

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第28期
(总第28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

Cancer Res: 乳腺癌转移所必需的蛋白 BRD4.....	2
Cancer Res: 靶向 T 细胞中的离子通道 Kv1.3 或可治疗头颈癌	2
Cell: 基因 WNT5A 调节胶质瘤干细胞分化为内皮细胞样细胞	3
Nature: 中国首次利用 CRISPR – Cas9 编辑过的细胞开展人体临床试验	3
Science: tau 蛋白磷酸化起初是为了保护神经元	4
Nat Chem Biol: 从人体细菌基因组中发现两种新型抗生素	4
Nature: 利用一种新的水凝胶在体外培养类器官	5
Nat Chem Biol: 代谢性合成致死癌症疗法开发新方向	5

新药研发

安进/诺华 erenumab 治疗发作性偏头痛第 2 个 III 期临床获得成功.....	6
新药物 cabozantinib 比晚期肾癌一线治疗药物 sunitinib 更有效.....	6
降糖药 Jardiance 显著降低 2 型糖尿病患者心血管死亡风险	6
FDA 授予卫材口服 BACE 抑制剂 E2609 治疗早期阿尔茨海默氏症的快速通道地位.....	6
安进 PCSK9 抑制剂 Repatha III 期临床试验新数据首次表明能显著改善动脉粥样硬化..	6

行业动态

Intel 联手博德研究中心开展基因组信息整合计划	7
罗氏斥资 1 亿美金成立肿瘤免疫卓越研究中心	7
乳腺癌个性化治疗项目在英国剑桥启动.....	7

(周刊 , 内部参考)

上海交通大学医学院图书馆

021-63846590-778045

出版日期 : 2016 年 11 月 28 日

前沿进展

Cancer Res : 乳腺癌转移所必需的蛋白 BRD4

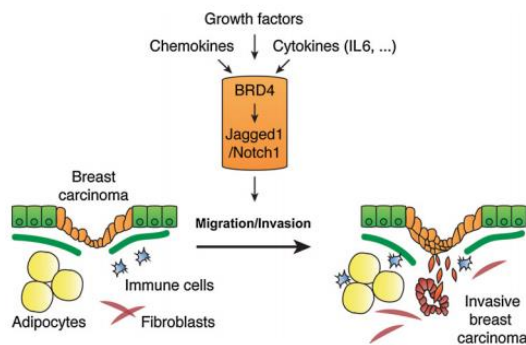
美国波士顿大学医学院的研究人员鉴定出一种新的通路和一种蛋白(BRD4)是乳腺癌扩散所必需的。

研究人员使用代表着一种侵袭性乳腺癌亚型(三阴性乳腺癌)的乳腺癌细胞系,随后利用一种实验设计构建癌细胞转移模型,通过这些细胞系中抑制蛋白BRD4表达,观察到它们的扩散能够受到阻断,这表明BRD4促进乳腺癌扩散。此外,对人乳腺癌进行筛查分析,结果发现高表达BRD4的乳腺癌更可能发生转移。该研究提出BRD4将炎症与乳腺癌扩散进行关联。因此,阻断BET蛋白的小分子具有能够用于治疗的抗炎性质。

尽管这些发现主要着重关注乳腺癌及其转移,但是研究人员计划开展进一步的研究来确定他们的结果是否可用于治疗前列腺癌,因为前列腺癌也存在着类似的参与转移的分子通路。

BRD4 Regulates Breast Cancer Dissemination through Jagged1/Notch1 Signaling

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/22/655>



5.full-text.pdf

Cancer Res : 靶向 T 细胞中的离子通道 Kv1.3 或可治疗头颈癌

美国辛辛那提大学的研究人员发现靶向一种在 T 细胞内有活性的离子通道,能够降低头颈癌生长。这项研究表明缺陷性的 Kv1.3 离子通道——该离子通道调节着 T 细胞中的钙离子存在和肿瘤浸润淋巴细胞中的钙离子异常——可能导致免疫系统不能够抵抗头颈癌。

研究人员利用来自 14 名头颈癌病人的肿瘤样品和血液分析了 Kv1.3 如何影响肿瘤浸润 T 细胞的功能。他们发现相比于血液中的 T 细胞,在肿瘤浸润 T 细胞中,功能性 Kv1.3 离子通道下降了 70%,而且同时伴随着钙离子水平下降,以及攻击和杀死癌细胞的能力下降。CD8+ 淋巴细胞——一种能够杀死癌细胞的 T 细胞——浸润到头颈癌的程度会影响疾病进展和对疗法做出的反应性。此外,CD8+ 淋巴细胞在肿瘤微环境中如何好地发挥功能决定着它们根除癌细胞的能力,CD8+ 淋巴细胞的功能依赖于受到离子通道控制的钙离子。特别地, Kv1.3 离子通道调节着钙离子流进 T 细胞中。

近期发表在 Nature 期刊上的一项研究(Nature, doi:10.1038/nature19364)也提出 Kv1.3 离子通道有潜力作为癌症免疫疗法的新靶标。研究人员表示还需针对这种 CD8+ 淋巴细胞中的 Kv1.3 离子通道进一步开展研究,以便更多地发现它对头颈癌的影响以及靶向它来改善治疗结果的方法。

Kv1.3 channels mark functionally competent CD8+ tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancer

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2016/11/04/0008-5472.CAN-16-2372.full-text.pdf>

Cell : 基因 WNT5A 调节胶质瘤干细胞分化为内皮细胞样细胞

美国德州大学 MD 安德森癌症中心的研究人员鉴定出一种允许癌细胞在大脑中侵袭性地扩散和生长的过程, 确定了基因 WNT5A 在胶质瘤干细胞转化为内皮细胞样细胞 (GdEC) 中发挥着一种关键性的作用, 为开发一种新的治疗胶质母细胞瘤病人的策略提供可能。

研究人员开发出一种胶质母细胞瘤模型来确定胶质瘤干细胞的位置, 其中胶质瘤干细胞像所有的干细胞那样能够变成其他的癌细胞。进一步发现受到基因 WNT5A 调节的胶质瘤干细胞变成内皮细胞样细胞 (endothelial-like cell, GdECs)。这些新的 GdEC 细胞招募现有的内皮细胞, 从而形成一种支持远离原发性肿瘤的浸润性胶质瘤细胞生长的微环境, 导致卫星病灶和疾病复发。临床证据揭示出相对于原发性肿瘤, WNT5A 在这些卫星病灶和复发的肿瘤中具有更高的表达水平, 而且 GdEC 也具有更高的数量, 这就证实 WNT5A 介导的胶质瘤干细胞分化和胶质瘤细胞在整个大脑中扩散存在关联, 从而导致这种癌症非常致命。

近期的临床试验数据表明作为复发性胶质母细胞瘤的一线治疗药物, 得到 FDA 批准的贝伐单抗 (bevacizumab) 并不能够通过靶向血管内皮生长因子 (VEGF) 来让病人获得益处。该研究的初步数据表明

贝伐单抗可能增加 WNT5A 介导的 GdEC 分化和现有的内皮细胞的招募, 而这种招募会给胶质母细胞瘤病人带来未被证实的益处。这种新的策略通过抑制新的肿瘤生长和浸润以及肿瘤复发而应当会改善接受抗 VEGF 疗法的脑癌患者的治疗结果。

Epigenetic Activation of WNT5A Drives Glioblastoma Stem Cell Differentiation and Invasive Growth

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741631460X>

Nature : 中国首次利用 CRISPR-Cas9 编辑过的细胞开展人体临床试验

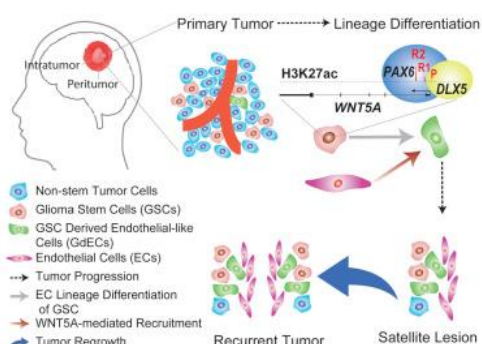
四川大学华西医院的研究团队首次将利用 CRISPR-Cas9 进行过基因编辑的细胞注射到一名病人体内。

经过基因修饰的细胞之前已被注射到人体内, 但是是利用不同的技术实现的。CRISPR-Cas9 被认为是一种更加高效的方法。在这项新的努力中, 该团队从血液样品中分离出免疫细胞, 然后利用 CRISPR-Cas9 寻找它们中的 PD-1 蛋白, 并且让该蛋白不能发挥功能, 而之前的研究已证实这会延缓免疫细胞做出的免疫反应。这些利用 CRISPR-Cas9 进行过基因编辑的细胞被放置在一个容器中, 在那里, 它们在体外培养后能够发生增殖---随后经收集后被注射到一名肺癌病人体内, 其中这名病人已不能够对任何其他的疗法做出反应。

这种 CRISPR-Cas9 技术涉及利用一种结合特定 DNA 序列的向导 RNA 和一种能够在事先选择的位点上切割 DNA 链的 Cas9 酶, 从而允许移除 DNA 链, 或者加入新的 DNA 片段。

CRISPR gene-editing tested in a person for the first time

<http://www.nature.com/news/crispr-gene-editing-tested-in-a-person-for-the-first-time-1.20988>



Science : tau 蛋白磷酸化起初是为了保护神经元

澳大利亚新南威尔士大学(UNSW)和澳大利亚神经科学研究所的研究人员进一步揭示了导致阿尔茨海默病(AD)的细胞过程,推翻了之前持有的关于这种疾病如何产生的观点,并且为开发能够阻止或延缓它的进展的新治疗方案打开大门。

AD 的两个典型特征是蛋白斑块(由 β -淀粉样蛋白组成)的存在和蛋白缠结(由 tau 蛋白组成)的存在。研究人员揭示出这个导致蛋白缠结的过程中的一个关键步骤被误解了。在此之前,科学家们认为 β -淀粉样蛋白导致 tau 蛋白发生磷酸化修饰,从而导致细胞死亡,以及最终导致 AD 产生。

然而这项新研究的结果提示着 tau 蛋白磷酸化起初对神经元具有保护作用,而且 β -淀粉样蛋白攻击这种保护功能直到这种功能逐渐丢失。正是处于这个阶段的毒性水平导致神经元破坏和与 AD 相关联的认知缺陷。 β -淀粉样蛋白对神经元产生毒性,但是 tau 磷酸化的第一步实际上是降低这种毒性。这完全是一种全新的观点;tau 发生磷酸化修饰的原因实际上是保护神经元免受损伤。

这项新的研究利用不同的模式小鼠和来自悉尼大脑库(Sydney Brain Bank)的人大脑组织鉴定出一种被称作激酶 p38 γ 的蛋白,该蛋白协助 tau 发生保护性的磷酸化修饰和干扰 β -淀粉样蛋白产生的毒性。通过研究人脑组织,研究团队发现当 AD 病情进展时,p38 γ 会丢失,不过仍有少量 p38 γ 存在于大脑中。研究的一部分涉及重新导入 p38 γ 和增加它的活性。在小鼠体内观察到,它能够阻止记忆丧失发生,因此它具有真正的治疗潜力。如果我们能够激活这种活性,那么可能能够延缓或者甚至阻止 AD 病情进展。研究人员的下一步将是利用这些发现开

发一种治疗 AD 的新方法。

Site-specific phosphorylation of tau inhibits amyloid- β toxicity in Alzheimer's mice

<http://science.sciencemag.org/content/354/6314/904.full.pdf+html>

Nat Chem Biol : 从人体细菌基因组中发现两种新型抗生素

洛克菲勒大学的研究人员从公共基因数据库中找到存在人体内的细菌基因组,然后使用专门的计算机软件扫描数百个特定编译合成非核糖体肽分子的基因簇,这些非核糖体肽是形成许多抗生素的基础。最后他们使用软件来预测基因簇产生的分子化学结构。通过使用计算方法来选出微生物基因组中产生抗生素化合物的基因,然后跳过细菌培养过程直接合成这些化合物本身,用此类方法,他们已经成功找到两种新型抗生素——Humimycin A 和 Humimycin B。两者都发现于一种称为红球菌属细菌中,这是传统细菌培养中从未发现的新抗生素。

研究显示,humimycins 通过抑制细菌细胞壁合成酶来切断细胞壁合成途径,细菌当即死亡。Humimycins 的作用还不止如此,其中一种 humimycins 可以用来重新敏化细菌,消除细菌对 β -内酰胺的抗药性。在实验中,研究人员将具有 β -内酰胺抗性的葡萄球菌暴露于与 β -内酰胺抗生素和 humimycin A 的混合物中,发现细菌立刻死亡。即使 Humimycin A 含量很少时,相同结果仍然出现。因此猜测两种抗生素都对中断细菌生命活动起到了作用。希望这一发现能够激发更多科研团队挖掘细菌基因组,找到更多的新型抗生素。

Discovery of MRSA active antibiotics using primary sequence from the human microbiome.

<http://www.nature.com/nchembio/journal/v12/n12/pdf/nchembio.2207.pdf>

Nature：利用一种新的水凝胶在体外培养类器官

瑞士洛桑联邦理工学院（EPFL）的研究人员开发出一种培养微型化身体器官的水凝胶，所培养出的微型化身体器官能够用于临床诊断和药物开发之中。

当前的类器官在一种标准化的可控方法中非常难以培养，其中这种方法是设计和使用它们的关键。如今，EPFL 研究人员通过开发出一种“水凝胶”而解决了这个问题，其中这种水凝胶提供一种完全可控的和可调整的方法来培养类器官。这种正在申请专利中的水凝胶是由水和聚乙二醇（polyethylene glycol）组成的，其中聚乙二醇是一种如今受到广泛使用的存在多种形式的物质。

研究人员利用这种水凝胶让肠道干细胞长出一种微型肠道。这种功能性的水凝胶不仅是一种目标，而且也是鉴定影响这些干细胞扩增和培养类器官的能力的因子。通过仔细地调整这种水凝胶的性质，他们发现这种类器官形成过程的不同阶段需要不同的力学环境和生物组分。一个这样的因子是纤连蛋白（fibronectin），它协助这些干细胞附着到这种水凝胶中。研究人员发现这种附着本身在培养类器官中发挥着非常重要的作用，也发现这种水凝胶的物理硬度在调节肠道干细胞行为中发挥着一种不可或缺的作用，从而有助认识细胞如何能够感知和处理物理刺激，并对这些物理刺激作出反应。

鉴于这种水凝胶是人造的，因此控制它的化学组成和关键性质以及确保批间一致性是比较容易的。而且因为它是人工制造，所以它不会产生任何感染风险或触发免疫反应。同样地，它提供一种方式将类器官从

基础研究转移到未来的制药和临床应用之中。研究人员如今正在研究其他的干细胞类型以便将他们的水凝胶的这些优势性能应用到其他的组织中。

Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20168.pdf>

Nat Chem Biol：代谢性合成致死癌症疗法开发新方向

基因泰克和药明康德的研究人员发现了一种在体外和体内条件下均可有效抑制 LDHA 活性的小分子 GNE-140，且后者还能与氧化磷酸化抑制剂苯乙双胍（phenformin）等药物对癌细胞产生合成致死效应。不仅如此，他们还发现了能有力应对癌细胞对 GNE-140 产生抗性的方法。

研究人员从含有近200万种小分子的库中进行了 LDHA 抑制剂的高通量筛选，并对初步筛出的先导化合物进行改造，得到了具有更高 LDHA 活性抑制能力的 GNE-140。结构分析显示，GNE-140 可结合到 LDHA 上的活性位点。在对 MIA PaCa-2 胰腺癌细胞系进行的试验中，GNE-140 可显著抑制癌细胞的增殖和乳酸生成，而较长时间的处理则可导致癌细胞死亡。进一步的分析显示，GNE-140 使得癌细胞中丙酮酸及其上游的糖酵解代谢通路组分的水平升高，而这些组分则更多地进入了除三羧酸循环之外的其他代谢途径，转化为其他物质，包括甘油-3-磷酸、丙氨酸等。

Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition.

<http://www.nature.com/nchembio/journal/v12/n10/pdf/nchembio.2143.pdf>

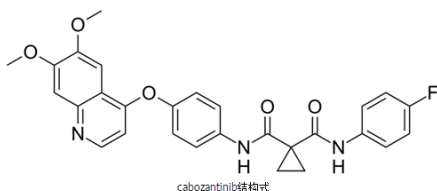
药物研发

安进/诺华 erenumab 治疗发作性偏头痛第 2 个 III 期临床获得成功

安进近日公布了每月一次皮下注射偏头痛新药 erenumab (AMG 334) III 期临床研究 STRIVE 的积极顶线数据。数据显示,与安慰剂相比,两种剂量 erenumab (70 和 140mg) 使发作性偏头痛患者每月平均偏头痛天数从基线实现统计学意义的显著减少,达到了研究的主要终点。erenumab (AMG 334) 是一种全人源化单克隆抗体药物,通过靶向降钙素基因相关肽 (CGRP) 受体发挥抑制作用,该受体被认为在偏头痛的发生中发挥了关键作用。

新药物 cabozantinib 比晚期肾癌一线治疗药物 sunitinib 更有效

根据来自美国达纳-法伯癌症研究所等机构的研究人员的随机 II 期临床试验的结果,一种实验性肾癌药物卡博替尼 (cabozantinib) 要比标准的一线药物更好地治疗被认为有风险比平均治疗结果还要差的转移性肾癌病人。相比舒尼替尼 (sunitinib,



商品名 Sutent) 的病人,接受卡博替尼治疗的病人具有更长的疾病进展时间,即他们的癌症恶化前的时间间隔。初始数据也表明卡博替尼与这项研究期间死亡风险下降 20% 相关联。

降糖药 Jardiance 显著降低 2 型糖尿病患者心血管死亡风险

勃林格殷格翰-礼来糖尿病联盟近日在 2016 年美国心脏协会科学会议 (AHASS 2016) 上公布了糖尿病药物 Jardiance (empagliflozin, 恩格列净) 里程碑意义的临床研究 (EMPA-REG OUTCOME) 的新数据。数据显示,在伴有高风险心血管 (CV) 事件的 2 型糖尿病成人患者中,与安慰剂+标准护理 (包括降糖药和 CV 药物) 相比, Jardiance+标准护理持续降低了心血管死亡风险,并且与基线心血管疾病类型无关。

FDA 授予卫材口服 BACE 抑制剂 E2609 治疗早期阿尔茨海默氏症的快速通道地位

FDA 近日授予卫材的实验性药物 E2609 治疗早期阿尔茨海默氏症 (AD) 的快速通道地位。E2609 是一种新一代口服 β -分泌酶 (BACE) 抑制剂,由卫材内部发现,2014 年与百健达成合作,开发用于 AD 的治疗。目前,正处于 III 期临床开发。上月底,卫材和艾尔健已正式启动 E2609 治疗 AD 的 III 期临床项目 MISSION AD 的患者招募工作,该项目在美国的早期阿尔茨海默氏症患者中开展,将评估 E2609 的疗效和安全性。

安进 PCSK9 抑制剂 Repatha III 期临床试验新数据首次表明能显著改善动脉粥样硬化

近日,安进公布了 PCSK9 抑制剂 Repatha 治疗心脏疾病的关键 III 期临床试验数据,表明该药物能够显著去除动脉粥样硬化斑块,这一数据首次说明 Repatha 除了降低胆固醇之外,能够改善动脉粥样硬化症状。

行业动态

Intel 联手博德研究中心开展基因组信息整合计划

最近,博德研究中心宣布与IT巨头Intel公司签订了一份为期五年,总价值达2500万美元的合作协议,该协议致力于在未来五年内整合现有私人、公众以及云平台上的基因组数据以加速生命科学领域研究。通过这一合作,博德研究中心希望能够将自身数据与外界数据相结合,打造一个更加统一的生物信息学平台。

按照协议,双方将进行三方面的合作。首先,Intel将为博德中线拥有的基因组分析工具GATK量身定做合适的硬件设施,建立包括公共云平台在内的硬件环境。这一项目旨在降低该中心在利用和分析不同来源基因组数据时可能遇到的困难。此外,博德研究中心还将在Intel的帮助下改造现有的软件工具,如其工作流运行引擎Cromwell以及GenomicsDB,以保证这些工具能够在Intel基础的计算平台上兼容。这一软件优化将能够进一步加强中心对相关数据的处理能力。最后,双方还希望帮助生物医药公司、学术机构以及医疗保险提供者在内的多个使用者打造一个基因组数据共享平台。为了实现这一目的,Intel和博德研究中心将开发新的工作流执行模型以支持和分流数据。如果这一计划得以实现,研究人员相信将会为药物研发以及临床诊断带来巨大变革。

罗氏斥资1亿美金成立肿瘤免疫卓越研究中心

罗氏公司11月17日发布声明称将斥资1亿美元构建一个卓越研



究中心(imCORE),该中心由21个在全球范围内致力于肿瘤免疫疗法研发的学术研究中心组成。成立imCORE的目的是通过快速开展临床前和临床研究以及收集和共享数据来推进有潜力的新肿瘤免疫疗法。来自21个领先的肿瘤免疫研究机构的临床研究人员将与罗氏以及罗氏旗下Genetech公司的研究人员一起合作开展研究。

罗氏公司旗下的PCI项目目前有超过20个候选药物,其中10个正在开展临床试验研究。除了研发新疗法,imCORE还将与罗氏合作开发诊断技术,并收集和应用新数据。imCORE的资金将用于支持与肿瘤免疫相关的基础和临床研究合作,以后会增加在肿瘤免疫治疗领域持续研发的投资量。

乳腺癌个性化治疗项目在英国剑桥启动

一个乳腺癌个性化治疗项目最近在英国剑桥大学癌症研究所启动,该项目旨在根据病人的DNA和RNA为病人量身定制治疗方法。

该个性化治疗项目将对250位乳腺癌病人体内的肿瘤细胞进行基因组和基因表达分析,提高对病情的诊断进而制定治疗方法。找出在乳腺癌细胞中发生错误的基因将帮助研究人员进一步理解癌症如何发生发展和扩散。还有助于医生为病人选择最佳的治疗方案。

研究人员希望在英国国家健康中心的乳腺癌科研究一下这种个性化诊断和治疗项目的实施情况如何,并可以在未来某一天在全英国推广该个性化治疗项目。目前该项目得到阿登布鲁克慈善信托(ACT)110万欧元的启动经费。