

目 录

前沿进展

Nature: 实验性药物 GGTI-2418 抑制肿瘤生长	2
开发出能精准检测抗癌药物疗效的新方法	2
Ontarget: 抗癌新突破! 维生素 C+ 抗生素	3
Nat Genet: 首次鉴别出诱发失眠症的 7 个风险基因	4
Nature: 发现炎症与精神疾病存在新的关联	4
Nature: 利用甘露糖苷选择性地清除肠道中的致病性大肠杆菌治疗复发性尿路感染	5
PNAS: 炎症因子能够促进肌肉再生	6
Nature: 开发出模拟自然发育的生物工程人肝脏组织	6

药物研发

产后抑郁症新药临床 II 期效果显著	7
Janssen 银屑病关节炎药物取得 III 期成功	7
Omeros 肾病药物 OMS721 获美 FDA 突破性疗法认定	7

政策动向

国家“精准医学研究”项目落地	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 6 月 16 日

021-63846590-778045

前沿进展

Nature : 实验性药物

GGTI-2418 抑制肿瘤生长

美国莫非特癌症研究中心和纽约大学朗格尼医学中心研究团队的一项新的研究发现药物香叶基香叶基转移酶(geranylgeranyl transferase)抑制剂GGTI-2418能够抑制该团队发现的一种新的存在缺陷的PTEN癌症通路。

众所周知,完全功能性的PTEN通过抵抗PI3K/Akt肿瘤存活通路来抑制肿瘤生长。该团队发现一种新的机制:PTEN通过阻止香叶基化的蛋白FBXL2结合和降解IP3R3来阻止细胞发生癌变。IP3R3是一种重要的抗癌“检测器”,能够识别过度增殖的细胞,并且作为一种抗癌安全机制靶向它们以便让它们自我摧毁。PTEN结合到IP3R3上,保护其癌症检测功能。然而,PTEN在很多癌症中是存在缺陷的,也因此FBXL2不受其监管;太多的IP3R3遭受降解,而且快速增值的细胞更不能够发生自我摧毁。

药物GGTI-2418通过抑制FBXL2的geranylgeranylation来阻断它的致癌活性,这是因为geranylgeranylation是FBXL2结合和降解IP3R3所必需的。

这些发现的另一个有趣的结果是PTEN存在缺陷的癌症激活两种肿瘤存活通路(PI3K/Akt通路和FBXL2通路)来逃避细胞死亡。这些发现具有重要的临床转化意义,这是因为携带缺陷性PTEN的肿瘤患者可能极大地受益于FBXL2香叶基香叶基

化抑制剂(如GGTI-2418)和Akt抑制剂(如TCN-P)组合治疗。

研究人员也发现利用GGTI-2418阻断FBXL2降解IP3R3会使得小鼠中的肿瘤对光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)更加敏感。这种实验性药物独自或者与一种光疗法结合在一起,抵抗FBXL2,从而导致异常的细胞自我摧毁。

PTEN counteracts FBXL2 to promote IP3R3- and Ca²⁺-mediated apoptosis limiting tumour growth
<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22965.pdf>

开发出能精准检测抗癌药物疗效

的新方法

瑞典哥德堡大学的研究人员通过研究开发了一种新方法以更精准地检测抗癌药物的作用效果,这种方法或为后期研究人员对特殊药物治疗疾病疗效的评估提供了新的希望。

这项研究中,研究者在动物模型中追踪肿瘤的生长,同时还检测了动物模型对不同癌症药物的反应,整个实验基于肿瘤的生长速率,会花费数周至数月时间。这种新方法目前并未在瑞典医疗系统中使用,但研究人员能够进行相关实验来阐明该方法是否能够发挥作用以及未来患者是否需要利用这种方法进行疾病的治疗。

在一项子研究中,研究者揭示了33名癌症患者对抗癌制剂Karonudib的反应机制,Karonudib是最近卡罗琳学院开发的一种新型制剂。研究结果表明,三分之二的患者样本都能够对疗法产生反应;但问题在于,这

些患者之间是否存在一些共通之处,比如DNA、机体代谢、蛋白表达等等;相关的研究结果或能帮助研究者更好地预测在哪类患者中药物能够真正抑制其机体的肿瘤,并且对癌细胞进行杀灭。

研究者指出,这或许与组织中所发现的突变并没有什么关系,他们所看到的或许也只是一种方式,即肿瘤对疗法会产生耐受性;当然有些肿瘤样本中蛋白的表达水平较高,其能够帮助细胞排斥药物的攻击作用,当然这或许也是一种癌细胞所产生的一种耐受性机制。最后研究者说道,未来我们或许有望利用这种新方法以患者为导向,来鉴别哪种抗癌药物能够给特殊患者带来最大药效;或许也可以以药物开发为导向,帮助鉴别哪类患者会因特殊的抗癌药物而获益,当然这都需要后期研究人员更为深入的研究才能够实现。

Ontarget :抗癌新突破!维生素

C+抗生素

美国斯坦福大学完成的一项最新研究发现,多西环素如果在维生素C作用后加入,可以在实验室条件中高度有效地杀死肿瘤干细胞。

研究人员解释说这种方法提供了一种预防癌细胞耐药的新方法,展示了如何采用联合治疗克服肿瘤细胞耐药性。这种新的联合方式防止了肿瘤细胞改变它们的能量来源,通过防止它们从其他物质获得能量,从

而有效地让这些细胞饥饿。

研究团队发现采用不断增加的多西环素处理三个月可以使癌细胞变成代谢不灵活的细胞。结果就是癌细胞可以存活,但是却被严重抑制,所以它们对饥饿异常敏感。

研究人员首先通过限制肿瘤细胞仅仅采用葡萄糖为唯一能量来源,从而抑制了肿瘤细胞的线粒体,随后他们去掉了葡萄糖,进而有效饥饿癌细胞至死。在这种情况下,维生素C发挥糖酵解抑制剂的功能,该过程是线粒体供能的过程,而线粒体是细胞的能量源。

该团队最近发现维生素C抑制肿瘤细胞生长的疗效比2-DG等药物高10倍,但是他们解释说当维生素C与抗生素联合使用时,其疗效会增加10倍,使得其抑癌效果是2-DG的100倍之多。由于多西环素和维生素C都是无毒的,因此这种方法可以显著降低抗癌疗法的副作用。该团队还发现其他药物也可以作为抗生素处理后的第二剂炸弹,如FDA批准的廉价无毒药物黄连素。

研究人员表示,还需要进一步的证据证明维生素C和其他无毒药物也许在抗癌中发挥重要作用。我们的结果表明它是一种很有潜力的临床试验药物,通过将之添加到许多传统的化疗方案中,可以进一步防止肿瘤复发、进展和转移。

Vitamin C and Doxycycline: A synthetic lethal combination therapy targeting metabolic flexibility in cancer stem cells (CSCs)

[http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=18428](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=18428)

Nat Genet : 首次鉴别出诱发失眠

症的7个风险基因

荷兰阿姆斯特丹大学等机构的研究人员首次发现了和失眠症相关的7个风险基因,相关研究或为研究人员阐明诱发人类失眠的生物学机制提供思路

这项研究中,研究人员对来自113006个个体的组织进行研究发现了7个和失眠症相关的风险基因,这些基因在细胞基因转录调节过程以及胞吐作用中扮演着关键角色。研究者表示,其中一种名为MEIS1的基因,在此前研究中和两种睡眠障碍直接相关,比如睡眠时出现周期性肢体运动(periodic limb movements of sleep, PLMS)和睡眠脚动症(RLS);在同德国亥姆霍兹慕尼黑中心的研究人员进行联合研究后,研究人员推断,基因的遗传突变似乎会引发上述三种睡眠障碍(包括失眠症),其中PLMS和RLS的主要特征为不安分的运动和感觉,而失眠症的主要特点则为一种不安分的大脑意识流。

研究者同时还发现了其它特点之间强烈的遗传重叠现象,比如焦虑性障碍、抑郁、神经质以及较低的主观幸福感,当然这也是一项有趣的研究发现,因为这些特点也趋向于和失眠症密切相关。同时研究人员还研究了相同的遗传突变对于男性和女性的重要性,结果表明,部分遗传突变是不同的,这也就是说,在某些情况下,不同的生物学机制更有可能趋向于诱发男性和女性出现失眠;研究者还阐明了男性和女性在失眠症流行率上的差异,其中包括50岁以上的人群,

而33%的女性都表示经历过失眠症,而男性的比例则为24%。

如今研究人员通过对数千名个体进行诊断和DNA的追踪研究就能够找到诱发疾病的风险基因,英国的生物样本库并不含有和失眠症诊断相关的信息,但研究人员可以询问参与者是否发现睡眠很困难或者有着持续良好的睡眠习惯;通过充分利用来自荷兰睡眠数据库中的信息,英国生物样本库也首次实现了对失眠症个体的特征进行分析确定,当然后期研究人员还希望通过更为深入的研究来开发出治疗失眠症的新型靶向性疗法。

Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits.

<https://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/pdf/ng.3888.pdf>

Nature :发现炎症与精神疾病存

在新的关联

美国波士顿儿童医院的研究人员发现了炎症与精神疾病相关联的机制,并且指出一种潜在的新药物保护大脑免受狼疮和其他的中枢神经系统疾病的神经精神影响。

狼疮导致免疫系统攻击人体的组织和器官。这导致体内的白细胞释放1型干扰素 α ,作为人体中的一种警报发挥作用。这种干扰素结合不同组织中的受体,从而触发一系列免疫活动。然而,在此之前,这些循环细胞因子并不认为能够穿过血脑屏障。

因此,通过利用狼疮模式小鼠开展研究,研究团队非常意外地发现足够数量的1型干扰素 α 似乎确实穿过血脑屏障,从而导致大

脑发生变化。一旦穿过血脑屏障,它发动小胶质细胞攻击大脑的神经元突触。这导致突触在额叶皮质中丢失。

研究团队观察通过给狼疮模式小鼠注射阻断1型干扰素 α 受体的 anti-IFNAR 的药物,他们是否能够降低突触丢失。显著的是,发现相比于未接受这种药物注射的小鼠,在狼疮模式小鼠体内, anti-IFNAR 似乎确实具有神经保护作用,阻止突触丢失。更重要的是,他们注意到接受 anti-IFNAR 治疗的小鼠具有的与精神疾病相关联的行为征兆(如焦虑和认知缺陷等)减少了。

尽管还需开展进一步的研究来精确地确定1型干扰素 α 如何穿过血脑屏障,但是该发现为在未来的临床试验中研究 anti-IFNAR 药物对中枢神经系统狼疮和其他的中枢神经系统疾病的影响奠定基础。作为一种这样的 anti-IFNAR 药物, anifrolumab 当前正在治疗狼疮其他方面的 III 期临床试验中接受评估。

Microglia-dependent synapse loss in type I

interferon-mediated lupus

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22821.pdf>

Nature 利用甘露糖苷选择性地

清除肠道中的致病性大肠杆菌治

疗复发性尿路感染

美国华盛顿大学圣路易斯医学院的研究团队推断如果能够降低肠道中的危险性大肠杆菌数量,那么他们可能降低尿路感染的发生几率,并且可能阻止一些复发性感染。

首先,这些研究人员鉴定出大肠杆菌在

肠道中存活所需的基因。一组基因编码菌毛,它允许这些细菌附着到组织上。早期的研究已发现这种菌毛附着到在膀胱表面上发现的甘露糖,紧紧地结合膀胱表面上的甘露糖受体,从而允许这些细菌在人小便时避免被冲走。缺乏这种菌毛的细菌不能够导致小鼠发生尿路感染(UTI)。

研究人员将尿路致病性大肠杆菌菌株导入到小鼠的膀胱和肠道中来反映在人体中观察到的情形。在发生 UTI 的女性体内,这些导致膀胱问题的相同细菌通常也被发现生活在肠道中。

研究人员让小鼠口服三剂甘露糖苷,随后在接受最后一剂甘露糖苷之后,测量了膀胱和肠道中的细菌数量。发现这些致病性细菌在膀胱中几乎全部消失,并且它们在肠道中的数量降低了100倍,从每种样品1亿个细菌降低到每种样品100万个。

研究人员测量了在甘露糖苷治疗后的肠道微生物组组成,发现甘露糖苷治疗除了对导致大多数 UTI 的细菌之外,对其他的肠道细菌产生最小的影响。这与抗生素治疗后观察到的很多细菌物种丰度发生大规模变化形成鲜明的对比。再者,鉴于甘露糖苷不是抗生素,它可能潜在地被用来治疗抗生素耐药性细菌菌株导致的 UTI。

鉴于小鼠和女性的尿路结构和行为存在的差异使得利用小鼠测试降低肠道中的细菌载量是否真地降低复发性 UTI 发生次数遭受挑战,还需进一步开展人体研究。

Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22972.pdf>

PNAS : 炎症因子能够促进肌肉

再生

美国斯坦福大学医学院的研究者发现,肌肉损伤或过度锻炼之后,炎症反应分子前列腺素 E2 能够促进肌肉干细胞的损伤修复。

在这一研究中,作者发现肌肉在受到损伤之后干细胞会表达大量的前列腺素受体,此外,他们还发现肌肉细胞前列腺素 E2 的表达水平会在受伤的两天之后达到较高的水平。为了寻找其中的分子机制,作者构建了一种转基因小鼠,使得他们能够实时观察肌肉干细胞的再生过程。之后,他们利用低温以及注射毒素的方式引起小鼠的肌肉损伤,并通过这种方式观察肌肉干细胞的增殖情况。

肌肉细胞在受到损伤之后会产生瞬时的前列腺素的表达。体外实验发现前列腺素能够显著地提高肌肉干细胞的增殖能力。而体内的实验也证明了这一结论。研究人员希望这一研究结果能够应用于肌肉干细胞的再生能力,从而促进再生医学的发展。

Prostaglandin E2 is essential for efficacious skeletal muscle stem-cell function, augmenting regeneration and strength

<http://www.pnas.org/content/early/2017/06/09/1705420114.full.pdf>

Nature : 开发出模拟自然发育的

生物工程人肝脏组织

德国、美国和日本的研究人员利用他们开发出的生物工程人肝脏组织发现了之前未知的控制肝脏器官发育过程的分子-细胞交谈网络,极大地促进利用人多能性干细胞

产生健康的可使用的人肝脏组织的努力。

在当前的这项研究中,这些研究人员利用单细胞 RNA 测序 (RNA-Seq) 监控当将细胞在三维环境中结合在一起时,单个细胞如何发生变化。在这种三维环境中,血管细胞、结缔组织细胞和肝细胞发生复杂的通信。

单细胞 RNA-Seq 技术的主要优势在于它提供每一个细胞类型的基因活性蓝图。这些研究人员着重绘制在将这些细胞放置在一起形成肝脏组织之前和之后,每个不同细胞中的有活性的转录因子、信号分子和受体的完整蓝图。研究人员报道他们观察到分子-细胞交谈发生显著的变化,以及当这些细胞在三维环境中一起生长时它们如何作出表现。

单细胞 RNA-Seq 分析也有助于对利用干细胞产生的三维工程肝脏组织与自然发生的人胎儿肝细胞和成人肝细胞进行比较。研究人员观察到实验室培养的肝芽 (liver bud) 具有的分子特征谱和基因特征谱非常类似于在自然发育中的人肝细胞内发现的这些特征谱。

特别地,他们着重揭示出细胞产生的促进血管形成的一种信号蛋白(即血管内皮生长因子, VEGF) 和与 VEGF 进行通信而有助促进血液供应到发育中的肝脏的一种蛋白受体(即 KDR 受体)之间的分子交谈。当前的这项研究证实 VEGF 和 KDR 之间的通信在指导肝脏组织发育和成熟中发挥着至关重要的作用。研究人员指出他们在小鼠肝细胞、自然的人肝细胞和他们的生物工程肝脏发育期间观察了这种交谈。

该研究数据非常清晰地揭示出不同类型的细胞之间的这种对话以一种可能模

拟在人发育期间发生的情形的方式让这些细胞发生变化。尽管针对如何在培养皿中最好地产生功能性的人肝脏组织仍然还有很多东西要去了解,但是这项研究是在这个方向上取得的一项重大进展。

Multilineage communication regulates human liver bud development from pluripotency

<https://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature22796.pdf>

药物研发

产后抑郁症新药临床 II 期效果显著

日前,SAGE Therapeutics 公司宣布该公司的 brexanolone (SAGE-547) 治疗产后抑郁症 (postpartum depression, PPD) 的临床 II 期试验数据在 Lancet 上获得发表。这项试验发现使用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) 进行检测, brexanolone 能够显著降低患者抑郁的严重程度。疗效在治疗开始后 24 小时就开始显现,而且在 30 天后仍然维持在相同水平。Brexanolone 是一种创新 GABAA (gamma-Aminobutyric acid) 受体的别构调节剂 (allosteric modulator), 它能够调节位于神经突触内和突触外的 GABAA 受体的功能。

Janssen 银屑病关节炎药物取得

III 期成功

Janssen Research & Development 近日宣布,关键性 III 期 GO-VIBRANT 临床研究取得积极结果,数据显示静脉注射施用抗肿瘤坏死因子 (TNF) alpha 制剂——SIMPONIA (golimumab 单抗) 有效治疗活性状态的银屑病关节炎 (psoriatic arthritis)。SIMPONIA 是一种注射型、完全人源化的抗 TNF- α 单克隆抗体,其有效靶向具有生物活性的胞外分泌可溶型和跨细胞膜形式的 TNF- α 。

Omeros 肾病药物 OMS721 获

美 FDA 突破性疗法认定

6月13日,Omeros 公司表示,用于 IgA 肾病治疗的 OMS721 获得 FDA 突破性疗法认定。其中,OMS721 是一款靶向于甘露糖结合凝集素相关的丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2) 的人源单克隆抗体,是该免疫系统凝集素通路的关键调节因子。该项突破性疗法的授予是基于 Omeros 公司用于评估 OMS721 用于 IgA 肾病及其他肾疾病的临床 II 期研究数据

政策动向

国家“精准医学研究”项目落地

6月2日,科技部再公示5个国家重点研发计划重点专项的2017年度项目安排,涉及“精准医学研究”、“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”、“材料基因工程关键技术与支撑平台”等,中央财政经费近15亿元人民币。

由钱其军教授牵头申报的“基于修饰型抗体及免疫细胞的精准医学治疗的标准研究”项目,从众多竞争团队中脱颖而出,获得国家重点研发计划立项资助,这也是本次重点专项中在肿瘤免疫治疗专题的唯一立项项目。

沪成立首个“上海市生物医药成果转化创新服务平台”

6月13日,国家科技部、卫生计生委、体育总局、食品药品监管总局、中医药局和中央军委后勤保障部联合发部了《“十三五”卫生与健康科技创新专项规划》,其指导思想中强调“加快关键技术突破,促进成果转化应用”。6月1日起施行的《上海市促进科技成果转化条例》同样指出“加强科技成果转化,促进科学技术转变为现实生产力,对

上海建设具有全球影响力的科技创新中心具有重要意义。”

在近日召开的“2017上海生物医药投融资峰会暨成果推介会”上,揭幕了沪上首个“上海市生物医药成果转化创新服务平台”。

该平台由上海市生物医药科技产业促进中心和上海市虹口区科学技术委员会牵头,与国家技术转移东部中心、中国医药科技成果转化中心、中国医药工业信息中心三家单位共同合作,将汲取海内外科技成果转化的成功经验,涵盖生物医药大健康领域内的企业、高校、科研院所、医疗机构、技术转移示范机构等各类信息源点,通过区块链等信息技术,有效整合各类项目资源,通过认定的第三方评估与开发中心评估与再开发,提供生物医药全产业链增值服务。这为完善本市的科技成果转化机制、加快大健康领域成果转化,铺上了坚实的地基。