

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2016

第20期
(总第20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

Immunity: 利用新型 CAR-T 免疫疗法治疗实体瘤	2
Nat Med: 骨质疏松药物预防遗传性乳腺癌	2
Nat Immunol: NK 细胞抗肿瘤的新型免疫检查靶点	3
Clin Cancer Res: 靶向胰腺神经内分泌肿瘤新药物	3
Nat Immunol: 胆固醇天然衍生物抑制 T 细胞活化	4
PLoS Pathog: 首次揭示 HIV 侵入细胞核机制	4

药物研发

PD-1/IDO 组合注册试验开始, 首个小分子 IO 药物进入 III 期临床	5
武田全球首个诺罗病毒疫苗 TAK-214 进入 II 期临床开发	5
FDA 批准了首个 CRISPR 人体试验计划	5

（周刊，内部参考）

出版日期：2016 年 6 月 27 日

021-63846590-778045

前沿进展

Immunity : 利用新型 CAR-T 免疫疗法治疗实体瘤

美国宾夕法尼亚大学的研究人员经过基因修饰设计出一种识别一种组合物的 CAR 能够用于 CAR-T 免疫疗法中以便治疗一系列实体瘤,该组合物由一种已知的癌症相关表面蛋白和一种癌症相关糖分子组成。胰腺癌模式小鼠体内证实了这种新的 CAR-T 疗法的有效性。

在这项研究中,研究人员构建出表达特定 CAR 的 CAR-T 细胞,其中这种 CAR 特异性地识别粘蛋白 1 (MUC1) 上截短的糖分子。当将这些 CAR-T 细胞注射回白血病或胰腺癌小鼠体内后,肿瘤都萎缩了,而且在大多数小鼠中被消除了。在接受 CAR-T 治疗后,胰腺癌小鼠仍然活了 113 天;然而,在接受不能够靶向识别具有截断的糖分子的 MUC1 蛋白的 CAR-T 治疗的小鼠当中,仅有三分之一的小鼠存活下来。重要的是,这些经过基因修饰的 CAR-T 不损伤正常细胞,也不损伤不具有这种异常糖分子的细胞。

此外,利用高性能显微镜证实正常的细胞仅在细胞内部表达不成熟的癌症相关的 MUC1 蛋白版本,然而,癌细胞将这种异常的蛋白运送到其表面,因此,这有助于解释为何这些经过基因修饰的 CAR-T 仅能够识别肿瘤细胞表面上的这种癌症特异性的蛋白。

这些发现提示着靶向识别在正常组织和实体瘤中发现的蛋白上存在的异常的癌症特异性糖分子可能成为一种治疗实体瘤的新免疫疗法。研究人员研究证实了这种新的癌症靶向疗法的安全性和有效性。目前正在其他模型中继续评估这种疗法的安全性。一旦新的模型评估完毕,计划将这种疗法推向针对实体瘤患者的 I 期临床试验当中。

Engineered CAR T Cells Targeting the Cancer-Associated Tn-Glycoform of the Membrane Mucin MUC1 Control Adenocarcinoma
[http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613\(16\)30202-3.pdf](http://www.cell.com/immunity/pdf/S1074-7613(16)30202-3.pdf)

Nat Med : 骨质疏松药物预防遗传性乳腺癌

澳大利亚 Walter & Eliza Hall 医学研究所发现骨质疏松药物 denosumab 能够延缓乳腺癌生长,进一步临床研究正在确定其能否作为乳腺癌高风险女性的治疗药物。

该研究发现服用 denosumab 能够将 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的危害降低到很低水平。研究人员首先对携带 BRCA1 突变的病人乳腺组织进行了分析,发现一组生长速度很快的细胞似乎是形成乳腺癌的祖细胞。在这些细胞中发现一种叫做 RANK 受体的分子,能够在女性怀孕和月经期间向乳腺细胞传递生长信号,如果该分子功能发生紊乱,乳腺细胞就会开始分裂并逐渐出现增殖失控导致乳腺癌发生。而之前研究已经证明 denosumab 本身能够靶向 RANK 受体治疗骨质疏松或治疗发生乳腺癌骨转移的病人。而该研究在乳腺癌小鼠模型和分离的人类乳腺癌细胞上检测了 denosumab 的作用,发现该药物能够预防或延缓肿瘤发育。

这表明研究人员可能发现了一种帮助癌症高风险女性,特别是 BRCA1 突变携带者预防乳腺癌发生的潜在治疗方法。但是他们仍然对这些结果保持谨慎态度,希望能够将这些研究结果转化到临床应用。目前临床研究已经展开,预期进行两年。

RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers.
<http://www.nature.com/nm/journal/vaop/ncurrent/full/nm.4118.html>

Nat Immunol : NK 细胞抗肿瘤的新型免疫检查靶点



澳大利亚 Walter & Eliza Hall 医学研究所对 CIS 蛋白在 IL-15 介导的 NK 细胞激活过程中的作用以及其在 NK 细胞抗癌中的生理意义进行了深入研究。

首先,研究人员构建了 CIS 缺失突变体小鼠,通过比较其 NK 细胞与来自野生型小鼠体内的 NK 细胞的表型,发现突变体 NK 细胞在增殖,杀伤以及受到 IL-15 刺激后的激活反应都要明显高于对照组。进一步通过转录组水平的检测,发现 CIS 的缺失会导致许多基因表达水平的变化,其中包括一些丝氨酸蛋白酶或其抑制剂、细胞凋亡调节因子、转录因子以及去泛素化酶。

通过对 NK 细胞体外检测,研究人员发现 CIS 的缺失能够提高 IL-15 的信号强度,其中 JAK-STAT 扮演了重要的角色。接下来,通过酶活检测,发现缺失 CIS 后 NK 细胞内部蛋白激酶的酶活力有明显的提升。进一步通过生化手段证明 CIS 能够通过其 SH2 结构域与 JAK 的结合促进其蛋白酶体降解过程;另一方面,这一结合也能够抑制其酶活性。

最后,通过利用小鼠的肺癌以及乳腺癌模型,研究人员证明了 CIS 的阻断能够有效降低肿瘤的恶化程度。

CIS is a potent checkpoint in NK cell - mediated tumor immunity

http://www.nature.com/ni/journal/v17/n7/full/ni.3470.html?WT.ec_id=NI-201607&spMailingID=51659965&spUserID=MzQ0NTc3MzY5MjcS1&spJobID=943091375&spReportId=OTQzMDkxMzc1S0

Clin Cancer Res : 靶向胰腺神经内分泌肿瘤新药物

西班牙 Bellvige 生物医学调查研究所的研究人员发现,PI3 蛋白激酶(PI3K)抑制剂对胰腺神经内分泌肿瘤(PanNETs)具有潜在的治疗希望。该研究为人们提供了 PI3K 作用于癌症的重要信息并开启了胰腺神经内分泌肿瘤和其它类型癌症的治疗新方法。

众所周知,PI3K 蛋白信号通路的突变发生在 16% 的 PanNETs 患者中;在目前的研究中,研究人员评估了 40 个人类肿瘤样本和患有 PanNETs 的小鼠模型中 PI3K 蛋白信号通路激活的频率,并研究了使用通用 PI3K 和同类的特殊抑制剂抑制小鼠模型中这种通路的治疗效果。

研究小组发现,不管是通用 PI3K 还是称为 p110 α 的特定 PI3K 同种类型的药物抑制剂都足以诱导肿瘤细胞死亡和阻碍血管生长,阻止肿瘤的发展和转移。然而同种类型选择性抑制剂比通用抑制剂有更低的毒性,因此实现完全的通路抑制需要较高的 p110 α 药物剂量。

这些结果显示治疗这种恶性肿瘤的一种新型靶向疗法:PI3K 抑制剂已经用于临床实践中。通过 PI3K 激酶在促进转移中的作用阐明了在肿瘤生物学中 PI3K 激酶的一种新功能。

Therapeutic benefit of selective inhibition of p110 α PI3-kinase in pancreatic neuroendocrine tumors
<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clin cancerres/22/12.toc.pdf>



Nat Immunol : 胆固醇天然衍生物抑制 T 细胞活化

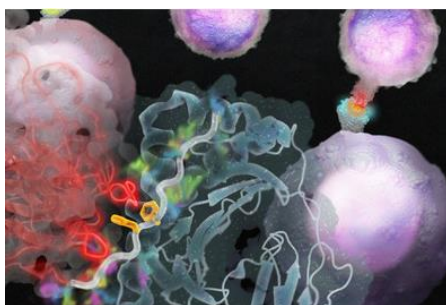
美国斯坦福大学对胆固醇与 TCR 信号之间的关系进行了深入研究。首先,研究人员利用胆固醇硫酸盐(CS)刺激 T 细胞,同时对 T 细胞进行 anti-CD3 抗体刺激。结果显示,CS 的刺激能够抑制 anti-CD3 引起的 T 细胞的激活。进一步通过生化试验发现 CS 能够破坏 TCR 在细胞膜表面的聚集状态。之后,发现 CS 能够特异性地与细胞膜表面 TCRb 结合,并破坏其与细胞膜表面胆固醇的相互结合状态。

接下来,通过比较在不同的胸腺分化时期的 T 细胞中 CS 的丰度,研究人员发现在双阳性 T 细胞阶段细胞合成 CS 的水平最低,这也与其较高的敏感性有关。通过人为地提高双阳性 T 细胞中 CS 的水平,这部分细胞发生异常并进入细胞凋亡状态。

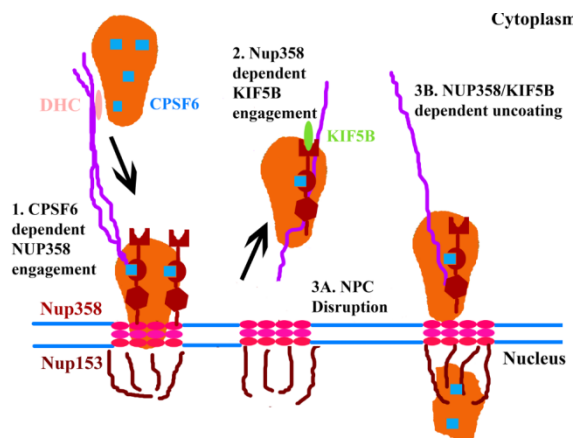
最后,研究人员发现在缺失了合成 CS 的硫基转移酶基因的情况下, T 细胞识别自身抗原的能力受到了明显影响。然而,如果 CS 的缺失发生在胸腺阴性选择过程中,则自身反应性 T 细胞通过阴性选择的几率会变低。

Inhibition of T cell receptor signaling by cholesterol sulfate, a naturally occurring derivative of membrane cholesterol.

http://www.nature.com/ni/journal/v17/n7/full/ni.3462.html?WT.ec_id=NI-201607&spMailingID=51659965&spUserID=MzQ0NTc3MzY5MjcS1&spJobID=943091375&spReportId=OTQzMdKxMzc1S0



PLoS Pathog : 首次揭示 HIV 侵入细胞核机制



美国芝加哥洛约拉大学的研究人员解决了一个长期困扰着 HIV 研究界的秘密: HIV 如何成功地进入免疫系统细胞的细胞核。这一发现有助于人们开发出新的有效地治疗 HIV/AIDS 的药物。

研究人员发现一种被称作 KIF5B 的马达蛋白与 HIV-1 的蛋白外壳和细胞核孔相互作用,从而允许 HIV 进入细胞核。正常情形下, KIF5B 在细胞内远离细胞核的地方运送多种运载物。但是 HIV 劫持 KIF5B, 让它发挥一种不同的作用: 它诱导 KIF5B 扯下核膜片段,并将这些片段运送到远离细胞核的地方,因而使得核孔足够宽而使得 HIV 能够穿过。(这些核膜片段实际上是由一种被称作 Nup358 的核孔蛋白扯下的,但是在 KIF5B 的介导下完成的。)

这一发现为抵抗 HIV 提供一种潜在的新策略。开发阻止 KIF5B 破坏核孔的药物将会阻止 HIV 悄无声息地溜进细胞核中。这会使得免疫系统有足够的时间发出警报,从而攻击和摧毁 HIV。

KIF5B and Nup358 Cooperatively Mediate the Nuclear Import of HIV-1 during Infection

<http://journals.plos.org/plospathogens/article/asset?id=10.1371%2Fjournal.ppat.1005700.PDF>

药物研发

PD-1/IDO 组合注册试验开始，首个小分子 IO 药物进入 III 期临床

Incyte 公司的 IDO1 抑制剂和默沙东的 PD-1 抗体 Keytruda 组合作为一线疗法治疗晚期黑色素瘤的 III 期临床试验正式开始。这个叫做 ECHO301 的试验准备招募 600 个病人，按病人 PD-L1 表达和 BRAF 变异分成多组，一级终点是无进展生存期和总生存期。试验预计 2018 年结束。这个实验将是 IO 疗法的一个重要里程碑。

Keytruda 是晚期恶性黑色素瘤的一线用药，并且不受 BRAF 变异限制。而 Epacadostat 则是最领先的小分子 IO 药物。二者组合在 I 期临床中显示 57% 应答率，这和 Keytruda 单方 50% 的应答率类似。但 III 期临床比较的是无进展生存期和生存期这些对病人更有价值的指标，Epacadostat 能带来多少收益还是一个很大的问号。

武田全球首个诺罗病毒疫苗 TAK-214 进入 II 期临床开发

日本制药巨头武田 (Takeda) 近日宣布，该公司开发的诺罗病毒疫苗 TAK-214 在 I 期 IIb 期疗效临床实验中接种了首例受试者。该疫苗也是唯一一个进入人体临床试验的诺罗病毒 (norovirus) 疫苗产品。

TAK-214 采用了病毒样颗粒 (virus-like particle, VLP) 抗原技术，精确模拟了诺罗病毒的外表面。目前，采用 VLP 技术开发的乙肝疫苗 (hepatitis B) 和人类乳头状瘤病毒 (HPV) 疫苗均已获美国 FDA、EMA 和日本卫生劳动福利部 (MHLW) 批准。

TAK-214 包括了来自基因型 GI.1 和 GII.4 诺罗病毒的抗原，这 2 个基因型代表

了引起大多数人类疾病的基因型诺罗病毒。来自 I/II 期临床的数据显示，TAK-214 的一般耐受性良好，并且在人体攻毒实验中与减轻的疾病症状和严重程度相关。

武田此次宣布的是一项 IIb 期、双盲、随机、安慰剂对照临床试验，将纳入 18-49 岁的健康男性和女性成人受试者，评估 TAK-214 肌肉注射免疫抵抗诺罗病毒感染所致的中度或重度急性胃肠炎 (AGE) 的有效性。

FDA 批准了首个 CRISPR 人体试验计划

美国宾夕法尼亚大学的研究人员们提出了一项计划，他们希望能够用 CRISPR 来编辑人体的免疫细胞，进而治疗相关的疾病。该计划最近已经获得了 FDA 的批准。如果该计划能够顺利实施，将是第一次用 CRISPR 系统进行的人体基因编辑试验。

宾夕法尼亚大学已经向 FDA 提交了 CRISPR 治疗人类癌症的临床试验的申请。该申请主要目的在于，抽取人体的免疫细胞 (T 淋巴细胞)，经过 CRISPR 基因改造后的这些免疫细胞，被重新导入到人体中，进而可以用来治疗癌症。值得注意的是，该项目并非是编辑人体胚胎细胞，因此不会有“转基因人”的出现。

尽管美国 FDA 已经批准了该研究申请，该研究项目还需要同时获得项目所在医疗单位的批准。如果顺利的话，该项目还会得到科技大亨西恩·帕克的资助，将通过他在今年四月成立的帕克癌症免疫治疗研究所对这个计划给予资助。