

转化医学快讯

TRANSLATIONAL
MEDICINE
EXPRESS

2018

第3期
(总第66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

Sci Trans Med: 新型医用胶有助于治疗恶性肿瘤.....	2
Science: 利用实验室培养的微型肿瘤有望实现癌症个性化治疗.....	2
Nat Commun: 发现帕金森病治疗新靶点.....	3
Cell: Pumilio1 基因表达水平竟影响神经性疾病的严重程度.....	4
Nat Commun: 揭示自身免疫性肾病的发生机制.....	4
Cell Rep: 发现免疫系统的新型调节因子.....	5
Nat Commun: 炎症负向调控新机制.....	5
Cell Metabol: 阐明肝脏对食物做出产生快速反应的分子机制.....	6
Science: 首次实时观察到凝缩蛋白挤压 DNA 形成环状结构.....	6

药物研发

FDA 批准短期急性疼痛的前体治疗药物.....	8
FDA 批准迈博斯生物第二代 PD-L1 抗体进入临床.....	8
FDA 批准礼来 abemaciclib 用于晚期乳腺癌初始治疗.....	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 : 2018 年 3 月 2 日

021-63846590-778045

前沿进展

Sci Trans Med : 新型医用胶有

助于治疗恶性肿瘤

美国北卡罗来纳大学教堂山分校等机构的 researchers 发明出一种可植入的胶状支架, 该结构能够与化疗-免疫疗法药物相结合, 进一步通过特殊的方式将其运送到肿瘤组织中。目前动物实验结果表明该研究能够为转移性癌症患者提供有效的帮助。

在这项研究中, 研究人员开发出了一种生物反应性支架系统, 本质上是一种水溶胶; 该材料具备多孔网状结构, 能够加载治疗药物。研究者们将化疗药物 gemcitabine 与免疫疗法药物 PD-L1 阻断性抗体结合在水溶胶中, 进一步将其注射入肿瘤组织。水溶胶能够促进肿瘤细胞产生明显特性, 从而易于被药物识别; 之后, 在高度的 ROS 环境下, 水溶胶能够快速降解, 从而释放 gemcitabine 以及 PD-L1 抗体。研究人员利用上述方法检验了其两种癌症类型——B16F10 黑色素瘤以及 4T1 乳腺癌的治疗效果。结果显示, 该方法能够有效使得肿瘤微环境变得易于攻击, 此外, 该方法能够有效抑制癌症的复发。

Wang C, Wang J, Zhang X, et al. In situ formed reactive oxygen species-responsive scaffold with gemcitabine and checkpoint inhibitor for combination therapy. *Sci Transl Med*. 2018 Feb 21;10(429).
<http://stm.sciencemag.org/content/10/429/eaan3682/tab-pdf>

Science : 利用实验室培养的微

型肿瘤有望实现癌症个性化治疗

英国癌症研究院等研究机构的研究人员发现, 利用在实验室培养的源自患者的“微型肿瘤 (mini tumour)”测试癌症药物可能有助于对患者开展个性化治疗。这项研究是在肠癌、胃癌和消化系统的其他癌症中开展的。研究人员利用一系列药物处理这些源自患者的微型肿瘤, 随后将这种处理效果与成功地在这些患者中进行治疗取得的效果进行比较, 在将近 90% 的病例中, 这种方法会发现有机会让患者肿瘤缩小的药物。

在患者中不起作用的药物也不会对这些微型肿瘤产生影响。这提示着它们可能有助于预测药物在什么情形下不起作用。这项研究的结果并不会改变患者的治疗方式。但是这种方法有可能在未来用于辅助治疗选择。研究人员认为这种技术需要在更大的临床试验中进行测试, 但是它“有潜力协助提供真正的个性化治疗。”

微型肿瘤, 也被称作类器官 (organoid), 是在实验室中培养成的癌细胞微球。它们能够由组织样品 (活组织样本) 培养出。科学家们获得来自肿瘤的组织, 将它们放置在凝胶中, 它们自由生长形成三维癌细胞球。这些研究人员认为以这种方式培养癌细胞能够更好地反映它们在体内的行为。

这些研究人员利用来自 71 名患者晚期肠癌、胃癌或胆管癌患者的活组织样本培养出微型肿瘤, 其中这些患者的癌症已经扩散到人体的其他部位。他们在这些微型肿瘤上测试了 55 种癌症药物, 从而允许他们将这

些测试结果与每名患者对接受的药物治疗做出的反应进行比较。微型肿瘤要比寻找癌细胞 DNA 中的基因缺陷(突变)更加有效地预测药物在什么情形下是有效的。

这项研究着重关注胃癌和肠癌,但是研究人员表示这种技术可应用于各种癌症类型。人们已培养出各种不同癌症(包括肝癌、胰腺癌和食管癌)的类器官。专家表示,这项研究突出了利用患者样本培养出的类器官的预测能力,而且类似的方法已被成功地用于血液癌症,现在需要理解的是如何在符合临床决策和治疗时间范围内做到这一点。

除了有潜力用于个性化治疗外,类器官还可以在药物开发中发挥着重要的作用,如何更好地模拟肿瘤对治疗做出的反应可能有助于加速药物发现,甚至减少对动物实验的依赖。

Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):920-926. <http://science.sciencemag.org/content/sci/359/6378/920.full.pdf>

Nat Commun : 发现帕金森病

治疗新靶点

加拿大圭尔夫大学的研究人员发现了帕金森病中神经细胞死亡的原因之一,可能有助于未来延缓这种致命神经退行性疾病的治疗。

研究人员发现神经细胞内的一种分子——双磷脂酰甘油可以帮助确保 α -突触核蛋白(α -syn)正确折叠。研究人员表示,发现双磷脂酰甘油在维持这些蛋白质功能中扮演的重要角色意味着双磷脂酰甘油也

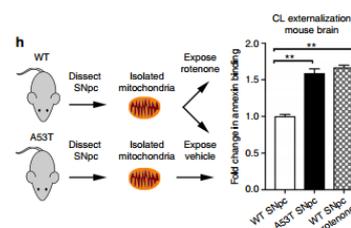
许代表着对抗帕金森药物开发的新靶点,但现在还没有方法可以防止神经细胞死亡。

这项研究使用了从患者身上收集的干细胞。研究团队研究了神经细胞如何处理错误折叠的 α -syn。研究人员认为,如果更深入地了解细胞如何正常的折叠 α -syn,也许就可以探索出溶解这些聚集物并延缓疾病进展的方法。这项研究由加拿大帕金森资助,研究人员发现细胞内的 α -syn会与线粒体结合,而双磷脂酰甘油就是在线粒体内。细胞使用线粒体产生能量并驱动代谢。

通常情况下,线粒体中的双磷脂酰甘油将突触核蛋白从有毒的蛋白沉积物中抽取出来并使之重新折叠为无毒状态。研究人员还发现帕金森病患者体内这个过程会随着时间慢慢减弱,最终线粒体被摧毁。结果就是细胞慢慢死亡。基于这些发现,研究人员现在对帕金森病患者的神经细胞死亡的原因以及如何干预有了更深的了解。研究人员同时表示研究双磷脂酰甘油在蛋白折叠过程中发挥的作用可能帮助开发出新药或者疗法延缓这种疾病的进展。最后研究人员希望可以先在动物模型中治疗这种疾病,这将是治疗这种疾病的重要步骤。

Ryan T, Bamm VV, Stykel MG, et al. Cardiolipin exposure on the outer mitochondrial membrane modulates α -synuclein. *Nat Commun*. 2018 Feb 26;9(1):817.

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-03241-9.pdf>



Cell :Pumilio1 基因表达水平竟

影响神经性疾病的严重程度

一个国际研究团队在一项新的研究中，发现人 PUMILIO1 基因发生的突变也会导致与脊髓小脑共济失调 1 型 (SCA1) 相类似的病症。这些发现有助于更好地理解神经疾病的遗传基础，并且提示着鉴定蛋白调节物将会筛选出新的候选致病性基因。

在这项研究中，研究人员探究了他们在小鼠体内的发现——作为 Ataxin1 的一种调节物，Pumilio1 发生突变导致类似于 SCA1 的神经疾病——适用于人体的可能性。

研究人员开始在世界各地的大型基因组数据库中寻找具有与 SCA1 相类似症状的患者，鉴定出 15 名 PUMILIO1 基因发生不同突变的患者，将这些患者分为两组。在一组中，PUMILIO1 蛋白的数量大约是未患这种疾病的人的一半。这组患者患上这种疾病的一种严重形式，并且这种疾病形式早在 5 个月至 1 岁之间就已开始发生。这些儿童出现癫痫发作、共济失调、运动协调性差和发育迟缓等问题。在另一组患者中，PUMILIO1 的数量是未患上这种疾病的人的 75%。这组患者在 40 或 50 多岁时出现较为温和的共济失调形式。这项研究表明同一个基因发生的突变基于对它表达的蛋白产物的破坏程度能够导致显著不同的神经问题。

研究人员表示，这些发现是非常激动人心的。他们了解到这种疾病的症状依据 PUMILIO1 蛋白水平的不同而存在着差异。过去认为某些蛋白水平的适度变化，比如降低 25%，不会对个人产生不利的影响。就这

项研究而言，研究人员发现事实并非如此。从临床角度来看，这是一个重要的发现，PUMILIO1 或其他蛋白的水平下降 25% 的人可能仅在晚年才会出现症状。这些发现也对阿尔茨海默病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症等其他的神经退行性疾病产生影响。鉴定参与这些疾病的蛋白调节物将提供一个与它们存在潜在关联性的候选基因列表，并且为开发新的治疗策略开辟新的途径。

Gennarino VA, Palmer EE, McDonnell LM, et al. A Mild PUM1 Mutation Is Associated with Adult-Onset Ataxia, whereas Haploinsufficiency Causes Developmental Delay and Seizures. Cell. 2018 Feb 22;172(5):924-936. https://ac.els-cdn.com/S0092867418301508/1-s2.0-S0092867418301508-main.pdf?_tid=spdf-113fd872-1f5f-434a-a3f7-481d7a1ddc52&acdnat=1519921770_a39d21ac60636b2240e259a001df8ade

Nat Commun : 揭示自身免疫

性肾病的发生机制

澳大利亚莫纳什大学医学院的研究人员发现了特定免疫细胞如何协同工作导致自身免疫性肾病。长久以来，肾小球性肾炎会唆使免疫细胞通过错误的炎症攻击反应损伤肾脏，但是却不知道导致这些免疫细胞变化并开始损伤肾小球血管的过程。

研究人员表示一种叫做单核细胞的特殊细胞会在肾小球血管中持续巡逻。单核细胞很擅长找到并清除垃圾，是感染和组织损伤的前哨兵，这些都是对机体有好处的。但是在自身免疫性疾病中，循环系统中的一些免疫细胞对肾脏中发现的分子高度敏感。通过使用先进的显微镜，研究人员发现在这种情况系，前哨兵单核细胞会把这些分子呈递给

血液中的活性免疫细胞,导致坏细胞保留在肾脏并启动不必要且有害的免疫攻击。这种肾脏的自身免疫损伤会严重影响肾脏的正常功能,尤其是不治疗的情况下。

研究人员同时表示,幸运的是这不是一个常见的过程,因为一些导致肾小球性肾炎的因素减弱或者消失了,包括这种坏细胞的产生。研究人员说这种损伤只有在这些细胞在肾脏血管附近移动时才会发生,重要的是,此前还无人知道这个叫做血管内抗原识别的过程是由关键的辅助 T 淋巴细胞指导并控制免疫反应。研究人员表示这些发现将作为这些过程进一步研究的平台,最终目的是发现更多的针对肾病患者的特殊疗法。

Westhorpe CLV, Norman MU, Hall P, et al. Effector CD4+ T cells recognize intravascular antigen presented by patrolling monocytes *Nat Commun.* 2018 Feb 21;9(1):747.

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-03181-4.pdf>

Cell Rep : 发现免疫系统的新型调节因子

芬兰图尔库大学等机构的研究团队发现了一种免疫系统的新型调节因子,该因子能够控制调节性 T 细胞 (Treg) 的发育。这一发现对于治疗癌症以及免疫相关的疾病的新策略提供了理论基础。

调节性 T 细胞是调控免疫反应强度的关键,机体中大部分 TR 细胞都能够促进免疫反应,增强其杀伤癌细胞的能力,然而调节性 T 细胞则能够抑制免疫系统攻击癌细胞的能力,从而使得癌细胞能够顺利地生长于扩散。在这一前提下,抑制或者适当地减弱调节性 T 细胞的活性,对于治疗癌症以及

其它免疫缺陷相关疾病将具有明显的效果。

在这项研究中,研究人员发现一种叫做 HIC1 (Hypermethylated In Cancer 1) 的蛋白,对于调控调节性 T 细胞中很多基因的表达,以及进一步调控 T 细胞的功能具有重要的作用。此外,通过基因组水平的研究,研究人员还发现 HIC1 能够结合在与免疫相关疾病有关的基因多样性位点周围。这一结果首次揭示了调节性 T 细胞以及免疫反应的新型分子机制。

Ubaid Ullah, Andrabi SBA, Tripathi SK, et al. Transcriptional Repressor HIC1 Contributes to Suppressive Function of Human Induced Regulatory T Cells. *Cell Rep.* 2018 Feb 20;22(8):2094-2106. https://ac.els-cdn.com/S2211124718301190/1-s2.0-S2211124718301190-main.pdf?_tid=f1d34af0-b877-4f7f-a61c-b19ca39c625e&acdnat=1519976137_753bb3ad7cf88a47d2bcc84907269944

Nat Commun : 炎症负向调控

新机制

德国弗里德里希亚力山大大学和其他机构的研究者们发现,机体能够通过诱导免疫细胞,使其认为自己缺乏氧气供应,从而能够离开炎症反应部位以节约氧气的消耗,这一过程将最终导致炎症反应强度的下降。

机体内部的氧气感受器能够感知细胞中氧气的含量,这些感受器在氧气含量不足的时候回激活,其中最重要的感受器之一就是 HIF (hypoxia-inducible factor)。HIF 在特定免疫细胞,例如 B 细胞中,中扮演'心理治疗师'的作用,在 HIF 的影响下, B 细胞能够开始分泌免疫抑制因子 IL-10,从而抑制炎症反应的强度。研究人员通过关闭 B 细胞中 HIF 的活性,发现这一操作会阻止炎症反

应结束,从而导致慢性炎症疾病的发生。相关结果为靶向 HIF 活性治疗多种慢性炎症疾病,例如风湿、多发性硬化等等,提供了新的希望。

Meng X, Grötsch B, Luo Y, et al, Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease. Nat Commun. 2018 Jan 17;9(1):251.

<https://www.nature.com/articles/s41467-017-02683-x.pdf>

Cell Metabol :阐明肝脏对食物

做出产生快速反应的分子机制

瑞士苏黎世大学等机构的研究人员通过研究阐明了肝脏为何会对食物做出如此快速的反应,以及肝细胞如何储存一些参与葡萄糖和脂肪调节的 RNA 前体分子。研究者表示,从禁食到摄食的转变是一个非常迅速的开关转换,机体需要在适当的时间内去适应它,如今我们通过研究发现了机体如何快速处理这些额外的糖分。

名为 NONO 的 RNA 结合蛋白能够参与机体昼夜节律钟的调节,但研究人员想知道是否 NONO 在肝脏中能够扮演特殊的角色,他们分析了小鼠机体中响应喂食和进食的 NONO 的水平变化,当小鼠摄食后,其肝脏细胞中就会突然出现 NONO,其能够有效吸附 RNA 分子,在半个小时之内, NONO 所粘附的 RNA 所编码的蛋白质水平就会增加。当小鼠摄食后,看起来似乎 NONO 能够将所有 RNAs 聚集在一起对其加工,从而利用其来制造蛋白质,当小鼠缺失 NONO 时,其往往需要超过 3 个小时的时间来使相同蛋白质(主要处理葡萄糖)的水平增加,随后血糖水平会飙升至不健康的水平;由于

糖尿病患者机体的血糖水平会升高,因此研究者认为,缺失 NONO 的小鼠或许能作为一种模型来帮助研究人员对某些疾病进行研究。

研究者说道,在分子水平下理解葡萄糖存储和脂肪燃烧的机制对于开发抵御肥胖和糖尿病的新型疗法至关重要,如今我们依然并不清楚餐后机体中 NONO 如何被诱导来吸附 RNA 前体分子;研究人员希望能够收集到 NONO 所结合的 RNA 前体分子的列表;NONO 在大脑和肌肉细胞中的水平也较高,因此后期研究人员还希望通过更为深入的研究来观察是否其它器官对于食物也会出现相类似的反应。

Benegiamo G, Mure LS, Erikson G, et al. The RNA-Binding Protein NONO Coordinates Hepatic Adaptation to Feeding. Cell Metab. 2018 Feb 6;27(2):404-418. [http://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(17\)30723-4.pdf](http://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(17)30723-4.pdf)

Science :首次实时观察到凝缩

蛋白挤压 DNA 形成环状结构

荷兰代尔夫特理工大学卡夫利研究所和欧洲分子生物学实验室(EMBL)的研究人员实时观察到一种被称作凝缩蛋白(condensin)的蛋白复合物如何缠绕 DNA 从而挤压出环状结构(loop)。通过在 DNA 长链中挤压出许多这样的环状结构,细胞高效地压缩它的基因组,因此细胞中的基因组能够均匀分布到它的两个子细胞中。

这一发现解决了这个领域中的一项激烈的辩论,这是因为它最终解答了生物学中讨论了一个多世纪的问题:在产生两个子细胞之前,细胞中的 DNA 就好比是意大利面

条——DNA 链混杂地掺合在一起。细胞需要组装染色体中的这些混杂物，从而能够将其的 DNA 整齐地分配到两个子细胞中。多年来，人们已明确作为一种蛋白复合物，凝缩蛋白起着关键的作用，但是在此之前，生物学家们对凝缩蛋白是如何发挥作用的存在着分歧。去年 11 月，在发表在 Science 上的一篇封面论文中，代尔夫特理工大学等研究机构的科学家们证实凝缩蛋白具有挤压出这种环状结构所需的马达功能 (Science, doi:10.1126/science.aan6516)。这为这个难题增加了一项重要的新内容，但正如英国牛津大学在同期 Science 上发表的一篇观点类型论文 (Science, doi:10.1126/science.aap8729) 中指出的那样，“凝缩蛋白是一种 DNA 转位酶 (DNA translocase) 的发现当然与它作为一种环挤压器 (loop extruder) 发挥功能的想法相一致，但这绝不意味着它证实了这一点，所面临的挑战仍然是观察挤压和转位，以便确定它是单体还是多聚体复合物的性质，并阐明它的分子机制。

如今，这一点已被证实。该研究团队拍摄出这种凝缩蛋白复合物发挥作用——它挤压出 DNA 环状结构——时的影像。研究人员开发出这种蛋白复合物的纯化方法和荧光标记方法。研究人员仅是通过拍摄影像来证实这一点。DNA 是如此杂乱的一种混杂物以至于很难在细胞中分离出这一过程并加以研究。在他们的研究中，第一步是将 DNA 分子的两个末端固定在一个表面上，并对 DNA 和凝缩蛋白进行彩色染料标记。然后通过在与这种 DNA 分子相垂直的方向上加入液体并让其流动，让这种 DNA 呈现出 U 形，并将它放置在显微镜焦平面上。令

人吃惊的是，随后能够观察到单个凝缩蛋白结合上去，并挤压出一个环状结构。

这些数据提供了令人信服的证据来证实凝缩蛋白会缠绕 DNA，从而形成环状结构。他们的新型成像方法也允许测量各种类型的定量数据：环挤压的对称性、环状结构的形成速度和当拉动 DNA 时会发生什么。

这些研究人员发现这种环状结构形成速度是非常高的：凝缩蛋白每秒钟能够缠绕 DNA 中的高达 1500 个碱基对。而且它这样做仅消耗适量的细胞燃料 ATP，这表明凝缩蛋白并不会逐个碱基地沿着 DNA 进行移动，而是大跨步地拉着它。当轻微地拉动 DNA 时，这种环状结构形成过程便减慢下来。显然，在拉力存在下，凝缩蛋白似乎更努力地挤压 DNA，从而产生环状结构。出乎意料的是，这种环挤压是不对称的。研究人员观察到凝缩蛋白停靠在 DNA 上，并将它自己锚定在那里，随后它开始仅从一侧缠绕 DNA，这是另一项有趣的发现。

这项研究代表着对 DNA 基本理解的重要一步，也对医学产生重要的影响。凝缩蛋白所属的 SMC 蛋白质家族出现差错与德朗热综合征 (Cornelia de Lange Syndrome) 等遗传性疾病存在关联。凝缩蛋白在细胞分裂期间的染色体组装中也发挥着至关重要的作用，而这个过程发生错误能够导致癌症。更好地理解这些过程对追踪严重疾病的分子起源是至关重要的。

Ganji M, Shaltiel IA, Bisht S, et al. Real-time imaging of DNA loop extrusion by condensin. Science, Published online: 22 Feb 2018, doi:10.1126/science.aar7831
<http://science.sciencemag.org/content/sci/early/2018/02/21/science.aar7831.full.pdf>

药物研发

FDA 批准短期急性疼痛的前体

治疗药物

KemPharm 近日宣布, 美国 FDA 批准其 Apadaz 的新药申请。Apadaz 适用于治疗短期(不超过 14 天)急性重度疼痛(需要用阿片类止痛药并且没有适当的替代疗法)。Apadaz 是 KemPharm 的前体药物 benzhydrocodone 和对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP) 的立即释放(IR)组合, 是 FDA 批准的首款 Hydrocodone/Acetaminophen 的前体药物。

KemPharm 认为 Apadaz 在处方阿片类药物中是独特的, 因为它含有一种化学惰性或无活性的前药。当摄入时, 胃肠道中的酶从前体药物(benzhydrocodone)裂解配体并释放母体药物(hydrocodone, 氢可酮), 从而发挥其治疗效果。

FDA 批准迈博斯生物第二代

PD-L1 抗体进入临床

迈博斯生物宣布, FDA 于 2018 年 2 月 16 日批准了其人源化 PD-L1 单克隆抗体, MSB2311, 用于治疗局部晚期或转移性实体肿瘤的临床试验申请。迈博斯生物已开始启动 MSB2311 的首次进入人体, 开放性, 多中心, 剂量递增和扩展性临床研究。

和 FDA 已批准的 PD-L1 抗体相比, MSB2311 不但具有独特的抗原结合表位, 而且与抗原 PD-L1 的结合有独特的 pH 依赖

性, 有助于 MSB2311 抗体在肿瘤组织中回收, 渗透, 和富集。MSB2311 结合 FcR 的能力也被去除以避免诱导 ADCC。MSB2311 在多种小鼠肿瘤模型中显示出了优异的抑制肿瘤的能力。MSB2311 在生产工艺上也显示了优异的 CMC 特性。随着针对各种调节肿瘤免疫周期中其他信号通路和靶点的药物开发, MSB2311 有望成为肿瘤联合用药治疗的最关键的核心药物之一。

FDA 批准礼来 abemaciclib 用于晚期乳腺癌初始治疗

美国 FDA 已批准 Verzenio(abemaciclib) 联合芳香化酶抑制剂(AI) 作为治疗绝经后激素受体阳性(HR+)、人表皮生长因子受体 2-阴性(HER2-)晚期或转移性乳腺癌女性患者的初始内分泌疗法。这次的 FDA 批准标志着 verzenio 在 5 个月内的第三次适应症获批。

2017 年 9 月, verzenio 成为第一个也是唯一获得批准的可以联合以及单药用于转移性乳腺癌治疗的细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)4/6 抑制剂, Verzenio 被批准与氟维司群(fulvestrant) 联用于内分泌治疗进展的 HR+、HER2-晚期乳腺癌患者, Verzenio 也可单独治疗既往接受过内分泌疗法与化疗后转移的晚期乳腺癌成年患者。

与 AI 联合的 Verzenio 推荐剂量为每日两次, 口服 150 毫克, 持续用药到疾病进展或出现不可耐受的毒性。Verzenio 共有四种剂量形式(200 mg, 150 mg, 100 mg 及 50 mg)。