

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第22期
(总第22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: 新研究为癌症“广谱”治疗找到方向	2
Nature: 使抗癌免疫疗法发挥最大效用的新型策略.....	2
Nat Med: 通过靶向作用脂肪来治疗癌症	3
JCI: 中山大学找到可能彻底治愈常见白血病的新靶点.....	4
Cell Rep: 炎症性肠病新靶点	4

药物研发

FDA 批准强生复方新药 Invokamet XR 用于 2 型糖尿病一线治疗	5
Singh Biotechnology 胰腺癌 Stat3 单抗获 FDA 授予孤儿药资格认定	5
诺和诺德 NovoRapid 获欧盟 CHMP 支持批准治疗年龄低至 1 岁的糖尿病儿童患者	5

政策动向

我国精准医学政策盘点	6
------------------	---

（周刊，内部参考）

前沿进展

JCI :新研究为癌症“广谱”治疗找到方向

新加坡分子细胞生物研究所研究发现端粒酶逆转录酶能够通过促进 tRNA 表达,增强细胞整体蛋白质翻译过程,促进癌细胞增殖。该研究为癌症治疗药物开发提供了重要方向。

在多数人类癌症中端粒酶逆转录酶(TERT)的重新激活会导致端粒酶活性得到还原。而在这项研究中,研究人员发现虽然 TERT 的异常表达会促进细胞增殖,TERT 水平的急性减少也会导致细胞增殖受到显著抑制,但是端粒长度并没有发生任何变化,这表明 TERT 对癌细胞增殖的促进作用是不依赖端粒的。

研究人员观察到 TERT 通过直接调节整体蛋白合成来决定癌细胞的生长速率,并且这个作用并不依赖它的催化活性。他们在 5 种癌细胞系和 2 种胚胎干细胞系中对 TERT 在全基因组范围内与其他因子的结合情况进行了分析,结果发现受突变启动子或癌基因驱动的内源性 TERT 能够直接结合 RNA 聚合酶 III 的 RPC32 亚基,促进其招募到染色质的过程,进而导致癌细胞内 RNA 聚合酶 III 的占位增加,tRNA 表达增强。

研究人员还发现缺失了 TERT 的小鼠在 PyMT (polyomavirus middle T oncogene) 诱导的乳腺肿瘤发生过程中表现出明显的肿瘤形成迟缓,小鼠的存活时间增加,同时 tRNA 的表达水平发生降低。RPC32 或 TERT 的异常表达能够重新恢复 tRNA 的表达水平和 TERT 缺失细胞的增殖缺陷。除此之外,研究人员还在乳腺癌和肝癌样本中发现了 TERT 和 tRNA 表达水平之间的关联性。

总的来说,这些数据表明不同癌细胞之间存在一种由 TERT 介导的统一机制,通过增强细胞内蛋白质翻译来调节癌细胞增殖。该研究或为癌症广谱治疗方法的开发提供了重要线索。

Telomerase reverse transcriptase promotes cancer cell proliferation by augmenting tRNA expression

<http://www.jci.org/articles/view/86042/pdf>

Nature :使抗癌免疫疗法发挥最大效用的新型策略

加州大学圣地亚哥医学院(San Diego School of Medicine)和穆尔斯癌症中心(Moores Cancer Center)的研究人员通过研究鉴别出了一种新策略能够使得抗癌免疫疗法的有效性达到最大化,研究者表示,鉴别出的这种分子开关能够有效控制免疫抑制作用,这就为后期开发改善并且优化当前免疫疗法,从而增强机体抵御诸如癌症、阿尔兹海默氏症等一系列疾病的方法提供了新的思路。

本文研究中鉴别了一种新方法能够增强当前免疫疗法的效力,而且能够帮助改善我们对控制癌症免疫抑制的关键机制的理解以及开发更加有效的免疫疗法。但面对病原体、损伤或疾病时,机体免疫系统最初的反应就是出动巨噬细胞,巨噬细胞是一类能够表达细胞因子类促炎性蛋白的白细胞,这些细胞因子随后会激活 T 细胞的表达来攻击对机体出现的威胁,随后巨噬细胞就会开启对其它细胞因子的表达,这些细胞因子则会“减缓”T 细胞的激活,从而刺激组织进行损伤修复。

在诸如阿尔兹海默氏症和克罗恩病的慢性炎症性疾病中,和恶性肿瘤相关的巨噬细胞会持续产生促炎性细胞因子和其它物质,

从而杀死或者转移正常细胞；在癌症中，高效表达的巨噬细胞能够表达抗炎性细胞因子从而有道免疫抑制，有效阻断机体的治愈过程。这项研究中，研究者 Varner 及其同事通过研究在巨噬细胞中发现了一个关键可疑的角色，即一种名为 PI-3 激酶 γ (PI3K γ) 的酶类，在小鼠研究中，研究者发现，巨噬细胞的 PI3K γ 信号能够通过抑制抗肿瘤 T 细胞的激活来促进免疫抑制作用的产生，而阻断 PI3K γ 这能够激活免疫反应并且明显抑制动物模型中植入的肿瘤的生长，同时还能够增强某些肿瘤对当前抗癌药物的敏感性，以及应用当前的免疫疗法有效杀灭肿瘤细胞。此外，研究者们还在小鼠和癌症患者的免疫抑制和反应过程中鉴别出了一种特殊的分子标记，其或许能够被用于最终免疫疗法的效力。

PI3K γ is a molecular switch that controls immune suppression

<http://www.nature.com/nature/journal/vaap/ncurrent/pdf/nature19834.pdf>

Nat Med :通过靶向作用脂肪来治疗癌症

索尔克研究所 (Salk Institute) 的研究人员通过研究发现了一种方法能够阻断机体关键过程来抑制癌症生长，这种方法能够抑制癌症生长所需的部件运输到癌细胞中。

此前实验室通过研究发现了癌症和细胞代谢过程之间的关联，相比正常细胞而言，癌细胞主要依赖于脂类合成活性，因此研究者认为，或许存在一类癌症会对干扰关键代谢过程的药物敏感。此前研究人员假设，阻断脂质的装配“流水线”或许就能够阻断癌症进展，但近日研究者们才发现他们能够有效阻断该过程。研究团队发现并且开发了一种能够治疗多种疾病的小分子物质，其能够切断脂质合成的关键角色—乙酰辅酶 A 羧

化酶 (ACC 酶)。通过研究证实，在某些癌症中关闭内源性的脂质合成或许是有益的，而且 ACC 酶的抑制剂似乎能够提供一种可行的路径；而且已经采用了一种新型的化学的方法来设计针对困难酶类的高效变构抑制剂，而且研究结果相当喜人。对癌症动物模型和移植的人类肺癌细胞进行大规模的试验后，研究者发现，名为 ND-646 的新型 ACC 抑制剂远比期望的更有潜力和价值，即相比未治疗的动物而言，大约三分之二的肿瘤都会缩小，但研究者将 ND-646 同当前治疗肺小细胞肺癌的药物卡铂进行结合后，他们观察到了明显的抗肿瘤效应，即 87% 的肿瘤都被明显抑制了，而仅仅使用卡铂则只能使得 50% 的肿瘤被抑制。

卡铂能够损伤癌细胞的 DNA，而 ND-646 这能够敲除 ACC 酶类并且抑制癌细胞的脂质合成，两者的结合会明显减缓癌症进展，同时还不会对正常细胞产生损伤效应。研究人员发现了耐受性良好的新型 ACC 抑制剂的剂量，这些抑制剂具有较广泛的生物利用性，而且也会很快进入临床试验进行研究；这项研究中，研究者首次发现，酶类 ACC 是肿瘤生长所必需的，而且他们还提出了强有力的证据证实靶向作用脂肪合成或许是一种新型的抗癌策略，该研究或可帮助研究人员后期开发治疗多种肺癌亚型、肝癌及其它癌症的新型药物和疗法。



Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models
<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/pdf/nm.4181.pdf>

JCI :中山大学找到可能彻底治愈 常见白血病的新靶点

中国中山大学的潘景轩教授带领研究团队在慢性髓性白血病(CML)的治疗靶点开发方面取得重要进展,他们发现甲基转移酶 PRMT5 是维持白血病干细胞存活和自我更新的重要因子,该研究成果有望推动对 CML 彻底治愈的进程。

在这项研究中,研究人员在 CML 细胞中发现 BCR-ABL 和蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (PRMT5) 之间存在一个正反馈回路。他们观察到人类 CML 白血病干细胞中存在 PRMT5 过表达的现象。之后研究人员利用 shRNA 对 PRMT5 的基因表达进行沉默,也利用小分子抑制剂 PJ-68 阻断 PRMT5 的甲基转移酶活性,均发现能够降低来自 CML 病人的白血病干细胞的存活,抑制长期培养起始细胞。

更进一步的研究表明,降低 PRMT5 表达或用抑制剂抑制其活性能够显著延长 CML 小鼠模型的生存时间,损伤移植到体内的 CML 白血病干细胞在体内的自我更新能力。除此之外 PJ-68 还会抑制人类 CML CD34+细胞在免疫缺陷小鼠体内的长期移植效果。研究人员还发现抑制 PRMT5 能够通过减少 DVL3 蛋白干扰 Wnt/b-catenin 信号途径在 CML CD34+细胞中的作用。

这项研究表明对组蛋白精氨酸残基的甲基化修饰是控制白血病干细胞自我更新的一种可调控机制,因此 PRMT5 有望成为对抗白血病干细胞的一个潜在治疗靶点。

Targeting methyltransferase PRMT5 eliminates leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia
<http://www.jci.org/articles/view/85239/pdf>

Cell Rep : 炎症性肠病新靶点

美国科学家最近发现一个新靶点有望在未来用于炎症性肠病治疗药物的开发。该研究提示一种叫做 PKC λ/ι 的蛋白或可用作显示疾病严重程度的生物标记物。

研究发现维持正常数目的潘氏细胞需要 PKC λ/ι , PKC λ/ι 的含量随着炎症性肠病的严重程度加重而越来越少,还发现抑制一种叫做 EZH2 的蛋白可以阻止潘氏细胞缺失,这可能成为炎症性肠病治疗的新靶向策略。”

研究人员还检测了 PKC λ/ι 对肿瘤形成的影响。之前研究表明 PKC λ/ι 可能会促进癌症发育,但他们发现在小肠中 PKC λ/ι 具有保护性作用。

为了找到增加潘氏细胞数目治疗炎症性肠病的方法,研究人员对导致这种缺陷出现的可能因素进行了研究。他们发现 EZH2 的过度激活是一个关键因素,过量的 EZH2 会关闭潘氏细胞产生所需要的基因表达。

这表明抑制 EZH2 表达可能是延缓炎症性肠病进展的一个新方法。研究人员还在 30 名克罗恩病病人的小肠活检样本中证实了他们的发现:疾病进展与 PKC λ/ι 的低水平存在关联。

目前制药公司正在开发 EZH2 抑制剂用于其他癌症的治疗,因此这类药物也将很快得到炎症性肠病治疗方面的检测。不过研究人员表示在进入临床试验之前,首先需要进行临床前研究检测这类药物能否阻断炎症性肠病的进展。

Control of Paneth Cell Fate, Intestinal Inflammation, and Tumorigenesis by PKC λ/ι

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S211124716311354>

新药研发

FDA 批准强生复方新药 Invokamet XR用于2型糖尿病 一线治疗

FDA 已批准糖尿病复方新药 Invokamet XR (canagliflozin/缓释二甲双胍), 结合饮食和运动, 用于2型糖尿病成人患者的一线治疗。Invokamet XR 是由固定剂量的 canagliflozin 和缓释配方的二甲双胍组成的糖尿病复方药; canagliflozin (品牌名 Invokana) 是美国市场获批的首个也是处方量最大的选择性钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,

Singh Biotechnology 胰腺癌 Stat3 单抗获FDA授予孤儿药资 格认定

美国生物技术公司 Singh Biotechnology 宣布其抗 STAT3 的 B VHH13 单域抗体 SBT-100 获得 FDA 授予的孤儿药资格, 用于治疗胰腺癌。许多研究都发现 STAT3 的上调与许多实体瘤的不良预后相关, 包括胰



腺癌, 可以通过直接靶向 STAT3 或者调节 STAT3 表达的上游信号通路来抑制 STAT3 的生物学效应。

诺和诺德 NovoRapid 获欧盟 CHMP 支持批准治疗年龄低至1 岁的糖尿病儿童患者

丹麦糖尿病巨头诺和诺德 (Novo Nordisk) 糖尿病管线近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧洲药品管理局 (EMA) 人用医药产品委员会 (CHMP) 支持批准 NovoRapid (品牌名: 诺和锐, 通用名: insulin aspart, 门冬胰岛素) 用于年龄低至1岁的糖尿病儿童患者。欧盟委员会 (EC) 在做出最终审查决定时通常都会采纳 CHMP 的意见, 这也意味着 NovoRapid 很有可能在未来2-3个月获批上市, 用于年龄低至1岁的糖尿病儿童患者群体。

政策动向

我国精准医学政策盘点



2014年3月,国家卫计委医政医管局发布通知开展高通量基因测序试点,明确试点的项目包括产前筛查和产前诊断、遗传病诊断、肿瘤诊断与治疗、植入前胚胎遗传学诊断等。

2014年6月,国家食品药品监督管理总局经审查,批准了BGISEQ-1000基因测序仪、BGISEQ-100基因测序仪和胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(联合探针锚定连接测序法)、胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(半导体测序法)医疗器械注册。这是国家食品药品监督管理总局首次批准注册的第二代基因测序诊断产品。

2015年1月,国家卫计委妇幼健康服务司发布《关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知》,批准109家医院开展高通量测序无创产前筛查临床试点,主要以医疗机构为主。

2015年1月,国家卫计委妇幼健康服务司发布《关于辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床应用试点工作的通知》,审批通过了13家医疗机构开展高通量基因测序植入前遗传学诊断临床试点。

2015年3月,国家卫计委医政医管司发布《关于肿瘤诊断与治疗专业高通量基因测序技术临床应用试点工作的通知》,并公布了第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床试点单位名单。

2015年4月,国家卫计委临检中心发布《关于开展肿瘤诊断与治疗高通量测序检测(多基因检测)室间质量评价预研的通知》,表示将开展该项目室间质量评价的预研,对全国各相关实验室进行调查。

2015年5月,国务院发布《关于取消非行政许可审批事项的决定》,取消第三类医疗技术临床应用准入审批,包括造血干细胞移植、基因芯片诊断、免疫细胞治疗等第三类医疗技术临床应用。

2015年6月,《国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知》发布,将基因检测技术应用示范中心纳入六大重点工程领域之一的“新型健康技术惠民工程”中。

2015年7月,卫计委医政医管司印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》,进一步提高临床实验室开展药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术,以及肿瘤个体化用药基因检测技术的规范化水平。

2015年8月,国家自然科学基金委员会公布2015年申请项目评审结果,第三军医大学的“中国一万例耳聋样本大规模平行测序数据分析及三个新致聋基因的鉴定与致病机理研究”项目,北京大学的“人体基因组嵌合突变鉴定与定量的生物信息新方法开发及突变规律挖掘”等项目获得支持。

2015年8月,湖南省人民政府办公厅印发《湖南省促进基因检测技术应用若干政策

(试行)》的通知,旨在推动全省基因检测技术的发展和普及,推动基因检测技术在重大疾病防治上的应用,促进健康惠民。

2015年9月,贵州省政府印发《支持基因检测技术应用政策措施(试行)》,提出要探索建立财政补贴、医保报销和个人自付共同承担的基因检测付费机制,并加快推动治疗药物基因检测、罕见病基因检测按规定纳入医保支付范围。

2016年1月,中科院宣布启动“中国人群精准医学研究计划”,将在4年内完成4000名志愿者的DNA样本和多种表现型数据的采集,并对其中2000人进行深入的精准医学研究。

2016年3月,“基因组学”列入“十三五”规划纲要草案:“战略性新兴产业发展

行动”中提出“加速推动基因组学等生物技术大规模应用”。

2016年4月,国家发改委办公厅下发有关复函,批复在全国建设27个基因检测技术应用示范中心,从国家战略层面上加速推动我国基因产业规范化和跨越式发展,旨在大力发展基因检测技术,提高出生缺陷疾病、遗传性疾病、肿瘤、心脑血管疾病、感染性疾病等重大疾病的防治水平,全面提高人口质量。

2016年6月,国家卫计委医药卫生科技发展研究中心在网站上对国家重点研发计划“精准医学研究”2016年度项目安排进行公示,“临床用单细胞组学技术研发”“心血管疾病专病队列研究”等61个项目入选。