

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第15期
(总第15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

PNAS: 改善自然杀伤细胞 准确狙杀癌细胞	2
Nat Chem Biol: 乳腺癌细胞招募抑制性细胞的分子机理	2
NAR: 解析酵母四链 DNA 结构 助力癌症药物疗法的开发	3
PLoS ONE: 口腔癌治疗新方法	3
Oncotarget: 新型无毒副作用疗法治疗多种癌症	4
Sci Transl Med: 新型药物组合有效治疗耐药性白血病	4
NEJM: 全反式维甲酸联合砷剂疗效优于联合化疗	5
Nat Med: 特殊基因或可帮助抑制心脏病及中风发作	5
Sci Rep: 靶向“孤儿”受体或可帮助开发新型药物疗法	6
Nat Microbiol: 抵御超级细菌的新思路	6

院内成果

基础医学院揭示蛋白质翻译后修饰在吸烟诱发癌症中的重要性	7
急性 B 淋巴细胞白血病精准医学研究获重大进展	7

在研药物

2016 阿尔茨海默病在研药物	8
FDA 批准首个 PD-L1 抗体 atezolizumab	8
卫材抗癌药 Lenvima 肾细胞癌适应症美国获批	8

（周刊，内部参考）

前沿进展

PNAS : 改善自然杀伤细胞 准确狙杀癌细胞

美国范德堡大学医学中心发现了一种潜在的方法可以调节机体免疫系统杀灭癌细胞的能力。研究人员在小鼠机体中发现了一种耐受性机制,该机制可以抑制机体自然杀伤细胞的能力,同时还发现了一种可以克服该机制的潜在方法。

研究者发现,名为 KLF2 的转录因子对于自然杀伤细胞的扩张和生存非常重要。KLF2 可以抑制未成熟的自然杀伤细胞增殖,并且指导成熟的自然杀伤细胞回到富含白细胞介素 15 (IL-15) 的小生境中,而这对于自然杀伤细胞的持续存活非常重要。

肿瘤细胞可以通过促进自然杀伤细胞群体中 KLF2 的破坏来避免被免疫系统所清除,从而使得含有 IL-15 的细胞被活活饿死。而增加 IL-15 的表达水平可以改善机体抵御肿瘤的免疫反应,但不幸的是,仅在肿瘤微环境中引入细胞因子却并不容易,而且较高水平的 IL-15 往往具有一定毒性。将细胞聚集到肿瘤微环境中或许可以克服上述障碍



并且改善自然杀伤细胞介导的癌症疗法的疗效,当然后期还需要进行深入的研究来深入剖析这种新型方法如何调节机体的免疫系统来达到杀灭癌细胞的目的。

Transcription factor KLF2 regulates homeostatic NK cell proliferation and survival.

<http://www.pnas.org/content/113/19/5370.full.pdf>

Nat Chem Biol : 乳腺癌细胞招募抑制性细胞的分子机理

贝勒医学院发现了一种可以帮助癌细胞招募髓源性抑制细胞 (MDSCs) 的新型机制。在没有 MDSCs 情况下肿瘤细胞会有其备选的途径,但有些利用 mTOR 途径的肿瘤细胞或许就更易于通过粒细胞集落刺激因子来招募更多的 MDSCs,粒细胞集落刺激因子可以驱动 MDSCs 的积累。阐明癌细胞如何同 MDSCs 相互作用或可帮助理解驱动肿瘤生长、转移以及鉴别潜在治疗靶点的众多事件。研究者指出,将 MDSCs 疗法同 mTOR 疗法进行结合或许就可以展现出一定的治疗潜力,而并不利用 mTOR 信号通路的肿瘤或许并不会产生预期的反应。

研究者认为,相同类型的肿瘤或许存在着不同的突变,而这就需要利用个体化疗法来治疗; MDSCs 仅仅是和肿瘤相关的一类异常免疫细胞,此外还有很多其它免疫细胞和肿瘤相关,比如单核细胞、巨噬细胞以及不同亚群的 T 细胞,其要么攻击肿瘤要么帮助肿瘤;所有的这些细胞在患者间都是不断变化的,而研究者们并不是非常清楚。

此外, MDSCs 在非癌症的一些疾病中也扮演着重要角色,比如在慢性炎症性疾病中,这些细胞可以抑制炎症的发生;因此从简单意义上来讲,清除所有的 MDSCs 来治疗癌症或许会导致副作用的出现,比如自身免疫疾病的发生,这也就是为什么有必要对 MDSCs 的多样性特性进行研究来寻找对肿瘤特异性的 MDSCs 亚型。

Oncogenic mTOR signalling recruits myeloid-derived suppressor cells to promote tumour initiation

<http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/pdf/ncb3355.pdf>

NAR：解析酵母四链 DNA 结构 助力癌症药物疗法的开发

瑞典于默奥大学的研究人员发现，在裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）细胞中含鸟嘌呤的特殊 DNA 序列或可形成四链 DNA 结构，而且运动蛋白 Pfh1 可以展开这些特殊的 DNA 结构并且帮助维持完整的基因组功能。

研究人员利用生物化学和生物物理学方法发现，裂殖酵母核糖体及端粒 DNA 区域的特殊 DNA 序列有强烈的倾向可以形成 G4 结构；如果 G4 结构在基因组中持续存在就会对机体产生一种威胁，解链酶是一种专门的运动蛋白，其可以展开不同类型的 DNA，截止到目前为止，研究者对裂殖酵母细胞中的 G4 结构还很少进行研究，研究者也并不清楚哪种蛋白主要负责展开 G4 结构。

研究者指出，名为 Pfh1 的解链酶可以结合酵母细胞中特殊的富含鸟嘌呤的 DNA 序列，同时 Pfh1 还可以展开 G4 结构，目前对 G4 结构的研究还处于初级阶段，但研究者认为，G4 结构可以抑制细胞中的特定过程，包括 DNA 复制等，而且 G4 结构还和人类机体癌症发生及神经变性疾病的发生有关联，显然通过调节 G4 结构的形成和消除之间的平衡就可以满足细胞的需求，并且确保细胞的完整性。

目前研究人员感兴趣的一个研究领域就是开发可以特异性结合并且稳定 G4 结构的分子，而这种新型分子或许就可以关闭参与肿瘤形成的特殊基因的表达，希望本文研究对于理解 G4 结构，以及最终开发出新型的癌症药物疗法提供新的思路 and 希望。

G-rich telomeric and ribosomal DNA sequences from the fission yeast genome form stable G-quadruplex DNA structures in vitro and are unwound by the Pfh1 DNA helicase

<http://nar.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/02/nar.gkw349.full.pdf+html>

PLoS ONE：口腔癌治疗新方法

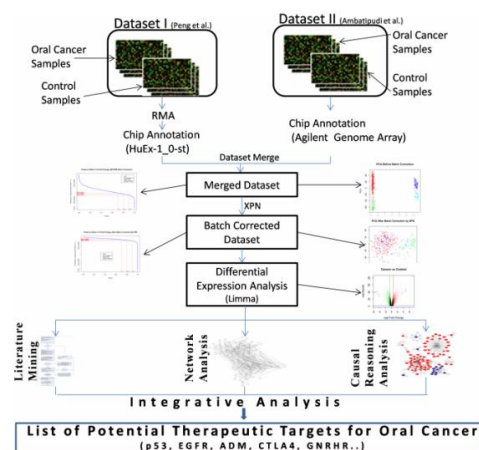
波士顿大学医学院的研究人员首次确定了口腔癌组织中的一个可靠的标志物（PDGFR β ），可用它来检测肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）。有了这个发现，抗 PDGFR β 治疗可能很快就会结合现有肿瘤治疗方法从而提供更有效的癌症治疗策略。

肿瘤相关成纤维细胞已被证明可预测疾病的严重性，但他们的研究一直受到一种难以识别的从组织样本中分离的生物标志物的阻碍。研究人员鉴别出一系列胶原蛋白基因，他们期望可将其作为大型肿瘤相关成纤维细胞，即 COL1A1 COL1A2 COL3A1。使用来自癌症基因组图谱中数以百计的口腔癌症样本的基因表达数据集，再寻找额外的基因最适于这三种胶原基因的平均表达。

这项研究首次展示了利用大型公开数据集是如何帮助优化这些实验的过程。希望这些发现将有助于加速潜在机制的识别，识别成纤维细胞和肿瘤细胞之间复杂的相互作用，以及发现癌症治疗的目标。

Potential Therapeutic Targets for Oral Cancer: ADM, TP53, EGFR, LYN, CTLA4, SKIL, CTGF, CD70

<http://journals.plos.org/plosone/article/asset?id=10.1371/journal.pone.0102610>.PDF



Oncotarget : 新型无毒副作用 疗法治疗多种癌症

迈阿密大学米勒医学院的研究人员通过研究开发了一种新型无毒疗法来治疗多种类型的癌症；这种新型疗法基于 2-脱氧葡萄糖(2-Deoxy-D-glucose, 2-DG)和胆固醇药物非诺贝特的组合性疗法而开发。

研究人员发现，阻断糖酵解过程的“假糖”，比如 2-脱氧葡萄糖就会有选择性地饿死生长缓慢的癌细胞，同时会保留正常细胞，而正常细胞是利用其它能源来产生能量，比如脂肪和蛋白质，因为这些物质处于完全氧化状态。尽管目前该项研究还处于 I 期临床试验阶段，但 2-脱氧葡萄糖结合常规抗癌药物的联合疗法被证明可以成功抵御癌细胞，而化疗产生的毒性副作用仍然是一个问题；本文研究中，研究人员就将药物非诺贝特同 2-脱氧葡萄糖进行结合，研究结果表明，非诺贝特同 2-脱氧葡萄糖的结合可以在不产生毒性副作用的前提下有效靶向作用肿瘤细胞。

研究者发现，当非诺贝特和 2-脱氧葡萄糖的特殊结合就可以同时诱发两种压力效应，即能量压力和内质网应激压力，这两种压力均不能被大部分癌症所克服。由于癌细胞的自由生长及异常的微环境所致，其往往要比正常健康细胞面临更多压力，此外，2-脱氧葡萄糖还会利用万能的癌细胞特性即便增加葡萄糖摄入，当同非诺贝特结合后，组合性疗法就可以有效利用癌细胞的第二个特点即增加压力，来对癌细胞进行精确狙击。

研究者认为这种新型的组合性疗法或可帮助治疗多种类型的癌症，对于后期开发更多有效的个体化癌症疗法提供了一定的研究基础和思路。

Combining 2-Deoxy-D-glucose with fenofibrate leads to tumor cell death mediated by simultaneous induction of energy and ER stress

<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5b%5d=9263>

Sci Transl Med : 新型药物组合 有效治疗耐药性白血病

伊丽莎-霍尔研究所通过研究发现了一种新型方法可有效杀灭恶性增殖的白血病细胞。这项研究中研究人员尝试了一种名为“blue sky”疗法，并且抑制了 AML 细胞发生凋亡，从而诱导细胞出现坏死性凋亡(Necroptosis)，研究者发现，坏死性凋亡细胞死亡途径相比细胞凋亡方法而言可以更加高效杀死 AML 细胞。

此前研究中，研究人员利用药物 birinapant 和恩利卡生(emricasan)的组合疗法来杀灭 AML 细胞，药物 birinapant 是一种新型的抗癌药物，而恩利卡生则是 FDA 批准的一种细胞凋亡抑制剂。研究者 Silke 教授说道，有人推测，细胞坏死性凋亡或许可以有效杀灭癌细胞，而我们的研究则清楚证实了坏死性凋亡的确是一种安全性可行性的方法。

癌细胞通常会对传统化疗诱导细胞凋亡的方法产生耐受性，而该研究中所使用的新型化疗方法或许就可以治疗一些难以治疗的白血病，而这一研究也为众多白血病患者带来了极大的福音。

The caspase-8 inhibitor emricasan combines with the SMAC mimetic birinapant to induce necroptosis and treat acute myeloid leukemia

<http://stm.sciencemag.org/content/8/339/339ra69.full.pdf+html>

NEJM：全反式维甲酸联合砷剂疗效优于联合化疗

意大利罗马第二大学将全反式维甲酸联合砷剂或化疗两方案在一个随机临床试验中进行对比。受试者为非高危急性早幼粒细胞性白血病患者（白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/L$ ）。中位随访时间 34 月，结果示：接受全反式维甲酸-砷剂治疗的患者 2 年无进展生存率明显高于接受全反式维甲酸-化疗的患者。

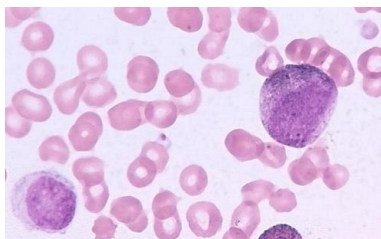
在此意向治疗分析中，中位随访时间 53 月，156 例患者在第 50 个月时，全反式维甲酸-三氧化二砷组无进展生存率为 96%，全反式维甲酸-化疗组为 81%，总生存率分别 99% 和 88%，全反式维甲酸-化疗组缓解后有 6 名复发、5 例死亡（其中一名为继发性白血病），全反式维甲酸-三氧化二砷组 2 例复发，1 例死亡。

另一相似的由英国国立肿瘤研究所急性髓系白血病患者成员报道的随机多中心 III 期临床试验同样表明，接受全反式维甲酸-三氧化二砷治疗的急性早幼粒细胞白血病患者疗效显著好于全反式维甲酸-化疗的患者，在接受抗-CD33 抗体-卡里霉素联合吉妥珠单抗奥唑米星治疗的高风险患者亚组，全反式维甲酸-三氧化二砷治疗的优势同样明显。

Targeted Therapy Alone for Acute Promyelocytic Leukemia.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc15137>

10



Nat Med：特殊基因或可帮助抑制心脏病及中风发作

美国弗吉尼亚大学的科学家发现，一种被认为在成人机体中并不活跃的特殊基因——Oct4 基因——实际上可以抑制多种心脏病及中风的发作，该研究或为后期开发新型疗法来治疗诸如心脏病发作等疾病提供思路。

该研究首次发现，Oct4 基因在血管内部粥样硬化斑块的形成期间扮演着关键性的保护作用，而粥样硬化斑块的破碎是引发心脏病发作及中风的主要原因。

研究者认为，Oct4 基因可以控制平滑肌细胞向斑块中保护性纤维帽的移动，而这种保护性纤维帽可以使得斑块不易破裂，文中研究者揭示了 Oct4 如何提供心血管的保护作用，认为 Oct4 基因对于再生医学领域的研究非常重要，而 Oct4 基因和其靶向基因家族在机体其它体细胞及非生殖细胞中处于激活状态，同时其还在细胞损伤修复和伤口愈合中扮演重要角色。

研究者推测，机体重新激活 Oct4 基因能力的下降或许会引发一些不利影响，比如增加血管内斑块破裂的可能性等；而寻找一种特殊方法来再度激活该基因或许会对机体健康和老化产生深远的有益帮助；本文研究仅仅是控制体细胞可塑性研究的冰山一角，而相关研究对于揭示多种人类疾病以及进行再生医学的研究或将提供巨大帮助。

Activation of the pluripotency factor OCT4 in smooth muscle cells is atheroprotective

<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4109.pdf>

Sci Rep : 靶向“孤儿”受体或可帮助开发新型药物疗法

美国德州理工大学健康科学中心的研究人员通过对“孤儿”结构域进行研究发现了一种新型药物或可用来治疗神经系统疾病和机体炎性疾病。该研究首次发现,血清素 3A (5-HT3A) 的细胞间结构域在缺失其它另外两个结构域时可以在溶解状态下组装成为稳定的五聚体,而缺失的两个结构域被认为是可以驱动寡聚化反应。

研究人员主要对五聚体门控离子通道 (pLGICs) 超家族进行研究,该家族包括 nAChR、GABA、5-HT3 及甘氨酸家族,而该家族的功能主要是作为神经递质受体将神经递质中包含的化学信号转化成为电信号;当前的疗法不可能精确靶向作用某一个靶点,因为在人类机体中存在 40 多个不同的亚单位,而当前在临床中使用的所有药物都可以靶向作用细胞外或跨膜区的结构域,这些结构域在不同的亚单位上表现非常相似。

研究者 Jansen 的实验室重点对细胞间结构域 (ICD) 进行研究,该结构域是一种多样化的结构域,通过对该结构域进行靶向化作用,研究人员或许就可以开发出没有任何副作用的新型药物疗法,多年前 ICD 被认为是一种极度无序的结构,而本文研究中研究人员首次揭示了 5 种有序组装的 ICDs。

本文研究表明,ICD 可以组成一种寡聚化的结构域,其所展现的新型角色大大增加了其在受体运输及靶向功能性调节中的贡献,ICDs 先天性的多样性 (50 至 280 个氨基酸) 就为科学家们揭示了一种研究多种结构域结构的新型研究方法,而本文中所报道的可溶性 ICD 蛋白的使用也可以作为一种研究结构域的新型方法。

如今研究人员就可以开发出新型筛选方法来鉴别结合特殊结构域的新型小型分子,同时还可以研究结构域胞质蛋白之间的相互作用,而这种结构域或许是治疗诸如焦虑症、阿尔兹海默氏症及严重炎性疾病等疾病的关键。

Pentameric quaternary structure of the intracellular domain of serotonin type 3A receptors
<http://www.nature.com/articles/srep23921>

Nat Microbiol : 抵御超级细菌的新思路

澳大利亚的研究人员近日通过研究发现了一种阻断细菌致死性感染的新方法,该研究或为后期科学家们开发抵御超级耐药细菌的新型疗法提供帮助。

研究人员发现名为 TAM 的蛋白对于细菌固着性纤丝的组装非常重要,研究者通过设计新型实验测定了纤丝形成蛋白的组装过程。利用新型方法就可以检测是否阻断 TAM 会对纤丝形成蛋白产生影响,研究结果表明,TAM 对于纤丝形成蛋白的组装非常重要,其可以帮助细菌来锚定到尿道表面;在正常情况下,大肠杆菌可以在两分钟内产生纤丝来感应泌尿道环境,然而当 TAM 被阻断后,大肠杆菌就需要花费 2 小时来完成相同的过程。

研究者揭示了 TAM 如何影响大肠杆菌定位到尿道壁上,而相关研究对于开发靶向性疗法提供了一定帮助,目前很多抵御大肠杆菌的抗生素都会越过细菌的细胞膜来杀灭侵入的细菌;蛋白 TAM 位于细菌表面,而药物可以直接对其作用使其失活,从而抑制纳米纤丝的快速产生。

Effective assembly of fimbriae in Escherichia coli depends on the translocation assembly module nanomachine
<http://www.nature.com/articles/nmicrobiol201664>

院内成果

基础医学院揭示蛋白质翻译后修饰在吸烟诱发癌症中的重要性

5月16日 Oncogene 在线刊登了基础医学院生化与分子细胞生物学系易静研究组的论文,对蛋白质翻译后修饰在吸烟诱发癌症中的重要性作出了揭示。

该项工作发现,在有烟草化合物 NNK 存在时细胞发生氧化应激, SUMO 蛋白酶 SUMOylation and SENP3 regulate STAT3 activation in head and neck cancer

<http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc2016124a.pdf>

急性 B 淋巴细胞白血病精准医学研究获重大进展

由中国工程院院士、国家转化医学研究中心(上海)主任、医学基因组学国家重点实验室主任、上海血液学研究所所长陈赛娟等牵头,国家转化医学研究中心(上海)、上海交通大学医学院附属瑞金医院、上海儿童医学研究中心联合国内多家医学研究中心和美国著名研究机构圣犹德儿童医院,对急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的基因组学研究获得重大进展,全方位解析了 B-ALL 的分子发病机理,为精准医学提供了新的模式。该研究近日发表于《细胞》出版社和《柳叶刀》杂志支持的《EBioMedicine》杂志。

为进一步理解 B-ALL 疾病的分子发病机理,寻找成人和儿童患者预后差异的分子机制,联合课题组在国际上第一次全面、系统地应用全外显子组、全基因组和全转录组测序方法,结合全基因组拷贝数变异和分子及细胞遗传学方法,对 92 例成人和 111 例

SENP3 增多, SENP3 对著名的炎症-癌症相关转录因子 STAT3 实施去除 SUMO3 的修饰,减弱 STAT3 的磷酸酶 TC45 与 STAT3 的结合,从而强化了慢性炎症和肿瘤微环境下已有的白介素 6 介导的 STAT3 磷酸化激活,使 STAT3 促进恶性细胞表型的能力得到增强。研究还发现病人喉癌标本中 SENP3 水平与磷酸化激活的 STAT3 水平正相关,也与恶性分期、转移和不良预后相关。

儿童 B-ALL 进行了基因组的全景式分析。该研究不仅证实了已知的 B-ALL 主要遗传学异常,而且发现了此前未报道的 105 个重现性基因序列突变, 29 个融合基因。对基因表达谱的生物信息学发掘将所有 B-ALL 患者分成八组,每一组均对应于特异的致病融合基因或其他遗传学异常,并与免疫表型有较好的相关性。通过细致的功能研究,证明 MEF2D 和 ZNF384 相关的融合基因可以阻断早期 B 淋巴细胞的分化, ZNF384 融合基因还可在小鼠模型诱导急性白血病。联合研究组首次揭示 DUX4 高表达与 ERG 基因缺失有共存现象。对上述三种新发现 B-ALL 组别的临床研究证实: MEF2D、ZNF384 融合基因和合并 ERG 异常的 DUX4 融合基因,分别对应于差、中、好的临床表型。此外,该研究还发现成人较之儿童 B-ALL 不仅预后不佳的融合基因阳性比率更高而预后良好的分子标志明显为少,且基因序列突变数显著为多,尤以表观遗传修饰基因和 B 细胞分化相关基因的突变为显,可能是导致成人和儿童 B-ALL 临床预后差异的重要机制。这一研究成果全面揭示了 B-ALL 的发病机理,完善了现有的 B-ALL 分子诊断分型和预后体系,并提示了针对 B-ALL 各个组别特异调节通路异常的干预策略。

新药研发

2016 阿尔茨海默病在研药物

美国生物制药公司目前正在开发 77 种阿尔茨海默病新药。



目前美国有超过 500 万的阿尔茨海默病患者，医保支出每年超过 2000 亿美元。给社会和家庭造成了

很大的负担。阿尔茨海默病的治疗复杂且具有挑战性，目前美国生物制药公司正在研发的 77 个潜在新药正处于临床试验中。美国药品研究与制造商协会（PhRMA）分析发现，1998 年到 2014 年期间，123 种潜在药物在临床试验中被叫停，只有四种药物获批。

目前的阿尔茨海默症药物主要用于治疗认知症状，但并不解决疾病的根本问题。正在进行的研究聚焦于疾病修饰药物，通过靶向疾病的两个关键特征阻止或者延缓疾病的进展，即大脑中的淀粉样蛋白斑块和神经原纤维缠结。研究人员同时也在研究炎症和胰岛素抵抗在阿尔茨海默病中的作用。

77 个阿尔茨海默病在研药物的详细列表见

<http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/medicines-in-development-drug-list-alzheimers.pdf>

108 项 临 床 试 验 见

<http://www.phrma.org/alzheimers-disease-clinical-trials>.

FDA 批准首个 PD-L1 抗体 atezolizumab

5 月 18 日，FDA 提前四个月批准了罗氏旗下基因泰克的 PD-L1 抗体 atezolizumab（商品名 Tecentriq），作为二线药物用于治疗一种叫做 urothelial carcinoma 的最常见晚期膀胱癌，成为第一个上市的 PD-L1 药物。同时 FDA 也批准了 Ventana 的 PD-L1 伴随诊断试剂 SP142。Atezolizumab 的下一个获批目标为非小细胞肺癌。

卫材抗癌药 Lenvima 肾细胞癌适应症美国获批

卫材抗癌药 Lenvima 获得 FDA 批准，用于治疗晚期肾细胞癌。2015 年该药相继在美国、欧洲、日本上市，用于治疗分化型甲状腺癌。Lenvima (lenvatinib mesylate) 是一种口服的多个受体酪氨酸激酶抑制剂，对参与肿瘤细胞增殖的 VEGF、FGF 及其亚型的多种细胞因子都能产生抑制。去年 7 月份，FDA 授予 Lenvima 在肾细胞癌适应症方面突破性药物资格。