发白血病和脑癌

德国癌症研究中心等机构的研究人员发现, 机体中负责分解食物中特殊氨基酸的关键酶类或许在脑癌和白血病发病上扮演着关键角色, 研究人员阐明了能量代谢和所谓的表观遗传学代码的关联, 癌症干细胞的DNA 标签能够帮助决定基因的活性, 以及多种细胞功能, 同时研究者还认为阻断该酶类的活性或许能帮助有效抵御癌症的发生。

研究人员对比了急性髓性白血病(AML)对比了 AML 干细胞及不具干细胞特性的白血病细胞中蛋白质组分的差异性, 发现癌症干细胞中名为 BCAT1 的酶类水平较高, 在癌症复发期间其水平依然会不断增加, 因此研究者认为 BCAT1 或许和癌细胞对疗法耐受有关, 有时候酶类 BCAT1 主要负责分解机体摄入食物中的特殊蛋白质, 而研究者推测酶类 BCAT1 和恶性肿瘤的发生直接相关, BCAT1 的过量产生会增加恶性脑瘤及乳腺癌的恶性程度。

随后研究人员通力合作阐明了 BCAT1 影响白血病干细胞对疗法产生耐受性的机制, 还发现了此前并未发现的一种特殊过程, 即能量代谢的关键分子或许也扮演着关键角色, 此外, BCAT1 还能够降低这种关键分子的水平, 并且增加 DNA 分子化学标记的水平。研究人员认为, 这些依附在 DNA 上的小型甲基化基团能够确定特殊基因是否被开启还是沉默, 从而就会对所有的细胞功能产生广泛的影响。

在另外 30%的 AML 病例中, 研究者发现, 其它酶类的缺失或许也会诱发相同的结果, 其会增加促癌 DNA 甲基化的发生, AML 被认为是一种基因改变的极端异常模式, 然而甲基化的错误调节似乎是恶性疾病所共有的特性。最后研究者表示, 本文研究发现, BCAT1 能够驱动 AML 干细胞和其它癌症干细胞出现促癌变的 DNA 甲基化发生, 这或许就会后期开发新型疗法提供了新的思路。未来研究人员有望开发出靶向性的制剂来阻断该酶类的功能, 从而促进 DNA 甲基化变得正常, 进而降低癌症的扩散及其对疗法的耐受性。

Simon Raffel, Mattia Falcone, Niclas Kneisel, et al. BCAT1 restricts α KG levels in AML stem cells leading to IDHmut-like DNA hypermethylation. Nature (2017). DOI: 10.1038/nature24294
<https://www.nature.com/articles/nature24294.pdf>

Cell Rep :新方法能有效阻断癌细胞摄取葡萄糖生存繁殖的能力

美国科罗拉多大学癌症中心的研究人员鉴别出了一种新方法或能有效抑制癌细胞利用葡萄糖作为其生长繁殖能量的能力。

CDK8基因的过量表达和一系列癌症的发生直接相关, 同时该基因还能够调节驱动癌细胞生长和生存的特殊通路, 尽管目前研究人员正在开发多种药物来靶向阻断CDK8的活性, 但目前并不清楚如何才能有效治疗多种癌症, 这项研究中研究人员希望通过研究更好地理解 CDK8 在癌症生物学中所扮演的关键角色, 从而能够开发出基于 CDK8 的新型抗癌疗法。

研究者指出, CDK8 或许能够帮助促进

癌细胞利用葡萄糖来作为生长的能量来源,随着癌细胞快速增殖,其生长常常会超越血液供给,从而引发癌细胞生长环境中氧气和其它营养物质(比如葡萄糖)的缺乏。早在2013年,研究人员就发现,当癌细胞处于氧气含量较低的环境中时,基因CDK8对于很多基因功能的开启都非常重要。在适应缺氧环境的过程中,癌细胞常常会通过一种名为糖酵解的过程来改变自身对葡萄糖的消耗。实际上,很多癌细胞都会进行持久性的糖酵解过程,甚至在氧气含量正常的情况下也会进行,这种现象就称之为沃伯格效应。因此,很多癌症常常严重依赖于葡萄糖的代谢来生长和生存,因此临床医生就会使用葡萄糖同位素和PET扫描技术来查找肿瘤的精确位点以及其在机体中是如何发生转移的,机体中葡萄糖消耗异常高的区域或许就是癌变很可能发生的区域。

当研究者利用复杂的化学遗传手段来关闭结肠癌细胞中CDK8活性时,发现这些癌细胞或许并不会激活糖酵解的基因,反而会摄入较少的葡萄糖,随后通过实验研究者证实,阻断CDK8的活性或许就会导致癌细胞对葡萄糖的利用率降低。由于CDK8在糖酵解过程中扮演着关键角色,研究者认为,CDK8活性损伤的细胞或许对于能阻断糖酵解的药物非常敏感,因此,利用能阻断CDK8和糖酵解过程的药物来治疗癌细胞就能够发挥出比常规疗法更加有效的抗癌作用。

最后研究者表示,这项研究给带来了许多新的发现,沃伯格效应和癌细胞对葡萄糖的成瘾性或许是组织癌变的标志,其也能够帮助人们有效区分癌细胞和正常细胞;因此,将阻断CDK8活性的药物同阻断糖酵解的

药物联合使用或许就能够靶向杀灭癌细胞,同时还对健康细胞不产生任何有害影响。

Matthew D. Galbraith, Zdenek Andrysik, Ahwan Pandey, et al. CDK8 Kinase Activity Promotes

Glycolysis. *Cell Reports* (2017). DOI:

10.1016/j.celrep.2017.10.058

[http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247\(17\)31505-X.pdf](http://www.cell.com/cell-reports/pdf/S2211-1247(17)31505-X.pdf)

Nature 揭示慢性炎症导致肝癌

机制

美国加州大学圣地亚哥分校医学院的研究人员发现,慢性肝脏炎症也会通过抑制免疫监测来促进癌症产生。这项研究为证实适应性免疫有效地阻止肝癌产生提供了最强有力和最直接的证据之一。

研究人员以一种新的肝癌小鼠模型作为研究对象。这种模型并不是通过人工地引入基因突变触发癌症产生,而是更加接近地模拟人肝癌产生,这是因为这些小鼠患上肝癌是非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的一种自然结果。

研究人员发现NASH相关突变会激活包括细胞毒性T细胞在内的免疫系统来识别和攻击新出现的癌细胞。然而,小鼠和人体中的慢性肝脏炎症也会导致免疫抑制性淋巴细胞堆积。这些免疫抑制性淋巴细胞是研究人员两年前首次描述的一种免疫细胞。

在这两种免疫细胞的斗争中,免疫抑制性淋巴细胞获胜,它们利用PD-L1分子干扰细胞毒性T细胞。通过抑制细胞毒性T细胞,肝肿瘤就会在这些产生慢性炎症的小鼠中形成和生长。在15只缺乏抵抗肿瘤的细胞毒性T细胞的小鼠中,它们中的27%在6个月之后具有更大的肝肿瘤。在这个相同的

时间点上,具有细胞毒性 T 细胞的小鼠没有肿瘤产生。类似地,缺乏免疫抑制性淋巴细胞的小鼠几乎没有任何肿瘤产生,即便在 11 个月之后也是如此,据猜测这是因为它们的缺乏让细胞毒性 T 细胞独自地执行抵抗肿瘤的任务。

研究人员表示 PD-L1 允许免疫抑制性淋巴细胞抑制细胞毒性 T 细胞,但这也是它们的致命弱点。当通过药物或基因工程手段抑制 PD-L1 时,免疫抑制性淋巴细胞就会在肝脏中遭受清除,而细胞毒性 T 细胞就会再次活化,它们会清除肝肿瘤。

研究人员表示,这些发现为所谓的抗 PD-1 药物的非凡能力提供了一种解释:它们阻断 PD-L1 受体,从而诱导肝癌消退。在这类药物中,首个药物最近被批准用于治疗晚期肝癌。研究人员正在研究免疫抑制性淋巴细胞是如何被招募到肝脏中的。这一信息可能会揭示出一种干扰这些细胞的招募或产生的方法,从而可能为肝脏的预防或早期治疗提供新的手段。

Shabnam Shalpour, Xue-Jia Lin, Ingmar N. Bastian et al. Inflammation-induced IgA+ cells dismantle anti-liver cancer immunity. *Nature*, Published online:08 November 2017, doi:10.1038/nature24302 <https://www.nature.com/articles/nature24302.pdf>

Sci Rep : 新型药物或能调节机

体免疫系统来有效抵御肿瘤攻击

日本庆应大学研究人员表示,通过刺激患者机体的免疫系统,一种用来治疗血液障碍的药物或有望帮助阻断多种类型实体瘤的生长。

这种名为 5-aza-CdR 的药物当前被用来

治疗会诱发白血病的血液障碍,其能抑制 DNA 甲基化,从而抑制酶类对基因组 DNA 进行化学修饰,诸如这样的修饰会改变控制多种关键细胞功能的基因的表达,包括细胞生长和生存等。已经有些研究发现,诸如 5-aza-CdR 的甲基化抑制剂还能被用来治疗其它类型的癌症,这些效应或许归因于药物能再度激活肿瘤抑制基因的表达,但其中所涉及的具体分子机制研究人员并不是很清楚。

这项研究中,研究人员开始通过研究阐明药物 5-aza-CdR 的工作原理,首先他们评估了 5-aza-CdR 对肠癌小鼠模型的治疗效应,结果发现,该药物能够抑制大约三分之一的肿瘤进行生长,而且接受该药物治疗的小鼠相比没有接受治疗的小鼠而言机体中肿瘤的尺寸趋于更小。

阐明了药物 5-aza-CdR 在癌症抑制过程中所扮演的关键角色后,随后研究人员对来自小鼠肠道肿瘤的细胞进行培养,促进其形成三维类器官。研究者表示,药物 5-aza-CdR 能强烈抑制肿瘤衍生的类器官的生长,同时对健康的肠道细胞的毒性作用最小;随后研究者深入观察在疗法治疗期间哪些基因会开启或关闭,结果他们注意到了一种特殊模式,研究者发现, DNA 的去甲基化能够通过诱导一种抗病毒反应来抑制肠道肿瘤类器官的增殖,而且甲基化抑制剂或许会重新激活内源性的逆转录病毒,这种古老的病毒 DNA 序列从开始进化就一直在不断积累,而在整个基因组中其处于休眠状态,这种最初的抗病毒反应或许就会诱发机体免疫的激活以及肿瘤增殖的抑制。

这项研究发现或能帮助研究人员重新

理解 DNA 去甲基化制剂抗肿瘤的新型机制, 研究人员认为, 这中疗法或能帮助有效治疗其它类型癌症, 而且目前他们通过对肿瘤(胰腺癌和胆管肉瘤)衍生的类器官进行研究也得到了较好的研究结果, 后期他们还将通过更为深入的研究来开发治疗难治癌症的新型个体化疗法。

Yoshimasa Saito, Toshiaki Nakaoka, Kasumi Sakai, et al. Inhibition of DNA Methylation Suppresses Intestinal Tumor Organoids by Inducing an Anti-Viral Response. *Scientific Reports* 6, Article number: 25311 (2016) doi:10.1038/srep25311
<https://www.nature.com/articles/srep25311.pdf>

Science : 鉴别出细胞生长过程

中感知营养可用性的关键传感器

美国麻省理工学院的研究人员鉴别出了一种名为 SAMTOR 的特殊蛋白, 该蛋白能作为 mTOR 通路的一种传感器来帮助甲硫氨酸衍生物 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 的产生。

甲硫氨酸对于蛋白质合成非常必要, 同时其也能够产生代谢产物 SAM, 而 SAM 主要参与维持细胞生长的关键细胞功能, 包括 DNA 甲基化、核糖体的生物合成及磷脂代谢等, 更有意思的是, 甲硫氨酸的限制常常会增加机体对胰岛素的耐受性和寿命, 但 mTOR、甲硫氨酸及机体老化之间的关联目前研究人员并未有效阐明。

研究者表明, 甲硫氨酸限制的表型和 mTOR 抑制之间会有很多相似性, 而 SAMTOR 蛋白的存在或许就能提供一些诱人的数据, 当然这也说明了, 这些表型或许从机制上来讲是相关联的。研究者发现, 亮

氨酸和精氨酸是 mTOR 信号通路的分子传感器, 本文研究中, 他们鉴别出了此前一种并不特殊的蛋白质似乎能同 mTOR 通路的组分发生相互作用, 随着深入的研究, 研究者发现, 该蛋白 (SAMTOR) 能与 SAM 结合, 从而间接地测定细胞中可用的甲硫氨酸的水平, 这或许就使得 SAMTOR 蛋白成为了一种特殊的营养感受器来调节 mTOR 通路。

这项研究中研究人员首次在哺乳动物细胞中描述了甲硫氨酸如何调节主要的信号通路, 诸如 mTOR 信号通路。当前研究表明, SAMTOR 蛋白在感知甲硫氨酸过程中扮演着至关重要的角色, 甲硫氨酸的代谢对于许多细胞功能都非常重要, 未来研究人员还将深入研究 SAMTOR 和机体寿命延长、胰岛素敏感性增加之间的关联, 这些效应的产生常常和较低的甲硫氨酸水平直接相关。

本文研究中, 研究者阐明了甲硫氨酸的限制如何和多种有机体的有益效应相关, 而且 SAMTOR 蛋白的发现或能为研究人员提供一种深入研究的基础, mTOR 通路上游的营养感知途径或许能够有效对特定营养物质的可利用产生反应, 进而调节细胞生长, 当然了后期研究人员还有很多问题需要深入研究, 比如为何细胞会进化出对特定营养物质的感知机制, 以及细胞如何以不同方式来处理这些营养物质等问题。

Xin Gu, Jose M. Orozco, Robert A. Saxton, et al. SAMTOR is an S-adenosylmethionine sensor for the mTORC1 pathway. *Science* (2017). DOI: 10.1126/science.aao3265
<http://science.sciencemag.org/content/358/6364/813/tab-pdf>

Nature : IL11 才是导致器官纤

维化的元凶

杜克-新加坡国立大学医学院和新加坡国家心脏中心等研究机构的研究人员通过鉴定心脏、肾脏和其他组织中的慢性纤维化疾病的关键促进物,发现一种被称作白细胞介素 11 (IL11) 的关键性蛋白导致纤维化疾病和器官损伤。

转化生长因子 β 1 (TGFB1) 长期以来被认为是身体器官纤维化和产生瘢痕组织的主要原因,但是基于关闭这种蛋白的疗法具有严重的副作用。如今,这些研究人员发现在导致纤维化的过程中, IL11 要比 TGFB1 发挥着更加重要的作用,因此相比于 TGFB1, IL11 是一种更好的药物靶标。

研究人员表示,纤维性疾病是疾病和死亡的一种主要原因。IL11 是一种至关重要的纤维化因子,这一发现代表着这个领域和药物开发的一大突破。全世界有 2.25 亿多人患有心脏衰竭和肾脏衰竭,而且还没有治疗纤维化的方法。这些研究人员正在开发首个抑制 IL11 的药物,为心脏病和肾病患者提供了希望。

Sebastian Schafer, Sivakumar Viswanathan, Anissa A Widjaja et al. IL11 is a crucial determinant of cardiovascular fibrosis. *Nature*, Published online:13 November 2017, doi:10.1038/nature24676
<https://www.nature.com/articles/nature24676.pdf>

Nat Commun : 细菌抗生素耐

药性研究获重大突破

英国伯明翰大学的研究人员对大肠杆菌进行研究阐明了细菌保护自身抵御抗生

素杀灭效果的新型分子机制。

这项研究在新型实验技术(包括全基因组 DNA 测序技术等)的帮助下,研究人员鉴别出了细菌保护自身抵御抗生素作用的新型机制或策略,在大肠杆菌中发现的这种特殊基因或许参与了细菌对多种抗生素的耐药产生过程。

尽管这个基因研究者已经熟知很多年了,但目前研究人员还很难清楚阐明该基因到底是如何介导细菌对抗生素产生耐受性的。文章中研究者发现了该基因此前并未阐明的一种关键角色,即能够控制细菌对抗生素产生耐药性。研究者指出,该研究发现了两种完全出乎意料的机制,细菌能利用这些机制来保护自身免于抗生素的作用,其中一种能保护细菌 DNA 免受氟喹诺酮类抗生素的有害作用,另一种机制则能抑制名为强力霉素(doxycycline)的抗生素进入细菌细胞发挥作用。

研究者表示,所鉴别出的细菌耐药机制实际上在很多种不同的细菌细胞中都存在,这或许有望帮助研究人员开发新型药物来有效治疗多种细菌引发的感染。后期研究人员还将通过更为深入的研究来理解细菌耐药性产生的分子机制,同时本文研究也为后期开发新型药物来抵御细菌耐药性和细菌感染提供了新的研究线索和基础。

Prateek Sharma, James R. J. Haycocks, Alistair D. Middlemiss, et al. The multiple antibiotic resistance operon of enteric bacteria controls DNA repair and outer membrane integrity. *Nature Communications* 8, Article number: 1444 (2017)
doi:10.1038/s41467-017-01405-7
<https://www.nature.com/articles/s41467-017-01405-7.pdf>

Nature : 非典型 Notch 通路让

血管保持完好

美国哈佛大学威斯研究所的研究人员着手解决了血液流动如何让血管保持完好之谜,发现了一种全新的细胞信号通路,而且该通路是治疗各种衰弱性疾病的药物的一种很有前景的靶标。

研究人员表示,他们发现一种广为人知的跨膜蛋白 Notch 负责阻止血管渗漏,而且是通过该蛋白的第二种信号通路做到这一点的。它的第二种信号通路与其已知的转录通路完全不同。从药物开发的角度而言,这种新的通路是激动人心的,而且它还可能缓解抵抗癌症和心血管疾病的药物的一些副作用,从而让它们变得更安全和更有效。

研究人员构建出一种血管芯片(blood-vessel-on-a-chip),该芯片由排列着一层受到一种微流体装置内的细胞外基质包围着的人内皮细胞的通道组成,这就允许他们轻松地模拟和控制血管中的血液流动和评估这些内皮细胞作出的反应。

经历血液流动的内皮细胞表现出增加的 Notch1 活性,然而暴露在静止血液中的内皮细胞则没有。当这些研究人员添加一种阻断 Notch1 激活的化学物时,观察到血管开始渗漏,并确定这种渗漏是由相邻的内皮细胞之间的黏着连接受到破坏和这些内皮细胞中的肌动蛋白纤维发生重新组装而导致的。这就证实血液流动导致的 Notch1 激活是血管中的内皮细胞屏障形成和维持所必需的。

奇怪的是,阻断蛋白 Notch1 的已知作

用机制---这种蛋白的胞内结构域与它的其余部分分离开---并不会让血管渗漏,这提示着这种蛋白的某个其他部分对血液流动作出反应。此外,研究人员将一种阻断 Notch1 激活的化学物和一种蓝色染料一起注射到小鼠体内,并观察到这种染料以比预期中快得多的速度从接受注射的小鼠的血管中渗漏出来。这种胞内结构域的功能是将基因先转录后翻译为蛋白,随后该蛋白在细胞中发挥某种作用,这通常需要大约 2 个小时的时间,但是在阻断 Notch1 的 30 分钟内观察到血管渗漏,这进一步提示着不论控制这种屏障渗透性的过程是什么,它都是通过一种完全不同的机制发挥作用。

一旦这些研究人员确定这种胞内结构域并不参与调节这种内皮细胞屏障,他们就扫描了 Notch1 的其他部分的活性。他们利用 CRISPR/Cas9 剔除 Notch1 基因的不同片段,发现剔除编码它的胞内结构域的片段并不会影响这种屏障的渗透性,然而在血液流动的条件下,剔除编码它的微小跨膜结构域(tiny transmembrane domain, TMD)的片段则会导致增加的血管渗漏。研究人员表示,这是迄今为止首次对 Notch TMD 的生物学功能进行评估。人们通常认为它是惰性的,在受到激活后就会消失,而且大多数教科书和研究论文甚至并没有将它视为 Notch 受体的一个独特的部分。通过开展进一步的测试,他们发现当 Notch1 受到激活并释放出它的胞内结构域时,它的 TMD 在细胞膜上与蛋白 VE-cadherin(血管内皮细胞钙黏蛋白)、Rac1、LAR 和 Trio 形成一种复合物,它们一起组装和维持内皮细胞之间的黏着连接,并且将肌动蛋白纤维分布在细胞膜上来支

持这些连接。

揭示出 Notch1 发挥着不同的功能,并且了解这个蛋白的哪些部分控制着它的每种功能,就允许人们开发出更有效的但毒性更低的新型药物。研究人员正在积极地分离出 Notch 的两种通路以便能够开发出仅靶向它的胞内结构域但不靶向 TMD 从而保持血管完整性的药物。鉴于了解到 Notch 调控着血管渗透性而使得它成为开发治疗心血管疾病的新药物的一种候选靶标,这些研究人员也正在研究 TMD 本身是否可作为一种潜在的治疗试剂,这是因为遭受血管渗漏诱导的炎症的细胞模型当经基因改造后表达 TMD 时表现出显著下降的血管渗漏。

William J. Polacheck, Matthew L. Kutys, Jinling Yang et al. A non-canonical Notch complex regulates adherens junctions and vascular barrier function. Nature, Published online: 13 November 2017, doi:10.1038/nature24998
<https://www.nature.com/articles/nature24998.pdf>

Nature : 揭示细胞检测烷基化

DNA 损伤机制

美国华盛顿大学圣路易斯医学院的研究人员发现了细胞检测某些化疗药物诱导的 DNA 损伤的一个之前不为人知的方式。这一发现可能对治疗癌症产生重要的影响。

研究人员发现人细胞能够检测烷基化损伤,调动一种特别适合修复这种损伤的修复复合物。敲除这种复合物可能是一种增加某些化疗药物疗效或者特异性地靶向依赖于这种修复复合物的肿瘤细胞的方法。

烷基化能够自然地发生,这就是为什么细胞从一开始就具有这种修复系统。同时,

某些化疗药物也会促使它发生。用于治疗白血病的白消安 (busulfan) 和用于治疗脑瘤的替莫唑胺 (temozolomide) 让 DNA 上的很多位点发生烷基化。在发生烷基化的 DNA 中准确地复制基因蓝图是较为困难的,因此这种烷基化会杀死细胞。

通过研究接受烷基化化疗药物或者导致其他 DNA 损伤类型的药物治疗的细胞,研究人员确定了细胞如何尝试修复由烷基化试剂特异性地导致的 DNA 损伤。他们鉴定出一组簇集在 DNA 上发生烷基化的位点附近的蛋白,它们形成一种蛋白复合物。缺乏这种蛋白复合物中的一个关键组分的细胞当接受烷基化药物处理时要比具有这种关键组分的细胞更容易死亡,这表明这种蛋白复合物在修复 DNA 中发挥着重要的作用。当利用其他的方式让 DNA 遭受损伤时,缺乏这种关键的蛋白则不会产生影响。

这些发现提示着检测烷基化损伤是抵抗白消安等化疗药物和其他烷基化试剂的一种主要的防御手段。干扰这种修复复合物可能会提高这些药物的杀伤力,甚至潜在地避免或削弱耐药性。在接受成功的化疗药物治疗后,肿瘤有时会比之前更难复发,因此在第一轮治疗中对这些药物产生耐药性相对容易一些。

研究人员表明如今有一些证据表明让这种信号通路中的组分过量表达可能是一些肿瘤对化疗药物产生耐药性的方式。阻断这个通路可能让耐药性肿瘤再次变得敏感。复发性肿瘤并不是唯一的可能具有高水平 DNA 修复蛋白的肿瘤。一些从未接触过烷基化化疗药物的肿瘤也具有高水平的关键性烷基化修复蛋白。当它们具有这些修复蛋

白时, 病人的情况就会变得很糟糕。在一些胰腺癌、前列腺癌和肺癌中, 过量表达这个通路中的组分表明着显著更差的预后。

不过, 这可能存在着一线希望。具有高水平的关键性烷基化修复蛋白的肿瘤经常依赖于这些蛋白, 这意味着如果这些蛋白在某种程度上受到抑制的话, 那么细胞就会死亡。正常的细胞并不会在相同程度上依赖于这种烷基化修复通路。其他的修复系统能够处理健康细胞通常遇到的烷基化 DNA 损伤水平。研究人员也许能够设计一种靶向这种烷基化修复通路的药物, 该药物对肿瘤是有害的, 但对正常细胞是没有害处的。

2014 年被批准用于治疗遗传性卵巢癌的药物奥拉帕尼 (olaparib) 就利用了一种类似的弱点。它靶向异常地依赖于一种让已被切割成片段的 DNA 连接在一起的修复通路。奥拉帕尼阻断这个通路, 从而导致癌细胞死亡。

Joshua R. Brickner, Jennifer M. Soll, Patrick M. Lombardi et al. A ubiquitin-dependent signalling axis specific for ALKBH-mediated DNA dealkylation repair. *Nature*, Published online:08 November 2017, doi:10.1038/nature24484
<https://www.nature.com/articles/nature24484.pdf>

药物研发

默沙东 PREVYMI 获批 成 15 年

来首款巨细胞病毒感染新药

FDA 批准了默沙东的 PREVYMI (letermovir) 口服片剂和静脉注射液, 在接受异基因造血干细胞移植后, 巨细胞病毒 (CMV) 血清呈阳性的成人患者中, 预防 CMV 感染和相关疾病, 这也是 15 年来在美国批准的第一种 CMV 感染新药。

PREVYMIS 是一种新型非核苷 CMV 抑制剂 (3, 4-二氢喹唑啉), 通过特异性靶向病毒终止酶复合物来抑制病毒复制。它与非同类药物不易存在交叉耐药性。PREVYMIS 对 CMV 耐 DNA 聚合酶抑制剂的病毒群体完全有活性, 而 DNA 聚合酶抑制剂对耐

PREVYMIS 的病毒群体也有活性。PREVYMIS 对其他病毒没有活性。在美国, 欧盟和日本, Letermovir 被授予孤儿药资格预防巨细胞病毒疾病, 并正在欧盟和日本加速审查。

FDA 批准新一批乙肝疫苗上市

Dynavax 公司的乙肝疫苗 Heplisav-B 近期获得 FDA 批准上市。该疫苗是美国 25 年来首个新的乙肝疫苗。在此次批准之前, FDA 在 2013 年 2 月和 2016 年 11 月两次拒绝该药物。研究人员表示, Heplisav-B 的批准将会给市面上已有的乙肝疫苗 Engerix-B 带来竞争, Dynavax 公司的 Heplisav-B 优于葛兰素史克的 Engerix-B。Dynavax 预计将与 2018 年的第一个季度正式投放疫苗。

FDA 审批通过亚盛医药 IAP 抑

制剂

FDA 近期同意 APG-1387 用于治疗晚期实体瘤、恶性血液肿瘤进行临床试验，为亚盛团队第 3 个一次性 30 日通过 FDA 的 IND 审批品种。目前公司有 4 个品种在美国开展临床 I-II 期试验。APG-1387 是亚盛医药自主设计开发的、具有全球知识产权的新一代凋亡蛋白抑制因子 (IAP) 高效特异性抑制剂，是 I 类靶向小分子抗肿瘤药物，主要通过阻断 IAPs 的活性促进细胞凋亡的进程。该药物若研发成功将填补国内在 IAP 靶点领域的药物空白，也有望成为国际首批上市的同类药物之一，有望为现难治性或耐药的实体肿瘤的疾病患者提供有效治疗。

FDA 批准世界首款数字药物可

在人体内发送信号

FDA 批准了世界上第一款数字药物，即允许日本大冢制药有限公司 (Otsuka Pharmaceutical Co) 将一个含有硅、镁、铜等矿物质的微型芯片放入阿立哌唑胶囊 (Abilify) 并植入人体，广泛用于治疗精神分裂症、躁郁症和其他精神疾病。该药一旦到达肠道就向智能手机发出信号，便于医生追踪病人是否按照医嘱服药。

FDA 批准治疗重度嗜酸性粒细

胞哮喘的新型抗炎药 Fasenra

FDA 已批准阿斯利康单抗类 IL-5 抑制剂类抗炎药 Fasenra (benralizumab)，作为一种附加 (add-on) 维持疗法，用于 12 岁及以上重度嗜酸性粒细胞性哮喘青少年患者及成人患者的治疗。Fasenra 每 8 周一次皮下注射，将作为一种含固定剂量药物的预充式注射器销售。Benralizumab 是一种单克隆抗体，能够直接结合嗜酸性粒细胞上的白细胞介素 5 受体的 α 亚基 (IL-5R α)，并独特地吸引 NK 细胞诱导细胞凋亡，消耗嗜酸性粒细胞。