

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第20期
(总第53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

Sci Rep: 开发出可有效预测癌症恶性程度的新型非侵入性成像技术.....	2
Cell: 新发现挑战了存在将近 100 年的癌症代谢观点.....	2
Cell Metabolism: 发现癌症恶化新靶点.....	3
Science: 发现 ZATT 蛋白能够修复癌症治疗产生的 DNA 损伤	3
Nature: 破解乳腺癌风险基因 BRCA1 之谜.....	4
elife: 解析出帕金森症关键蛋白的 3D 结构.....	4
Cell: DNA 包装新认识有助解释罕见疾病病因	5
Nature: 阻断 Hippo 通路可逆转重度心力衰竭.....	5
Cell: 脂肪组织巨噬细胞分泌的外泌体能够调节胰岛素抵抗性.....	6
Nature: 揭示细胞质中的染色质触发炎症机制	7

药物研发

FDA 批准通过礼来治疗晚期或转移性乳腺癌新药 verzenio.....	7
FDA 为阿片类药物替代品 meloxicam 开启新药审批程序	8
FDA 将优先审查基因泰克早期 HER2 阳性乳腺癌辅助药物 Perjeta.....	8
肝硬化并发症孤儿药 BIV201 正式开启临床 IIa 期试验.....	8

(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 10 月 09 日

021-63846590-778045

前沿进展

Sci Rep : 开发出可有效预测癌症恶性程度的新型非侵入性成像技术

日本大阪大学的研究人员通过研究发现,一种不用标记的多光子显微镜检测技术(NL-MPM)或能对癌症进行定量成像检测,而且该技术具有一定的安全性、不需要对组织进行切除、固定或染色。

研究者表示,MPM是一种有效的工具,其能够对活体组织和器官深度区域进行可视化分析,我们所开发的NL-MPM技术则能够有效诊断结直肠癌的恶性程度。结直肠癌具有NL-MPM技术应用的理想特性,传统意义上来讲,对活体组织进行显微镜检查依赖于荧光染料对靶向组织的吸附,然而这些染料通常有毒,通常并不需要添加额外标记,结直肠癌会影响上皮组织,在不添加任何外源染料的情况下其通常会在NL-MPM技术下产生充足的信号,因为组织自然的化学物质常常会释放自动荧光信号。

MPM依赖于倍频效应(second harmonic generation, SHG)和自发荧光,而且上皮组织的基膜能够产生较强的SHG信号,这种信号通常来自于组织的基膜,利用当前的染色技术很难对该区域进行观察。利用新型的NL-MPM技术,研究人员就能够在两种参数(指数N和指数S)的帮助下对癌症的严重性进行量化分析,指数N是一个描述细胞核尺寸的参数,指数S是一个描述SHG信号强度的参数,指数N较大意味

着细胞核尺寸较大。边界以外的所有组织都被认为是癌症组织,这两个参数能够更加可靠地帮助我们预测癌症的恶性程度。

目前该项技术在进入临床应用之前还需要进行改进,未来研究人员希望通过更为深入的研究在内窥镜检查中使用MPM系统以及NL-MPM系统。

Non-labeling multiphoton excitation microscopy as a novel diagnostic tool for discriminating normal tissue and colorectal cancer lesions

<https://www.nature.com/articles/s41598-017-07244-2.pdf>

Cell : 新发现挑战了存在将近100年的癌症代谢观点

美国德克萨斯大学西南医学中心儿童医学中心研究所的研究人员发现乳酸给生长中的肿瘤提供燃料,从而挑战了存在将近一个世纪的瓦尔堡效应(Warburg effect)。

瓦尔堡效应,以德国癌症生物学家Otto Warburg命名,具有三个主要的方面:(1)快速的葡萄糖摄取;(2)即便在氧气存在时,葡萄糖氧化发生下降;(3)将乳糖作为一种废弃物进行分泌。

在这项研究中,研究人员证实乳酸不仅是一种废弃物,而且也作为一种燃料被在患者和小鼠体内生长的肺癌细胞摄取。根据之前也发表在Cell期刊上的一项研究(Cell, 11 February 2016, doi:10.1016/j.cell.2015.12.034),该实验室已证实葡萄糖氧化在肿瘤中被激活。结合这一发现,这项新研究的结果对瓦尔堡效应学说提出挑战。

研究人员认为乳酸是促进生长、增殖,可能甚至是肺癌转移的燃料之一。癌症代谢

在临床上是可操纵的，而且理解乳酸通路可能有助我们发现肺癌的治疗靶标。当作为一种成像追踪剂时，乳酸摄取可能也具有预测价值。这项研究的其他发现提示着乳酸摄取与癌症侵袭性存在潜在的关联。

Brandon Faubert, Kevin Y. Li, Ling Cai et al. Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell*, 5 October 2017, 171(2):358–371, doi:10.1016/j.cell.2017.09.019

Cell Metabolism : 发现癌症恶化新靶点

美国 SBP 以及 UCSD 的研究者们发现肿瘤组织能够通过清除周围基质组织中的 p62 蛋白的水平维持营养的供应。特别地，p62 的缺陷会帮助肿瘤组织以及基质组织在缺乏关键氨基酸（谷氨酰胺）的存活与生长。研究结果表明肿瘤基质中的 p62 蛋白或许是潜在的抗癌靶点。

在这项研究中发现 p62 蛋白表达量的下降会导致 ATF4 的上升，而 ATF4 是调控细胞适应肿瘤微环境中营养需求状况的关键转录因子。在 ATF4 缺陷的情况下，基质细胞在缺乏谷氨酰胺的环境中将无法生长，而 p62 则起着降解 ATF4 的作用。综上，p62 蛋白活性的丧失以及 ATF4 活性的升高会激活一系列复杂的信号通路，进而催化生成天冬氨酸，帮助基质细胞以及肿瘤细胞在营养缺乏的情况下正常生存。从治疗的角度来说，由于癌症的存活十分依赖 ATF4 的活性，因此使得 p62 与 ATF4 成为了潜在的靶点。

ATF4-Induced Metabolic Reprogramming Is a Synthetic Vulnerability of the p62-Deficient Tumor Stroma

https://ac.els-cdn.com/S1550413117305521/1-s2.0-S1550413117305521-main.pdf?_tid=6cf5c6c0-ad6b-11e7-871c-00000aab0f02&acdnat=1507606436_ee7f5e3e8137bc2960209cc64f38f63c

Science : 发现 ZATT 蛋白能够修复癌症治疗产生的 DNA 损伤

美国 NIH 的研究人员首次发现了细胞修复严重的 DNA 损伤—“DNA-蛋白质交联 (DPC)” 发现 ZATT 蛋白能够与 TOP2 蛋白合作抑制 DPC 的发生。由于 DPC 往往在癌症患者接受特定治疗之后出现，因此对这一机制的理解能够有助于提升癌症患者的健康水平。

为了解析这些蛋白质限制 DPC 出现的作用机制，首先需要知道的是 DPC 是如何发生的。研究人员称当细胞中的 DNA 发生缠结之后，生物体将利用一种叫做 TOP2 的酶进行去缠结反应。正常情况下，TOP2 能够将剪切之后出现的 DNA 末端隐藏在自己的内部，从而方便进行 DNA 末端的连接。然而，化疗药物或环境中的化学分子有时会阻断 TOP2 的这一功能，从而导致受损 DNA 的累积并最终导致细胞的死亡。

在这项研究中，研究人员发现了能够阻止细胞损伤的关键分子，ZATT 能够精确靶点的位置，并招募 TOP2 清除潜在的威胁。很多化疗药物都会引发 DPC 效应，许多市面上出售的抗生素也具有同样的引发细菌 DNA 损伤的效果。根据目前的实验结果，需要更大规模的研究进行验证。

ZATT (ZNF451)-mediated resolution of topoisomerase 2 DNA-protein cross-links

<http://science.sciencemag.org/content/357/6358/1412/tab-pdf>

Nature : 破解乳腺癌风险基因

BRCA1 之谜

在科学家们发现 BRCA1 基因突变让女性容易患上乳腺癌 20 多年之后, 在一项新的研究中, 美国耶鲁大学、哥伦比亚大学和科罗拉多州立大学的研究人员找到允许这些突变造成破坏的分子机制。这些发现不仅有助于人们设计抵抗乳腺癌和卵巢癌的药物, 而且也有助于鉴定出有较高风险患上这些癌症的女性。

发现 BRCA1 在 DNA 修复和肿瘤抑制中发挥的作用是证实癌症风险是能够遗传的首个证据。研究人员证实 BRCA1 与它的搭档 BARD1 之间的相互作用是招募修复应内源性应激 (endogenous stress) 和辐射照射等环境损害 (environmental insults) 导致的 DNA 断裂所必需的。他们证实 BRCA1 和 BARD1 结合到 DNA 上, 与 RAD51 相互作用, 这会增强 RAD51 的重组酶活性。从机制上而言, BRCA1 - BARD1 促进突触复合体 (synaptic complex) 组装, 这种突触复合体是 RAD51 介导的 DNA 接头形成 (DNA joint formation) 过程中的一种关键的中间物。他们提供证据证实 BRCA1 和 BARD1 是 RAD51 活化所必不可少的。显著的是, BRCA1 - BARD1 突变体会削弱与 RAD51 之间的相互作用, 从而破坏 DNA 接头形成和损害在细胞中它们介导的同源重组和 DNA 修复。这些结果揭示出 BRCA1 - BARD1 在同源重组较晚期发挥着作用。确定 BRCA 依赖性的 DNA 修复通路的作用机

制将有助科学家们开发更加高效地杀死癌细胞的药物。

BRCA1-BARD1 promotes RAD51-mediated homologous DNA pairing.

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature24060.html?foxtrotcallback=true>

elife : 解析出帕金森症关键蛋白

的 3D 结构

英国 Dundee 大学的研究者们鉴定出了大脑中保护帕金森症不会发作的关键酶的分子结构。经过十年的工作, 研究者们称对这种名为 “PINK1” 的酶的 3D 结构的解析是该领域的一项巨大的突破。

此前研究表明 PINK1 基因的突变是帕金森症早期的标志之一。PINK1 编码一类酶, 其对于保护大脑免受压力过大的侵害具有关键的作用。PINK1 的作用是识别大脑细胞中线粒体的损伤, 进而通过与泛素分子以及 Parkin 分子协作降低损害的严重程度。然而, 其作用的具体方式并不清楚。

该研究中发现 PINK1 中存在一类独特的控制元件, 该元件调控了其靶向泛素分子以及 Parkin 分子, 以及进一步起到保护帕金森症不会发生的效果。这项工作详细地描述了帕金森症患者大脑细胞中该基因的突变是如何导致酶活性丧失的, 最终理解了 PINK1 的工作机制。

Structure of PINK1 and mechanisms of Parkinson's disease associated mutations

<https://elifesciences.org/articles/29985>

Cell :DNA 包装新认识有助解释

罕见疾病病因

美国哈佛医学院和英国爱丁堡大学的研究人员对细胞在细胞分裂过程中如何储存和控制 DNA 获得的新认识可能有助揭示出一种罕见的发育疾病的病因。这些发现可能也有助于人们理解在一种与德朗热综合征 (Cornelia de Lange syndrome) 相关联的过程中, 基因如何被激活。科学家们已证实了细胞中的蛋白如何一起协作包装 DNA, 并且确保它 (以染色体的形式) 被正确地传递到细胞分裂期间形成的新细胞中。在这项新的研究中, 研究人员着手更好地理解执行这些复杂任务的蛋白是如何协作发挥作用的。

该研究是建立在一项先前研究的基础之上的。这项先前的研究探究了作为模式生物的酵母细胞如何能够在不会产生错误的情况下进行细胞分裂。研究人员对酵母细胞采用成像技术和遗传分析方法来绘制参与细胞分裂的分子相互作用, 发现表明与染色体结合的蛋白如何协作构建一种确保对遗传物质进行精心维护的环境。

这些蛋白执行了一种策略: 细胞中的生化组分指定了招募蛋白来组装遗传物质的 DNA 片段。这些结果表明在这一系列步骤中, 时间的精心安排是比较重要的。研究人员表示, 首次能够证实在正确的时间里促进特定的 DNA 片段组装的生物学机制对健康细胞分裂而言是一种极其重要的过程, 确保我们的遗传物质正确地发挥功能。这一结果有潜力影响科学家们对人类生物学中尚未

解决的重大问题的看法。

The Kinetochore Receptor for the Cohesin Loading Complex.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5610175/pdf/main.pdf>

Nature : 阻断 Hippo 通路可逆

转重度心力衰竭

美国贝勒医学院、德克萨斯心脏研究所和中国上海儿童医学中心的研究人员发现了心脏的一种之前未被识别的愈合能力。在小鼠模型中, 他们能够通过沉默 Hippo 活性来逆转重度心力衰竭。Hippo 信号通路能够阻止心肌再生。

当病人患上心力衰竭时, Hippo 通路活性增加, 因此研究人员认为如果能够关闭 Hippo 通路, 那么我们可能能够促进心脏功能改善。研究人员培育出一种小鼠模型来模拟人重度心力衰竭。一旦在小鼠心脏中再现了严重的损伤, 他们就抑制 Hippo 通路。在 6 个月后, 研究人员观察到受损心脏的泵血功能恢复到对照小鼠的健康心脏中的水平。

研究人员认为, 关闭 Hippo 通路的影响是双重的。一方面, 它诱导心肌细胞再生, 在受损的心脏中存活下来, 另一方面, 它诱导心脏纤维化变化。还需开展进一步的研究来阐明观察到的心脏纤维化变化。

Hippo pathway deficiency reverses systolic heart failure after infarction

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature24045.pdf>

Cell : 脂肪组织巨噬细胞分泌的

外泌体能够调节胰岛素抵抗性

美国加州大学圣地亚哥分校和中国医学科学院/北京协和医学院的研究人员鉴定出外泌体(exosome)是由肥胖导致的慢性组织炎症产生胰岛素抵抗性和2型糖尿病机制的原因之一。

研究者表明,当外泌体在组织之间迁移时,它们诱导的反应可能是导致糖尿病中的代谢错乱的细胞间通信的一种根本原因。通过对细胞进行荧光标记,能够观察到外泌体和它们携带的 miRNA 从脂肪组织经过血液,渗透到肌肉组织和肝组织中。

研究团队获取在肥胖小鼠的脂肪组织中发现的巨噬细胞,并且收集它们分泌的外泌体。苗条的健康小鼠接受这些“肥胖的”外泌体的处理。他们发现尽管这些之前正常的小鼠并不会体重超重,但是它们也开始表现出肥胖诱导的胰岛素抵抗性。当逆转这种过程时,研究团队发现当利用来自苗条小鼠的外泌体处理肥胖小鼠时,它们能够恢复这些肥胖小鼠的胰岛素敏感性。这些肥胖小鼠保持体重超重,但是在代谢上是健康的。类似地,在体外研究期间,当利用“肥胖的”外泌体处理人肝细胞和脂肪细胞时,这些细胞产生胰岛素抵抗性。相反地,当它们接受“苗条的”巨噬细胞外泌体处理时,它们对胰岛素高度敏感。

研究者指出,这是糖尿病产生的一种关键机制,因为它将这种疾病的病理生理学特征归结于发炎的脂肪组织中的制造这些外泌体的巨噬细胞。如果能够找出这些外泌体

中的哪些 miRNA 导致糖尿病的表型,那么就能够发现药物靶标。研究者估计外泌体中很可能存在几百种 miRNA,并且研究团队已发现一种可能的可疑分子: miRNA-155, miRNA-155 抑制一种众所周知的蛋白 PPAR γ 。研究人员注意到存在现有的临床有效的抗糖尿病药物,它们靶向这种蛋白,但是它们产生的副作用在临床实践中被认为是不可接受的。

研究者希望发现的这些 miRNA 将会导致人们发现新的药物靶标,从而促进新的胰岛素敏感性疗法的开发。他们能够从血液(被称作液体活检)中获得外泌体,并且对它们含有的所有 miRNA 进行测序,继而能够获得可能成为这种疾病的生物标志物的遗传特征。研究者希望糖尿病的生物标志物未来能被用来确定一个人是否在来年或永远不会有较高的糖尿病风险。生物标志物可能也会预测哪些患者对特定的疗法作出反应。尽管研究团队着重关注来自脂肪组织的外泌体,但是肝细胞和其他的细胞也会产生外泌体。研究者对研究这些外泌体来确定它们是否也迁移到其他的组织中和导致代谢行为感兴趣。这可能超出胰岛素抵抗性的范围。外泌体可能会导致其他的肥胖并发症,而且这些并发症可能与代谢不相关联。

Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity.

https://ac.els-cdn.com/S0092867417309935/1-s2.0-S0092867417309935-main.pdf?_tid=fed18250-a1ef-11e7-93e6-00000aab0f01&acdnat=1506343960_048b5afd40d65a5a2890a4e352ad4165

Nature :揭示细胞质中的染色质

触发炎症机制

美国、中国和英国的研究人员发现在癌症和老化 (aging) 的情形下, 对被称作衰老 (senescence) 的应激作出的反应能够触发细胞停止分裂。该研究有望治疗炎症相关疾病。

细胞有很复杂的方法来保护自己不发生癌变。一种方法就是通过衰老迫使“过早老化 (premature aging)”。衰老是一种诱导细胞停止生长的过程。尽管衰老抑制癌症, 这是生理平衡一种好的方面, 但是它也有不好的一面。衰老与正常的老化相关联, 而且衰老的细胞在老化的组织中积累。这种积累通过触发过度炎症 (hyper-inflammation) 来损害健康组织。

研究人员使用了 DNA 损伤剂和激活的癌基因等应激物 (stressors), 而且细胞自然地衰老时, 会利用这些应激物发出警报。细胞以两种方式作出反应: 通过衰老永久性地关闭细胞复制; 触发报警系统发出警报来召唤免疫系统清除这些受损的衰老细胞。免疫系统也必须保持平衡: 虽然它的目的在于协助清除受损的细胞, 但是如果不加以控制的话, 那么免疫系统带来的伤害大于它带来的好处。

因接触一种诱导癌症的应激而缺乏主动报警系统的小鼠不会召唤免疫系统来帮助。这会产生问题, 这是因为受损的细胞会引起遭受损伤的小鼠产生肿瘤。然而, 当正常的小鼠接触诱导老化的应激物时, 衰老细胞的堆积促进持续调用免疫细胞, 从而导致

慢性炎症, 这最终导致组织损伤和过早老化。在遭受辐射应激几个月后, 具有主动报警系统的正常小鼠的毛发大量灰化, 这是哺乳动物老化的一种症状, 正如人类在老年时具有灰色的头发。与此形成鲜明对比的是, 没有这种报警系统的小鼠在遭受辐射后仍然具有黑色的毛发。

研究人员认为, 寻找靶向始终处于开启状态的炎性通路的分子可能有望治疗与多种疾病 (特别是老化方面的疾病, 如关节炎、动脉粥样硬化、神经退化、肥胖, 甚至可能是头发灰白和脱发) 相关的慢性炎症。Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature24050.html>

药物研发

FDA 批准通过礼来治疗晚期或

转移性乳腺癌新药 verzenio

近日, FDA 批准了晚期或转移性乳腺癌药物 verzenio 的新药申请。该药物用于内分泌治疗后病情进一步发展的 HR 阳性、HER2 阴性患者。Verzenio 被批准与内分泌疗法药物 fulvestrant 结合, 共同治疗内分泌治疗后病情进一步发展的患者; 同时, verzenio 也被批准单独用于内分泌治疗和化疗无法控制的晚期或转移性乳腺癌患者。

Verzenio 的作用原理是阻断 4 型和 6 型细胞周期依赖性激酶, 抑制癌细胞的生长。与 verzenio 具有相似作用原理的还有两种药物 palbociclib 和 ribociclib 分别于 2015 年 2 月和 2017 年 3 月获得批准。

FDA 为阿片类药物替代品

meloxicam 开启新药审批程序

近日, REPH (Recro 制药公司) 宣布 FDA 为公司控制中度到重度疼痛的静脉注射 30mg 规格药物 meloxicam 开启新药审查程序, 这对于镇痛新药的发展是一个重要的里程碑事件。

Meloxicam 是一种长期作用的, 特异性抑制 COX-2 的药物, 具有镇痛、消炎和解热的活性。其作用机理可能与抑制 COX-2 后, 前列腺素合成减少有关。新药申请的 meloxicam 为 30mg 规格的静脉注射药物, 该疗法结合了 NanoCrystal 给药体系, 增强了该水溶性差药物的生物活性。

在 FDA 开启审批程序前, 静脉注射 30mg meloxicam 在 bunion 切除术和腹部整形手术术后治疗的两个关键临床 III 期试验中展现出良好的疗效, 并在四项中度到重度的术后疼痛控制的临床 II 期试验中取得良好的疗效, 在其他检测其安全性的试验中展现出良好的测试结果。



FDA 将优先审查基因泰克早期

HER2 阳性乳腺癌辅助药物

Perjeta

近日, 基因泰克宣布 FDA 接受公司辅助曲妥珠单抗和化疗治疗后 HER2 阳性的早期乳腺癌药物 perjeta 的补充生物制剂许可证申请(sBLA)和优先审查申请。FDA 将于 2018 年 1 月 28 日前对 perjeta 是否审批做出决定。Perjeta 的 sBLA 申请是基于一项名为 APHINITY 的临床 III 期实验, 从该试验中 FDA 希望确认 perjeta 是否对早期乳腺癌的治疗有显著改善的疗效, 因而给予了优先审查。

肝硬化并发症孤儿药 BIV201 正

式开启临床 IIa 期试验

近日, BioVie Inc 公司 (BIVI) 宣布首位肝硬化难治性腹水患者接受了 BIV201 治疗, 正式启动 BIV201 治疗肝病的 IIa 期临床试验。该项试验将在 McGuire 研究所的 6 名患者身上进行试验。

BIV201 是 BIVI 公司旗下一一种治疗肝硬化并发症, 如腹水和其他危及生命并发症的药物。该药物已被 FDA 授予孤儿药称号, 且被美国专利保护。目前, FDA 还未批准任何专门治疗腹水的药物。