

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2017

第10期
(总第43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: 免疫疗法有效的关键蛋白SLAMF7	2
Nat Commun: 治疗乳腺癌的新方法	2
Cancer Discov: 肿瘤细胞逃脱免疫系统追捕新机制	3
Cancer Cell: 靶向细胞周期蛋白的microRNA对难治肿瘤有意外疗效	3
Sci Transl Med: 特殊血管或能增强抗肿瘤免疫疗法的效力	4
Nat Commun: 一种肺癌亚型或能转化成为另一种亚型	3
Science: 新型全基因组扩增方法	5
Nature: 促进人类生殖细胞发育的关键蛋白	5

药物研发

罗氏Alecensa治疗非小细胞肺癌无进展生存期击败辉瑞Xalkori	6
罗氏晚期膀胱癌疗法Tecentriq获加速批准	6
FDA批准Lucentis用于糖尿病视网膜病变	6

政策动向

我国建成国际规模最大的激酶靶点细胞筛选库	7
亚欧首个国际肿瘤培训中心在天津成立	7

(周刊 , 内部参考)

责任编辑：上海交通大学医学院图书馆

本期出版日期：2017 年 4 月 21 日

021-63846590-778045

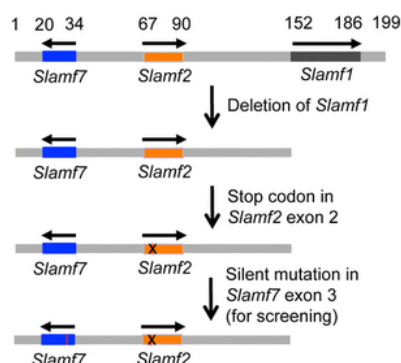
前沿进展

Nature : 免疫疗法有效的关键

蛋白 SLAMF7

加拿大蒙特利尔临床研究所和蒙特利尔大学医学院的研究团队发现为何免疫疗法仅对一些患者有效的原因: SLAMF7 分子起着支配作用。

已发现 CD47 在血液肿瘤等多种癌症中高水平地存在, 阻止 CD47 结合到免疫细胞上的分子, 即 CD47 抑制剂, 正在被作为潜在的抗癌疗法加以广泛地研究。但是该研究团队鉴定出这种机制中的另一个非常重要的组分 SLAMF7 必须存在于癌细胞表面上才能够被免疫细胞摧毁。因此, 对所患的癌症缺乏 SLAMF7 的病人而言, 服用 CD47 抑制剂可能会起到反效果。该发现可能是预测哪些病人将对 CD47 抑制剂做出反应的关键。确定 SLAMF7 是否存在于病人的癌症中可能有助从一开始确定 CD47 抑制剂是否是一种好的治疗选择。



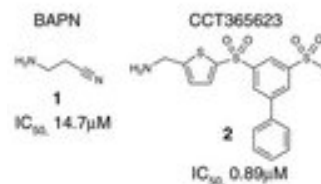
SLAMF7 is critical for phagocytosis of haematopoietic tumour cells via Mac-1 integrin

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22076.pdf>

Nat Commun : 治疗乳腺癌的

新方法

英国伦敦癌症研究所与曼彻斯特大学的研究者们发现了一类叫做赖氨酰氧化酶的蛋白质 (lysyl oxidase or LOX), 这种蛋白对于乳腺癌的生长以及扩散具有重要的作用。小鼠试验发现, LOX 能够帮助乳腺癌细胞锁定其表面的生长受体, 从而加快其生长的速率。重要的是, 研究者们设计以及验证了一类药物前体——CCT365623, 该药物能够阻断 LOX 的活性, 进而减慢小鼠中乳腺癌的生长与恶化的速率。



此前, LOX 已经被发现能够帮助控制细胞外基质的形成以及组织的生长。对于癌细胞来说, 这一分子还能够帮助其更容易地在机体各部位移动。不过, 该研究的重要性在于其第一次揭示了 LOX 在控制肿瘤生长方面的作用。研究者们发现, LOX 的缺失会导致癌细胞表明表皮生长因子受体 (EGFR) 水平的明显降低, 而这一受体被认为是肿瘤生长的关键。由于 LOX 与肠道、胰腺、前列腺以及肺脏的癌症发生都有重要的联系, 因此靶向这一蛋白的药物可能成为有效治疗各大癌症的新方法。

Lysyl oxidase drives tumour progression by trapping EGF receptors at the cell surface

<https://www.nature.com/articles/ncomms14909>

Cancer Discov : 肿瘤细胞逃脱免疫系统追捕新机制

美国威尔康乃尔医学院等机构的研究者们最近发现一种肿瘤细胞逃脱免疫系统追捕的新机制。利用超灵敏的 "NanoChIP-seq" 技术, 研究者们筛查了胃癌细胞中的启动子活性, 进而分析与胃癌发生有关的表现遗传学修饰的改变。研究者们发现, 在胃癌细胞中, 基因的启动子区域会发生调节紊乱的现象, 这种现象会进一步导致肿瘤细胞逃脱免疫系统的追捕。

研究者们验证了其中一些基因的确能够促进癌症组织的生长。令人惊奇的是, 研究者们还发现其中一些基因表达水平的变化会降低肿瘤细胞被免疫系统识别与杀伤的风险。这一发现对于我们理解癌症的发育以及癌症的免疫治疗方法提供了新的思路。

BCL6 Antagonizes NOTCH2 to Maintain Survival of Human Follicular Lymphoma Cells.

<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2017/04/07/2159-8290.CD-16-1189.full-text.pdf>

Nat Commun : 一种肺癌亚型或能转化成为另一种亚型

美国 Dana-Farber 癌症研究所和哈佛医学院等机构研究人员发现, 在特定的遗传状况下, 一种非小细胞肺癌或许会转变成另外一种肺癌亚型。

这项研究中, 研究人员具体检测了这种谱系开关发生的机制。此前研究中, 研究人员并不清楚成年人肺部中哪种细胞是引发非小细胞肺癌两种主要亚型的细胞起源, 这两种主要的肺癌亚型分别为腺癌和鳞状细胞癌; 同样, 研究人员也并不清楚这种不同

肺癌亚型之间 DNA 组装的差异所在。肺癌的存在在临床上被定义为所有腺癌病变都存在, 而且相同的肿瘤中会出现鳞状损伤的明显分层, 这就表明, 肺腺癌和鳞状细胞癌或许来自于肺部组织中相同的细胞, 但目前研究人员缺乏明确证据来对此进行证实。

这项研究中, 研究者发现, 肺腺癌细胞能够以特殊的方式对 DNA 进行重新组装来转化成为肺部鳞状细胞癌, 通过对腺癌肺部肿瘤的小鼠模型进行研究, 研究人员将其同人类腺癌肺部肿瘤进行了对比证实了这种遗传性所在, 人类的腺癌肺部肿瘤同小鼠在遗传性上相同, 其中包括癌基因 KRAS 的激活以及肿瘤抑制自 Lkb1 的剔除; 随后研究人员进行移植试验发现, 在小鼠机体中, 已经建立的肺部腺癌肿瘤能够过渡成为肺部鳞状细胞癌。

随后研究人员分离到了不同的肺部细胞, 研究表明, 仅有特定的肺部细胞能够产生具有谱系开关特性的肺部肿瘤。研究者表示, 本文研究数据发现肺部组织中的细胞能够产生腺癌肿瘤, 同时我们所利用的转化分离细胞的技术也能够应用于多种肺癌魔性的深入研究中。当 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂疗法失败后, 很多肿瘤学家观察到了谱系开关的存在, 这种疗法在临床上往往会进行第二活检, 然而通常在化疗后第二活检往往无法进行, 研究者认为这种实践或许能够修订我们对化疗耐受性具体机制的理解。如今阐明了谱系开关的分子机制, 我们也将开始深入探究如何操控这种机制来开发出治疗肺癌的新型个体化疗法。

Lkb1 inactivation drives lung cancer lineage switching governed by Polycomb Repressive Complex 2

<https://www.nature.com/articles/ncomms14922>

535610817301009

Cancer Cell 靶向细胞周期蛋白的 microRNA 对难治肿瘤有意外疗效

美国哈佛医学院和北大-清华生命科学联合中心等单位的研究人员通过筛选发现了一类能够靶向细胞周期蛋白的 microRNA, 该研究为癌症治疗提供了新的可能。

之前许多研究已经表明细胞周期蛋白 (Cyclin) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 在多种人类肿瘤中都存在高度激活。在这项新研究中为了找到干预 Cyclin/CDK 的方法, 研究人员在全基因组范围内进行了 9 轮人类 microRNA 筛选, 寻找能够直接调节细胞周期蛋白的 microRNA。他们发现了一类 miRNA 能够靶向几乎所有的 cyclin/CDK, 并且可以有效抑制癌细胞增殖。

研究人员在超过 120 种人类癌细胞系中检测了细胞对 microRNA 的应答, 并开发了基于基因表达的算法来预测肿瘤对靶向细胞周期蛋白的 miRNA 的应答情况。除此之外研究人员还在 7 种肿瘤小鼠异种移植模型中检测了基于 miRNA 的纳米颗粒的治疗效果, 其中包括三种难治性人源肿瘤, 他们发现经过治疗肿瘤进展能够得到有效抑制并且正常组织没有受到影响。该研究通过筛选发现了靶向 Cyclin/CDK 的一类 miRNA, 研究结果表明这类靶向细胞周期蛋白的 miRNA 有望对一些难治癌症类型产生治疗效果。

Cell-Cycle-Targeting MicroRNAs as Therapeutic Tools against Refractory Cancers

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1>

Sci Transl Med : 特殊血管或能增强抗肿瘤免疫疗法的效力

比利时鲁汶大学和美国加州大学等机构的研究人员发现, 抗血管生成疗法能够帮助改善免疫增强疗法, 而将这两种疗法相结合或能促进特殊血管生长, 并且运输抗癌免疫细胞进入肿瘤发挥抵御癌症的作用, 从而就能够使得疗法变得更加有效同时患者的生存期更长。

研究者发现, 在小鼠模型的治疗中, 将抗血管生成及免疫刺激疗法相结合, 就能够通过向癌症组织中输送白细胞来促进较好的治疗效果。将免疫系统激活和抗血管生成的抗体相结合就能够产生一种正反馈回路, 结果就是特殊血管的生长能够促进抗癌免疫细胞进入到肿瘤中, 在诸如淋巴结的淋巴器官中存在高水平的内皮微静脉 (HEVs), 其能够帮助运输白细胞, 这项研究中研究者也首次发现, HEVs 的生长在肿瘤中也能够产生治疗性的诱导作用。

本文研究结果表明, 两种疗法能够刺激胰腺和乳腺肿瘤中 HEVs 的明显生长, 从而导致恶性细胞死亡以及肿瘤萎缩, 下一步研究者将会去调查肿瘤内 HEVs 形成和维持的分子机制。理解上述过程背后发生的分子机制或能帮助我们开发新型治疗性手段来增强抵御肿瘤的免疫反应。

Combined antiangiogenic and anti-PD-L1 therapy stimulates tumor immunity through HEV formation
<http://stm.sciencemag.org/content/9/385/eaak9679/tab-pdf>

Science : 新型全基因组扩增方法

法

哈佛大学的研究人员通过研究开发出了一种新型的全基因组扩增方法,这种方法优于当前使用的其它基因组扩增方法;在这项研究报告中,研究者对这项技术进行了描述,同时阐明了这项技术如何用于测定人类细胞暴露紫外辐射后所出现的单核苷酸改变。

研究人员发现的这种改进版的工具名为 LIANTI (Linear Amplification via Transposon Insertion, 通过插入转座子来实现线性扩增),该工具有千个碱基的分辨率。LIANTI 能够通过利用研究者所设计的转座子来破碎细胞遗传物质,转座子就是一种特殊的 DNA 片段,其能够改变在基因组中的位点,这种新型工具有 19 个碱基对长的转座子结合位点以及单链的 T7 启动子环状结构,转座子能够为该工具携带特殊的启动子,而启动子就能够用来对下游的 DNA 进行扩增,从而产生出用于测序的文库,早期研究结果表明,这种工具优于目前研究者所使用的工具。

最后研究者将人类细胞暴露于紫外线下检测了这种新型技术的作用机制,随后对细胞所发生的改变进行了测定,这种新方法对基因组的覆盖率能够达到 97%,这要比其它技术覆盖率高很多。

Single-cell whole-genome analyses by Linear Amplification via Transposon Insertion (LIANTI)
<http://science.sciencemag.org/content/356/6334/189/tab-pdf>

Nature :促进人类生殖细胞发育

的关键蛋白

美国洛克菲勒大学的研究人员通过研究阐明了分子 DND1 如何促进卵细胞和精子的适当形成。研究者表示,干细胞池中的特殊干细胞最终会产生卵细胞和精子,而且这些干细胞只会在 DND1 存在的情况下存活,该蛋白能够抑制一系列和细胞死亡的相关因子的表达,同时也能够抑制杀灭干细胞的炎症反应产生。

研究者发现,DND1 能够结合到 mRNA 的特异性代码位点,同时还会吸引一些复合物靶向作用 mRNA 使其失去稳定性,从而就会抑制未来蛋白质的产生,这些特殊代码在 mRNA 中会到处复制,这些特殊代码的大量复制就意味着 mRNA 被消除的机会越大。同时研究人员还鉴别出了 DND1 靶向作用的所有 mRNA,其中包括和炎症、细胞分化以及细胞死亡相关的基因,当细胞关闭这些基因的表达时,细胞就会停止 mRNA 的产生,然而早期产生的 mRNA 仍然会经历翻译的过程最终制造出蛋白质。

研究者认为 DND1 能够通过靶向作用被关闭功能的 mRNA 分子,来加速 mRNA 从一个阶段向另一个阶段过渡,从而有效清除细胞中的 mRNA;通过抑制促进细胞死亡的蛋白的产生,DND1 分子就能够促进生殖干细胞不断生长,并且维持在一个合适的水平上。

DND1 maintains germline stem cells via recruitment of the CCR4 – NOT complex to target mRNAs.
<https://www.nature.com/nature/journal/v543/n7646/pdf/nature21690.pdf>

药物研发

罗氏 Alecensa 治疗非小细胞肺癌无进展生存期击败辉瑞

Xalkori

近日，罗氏公布了抗癌药 Alecensa (alectinib)最新 III 期临床试验数据，表明在晚期间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗中，显著优于辉瑞的 Xalkori (克唑替尼, crizotinib)。

罗氏在 ALEX、J-ALEX 这两个关键的 III 期头对头临床研究中调查 Alecensa 作为一线疗法治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌的安全性和有效性，对照组为 ALK 阳性 NSCLC 的标准一线疗法——辉瑞的克唑替尼。ALEX 为一项随机、多中心、开放标签的 III 期临床试验，纳入患者为既往未接受过治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者。而来自 J-ALEX 研究的数据显示，与 Xalkori 治疗组相比，Alecensa 治疗组疾病恶化或死亡风险显著降低 66%，无进展生存期方面实现统计学意义的显著延长 (中位 PFS: 20.3 个月 vs 10.2 个月, $p < 0.0001$)，达到了临床试验的主要终点。

罗氏晚期膀胱癌疗法 Tecentriq 获加速批准

瑞士制药巨头罗氏宣布称该公司用于不适合顺铂化疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌的 PD-L1 免疫疗法 Tecentriq 近日在

美国监管方面传来重大喜讯，美国食品和药物管理局 (FDA) 已加速批准。

此次批准，也是 Tecentriq 在美国市场不到一年时间内收获的第三个 FDA 批文。去年 10 月，FDA 还批准 Tecentriq 用于接受含铂化疗治疗期间或治疗后病情进展、以及接受靶向疗法 (若肿瘤中存在 EGFR 或 ALK 基因异常) 治疗失败的转移性非小细胞肺癌患者。此次批准，使 Tecentriq 成为 FDA 批准治疗转移性 NSCLC 的首个也是唯一一个抗 PD-L1 免疫疗法。

FDA 批准 Lucentis 用于糖尿病

视网膜病变

4 月中旬，FDA 批准了罗氏/诺华的 VEGF 抗体 Lucentis (通用名 ranibizumab) 用于所有类型的糖尿病视网膜病变。这是第一个、也是唯一 FDA 批准的用于所有类型糖尿病视网膜病变的药物。在此之前 Lucentis 已被批准用于糖尿病黄斑部水肿 (DME) 亚型。这个批准是根据一个 NIH 支持的临床试验，该试验中 Lucentis 比标准疗法、一种叫做 PRP 的激光疗法令更多病人眼疾改善至少两阶。Lucentis 此前获得 FDA 优先审批权。



政策动向

我国建成国际规模最大的激酶靶

点细胞筛选库

近期,中国科学院合肥物质科学研究院强磁场科学中心建成目前世界上规模最大的基于癌症激酶靶点的高通量细胞筛选库。该细胞库囊括了近 70 种癌症激酶靶点,细胞种类达 150 余种,几乎覆盖了目前已知的与肿瘤发生发展相关的全部激酶及激酶突变细胞。该细胞库的建成,填补了国内新药创制领域此类检测体系的空白,将为抗肿瘤新药研发提供有力支撑。



亚欧首个国际肿瘤培训中心在天

津成立

4 月 17 日,由中国抗癌协会主办的“国际肿瘤防控研讨会”在天津召开,会上正式成立“一带一路”国际肿瘤防治专业人员联合培训中心,这也是亚欧地区首个国际肿瘤培训中心。该中心是为了积极响应国家“一带一路”发展战略,由中国抗癌协会发起、中国科协资助的一项重点国际项目,已于 2016 年被列入中国科协“一带一路”国际科技组织合作平台建设专项。该中心将促进“一带一路”沿线国家民间组织的交流与合作,提高肿瘤诊治水平,进一步缩小我国肿瘤诊治与世界最先进技术的差距,更好地预防和治疗肿瘤,全面减少肿瘤的发病率和死亡率。