目　录

前沿进展

Oncogene：干扰“归巢信号”治疗晚期前列腺癌 2

Mol Cell：发现乳腺癌产生治疗抵抗的重要原因 2

PNAS：蜘蛛毒液或可防止中风导致的脑损伤 3

J Alzheimers Dis：发现胰岛素抵抗与痴呆相关 3

PLoS Med：阿尔茨海默病与脑内不饱和脂肪酸有关 4

Nature: 发现肠道微生物分解最复杂糖类的新功能 4

药物研发

SGLT2i 降糖药显著降低 2 型糖尿病心衰住院风险和全因死亡 5

礼来 CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 乳腺癌 III 期临床获得成功 5

拜耳非小细胞肺癌靶向新药进入 I 期临床试验 5

FDA 批准帕金森氏症新药 safinamide 6

诺华首个 IL-17A 抑制剂可高效治疗银屑病 6

FDA 批准首个治疗罕见皮肤癌药物 6

（周刊，内部参考）

本期出版日期：2017 年 3 月 24 日

021-63846590-778045

前沿进展

Oncogene：干扰“归巢信号”治疗晚期前列腺癌

伦敦国王学院等机构的一项新研究揭示了癌细胞如何逃离前列腺肿瘤扩散到身体其他部位，提示未来或可通过干扰导致前列腺癌细胞进入血流进而形成次级肿瘤的“归巢信号”开发新治疗方法。

研究人员对良性和恶性人类前列腺癌组织以及人类前列腺癌细胞系进行了分析。他们发现负责组织细胞骨架的一条分子途径能够让细胞对归巢信号进行应答，促进细胞侵袭到前列腺之外的其他组织。这条分子途径的核心是 drebrin 和 EB3 这两个蛋白分子，该途径能够控制细胞运动促进其穿过前列腺外层进入血液或淋巴系统。

前列腺癌细胞会被其他组织释放的归巢信号所吸引发生侵袭，发现了引导该过程的分子机制，可以通过治疗手段干扰这些归巢信号阻止癌细胞逃离原发肿瘤，进而抑制次级肿瘤的形成。

The drebrin/EB3 pathway drives invasive activity in prostate cancer

http://www.nature.com/onc/journal/vaop/ncurrent/pdf/onc201745a.pdf

Mol Cell：发现乳腺癌产生治疗抵抗的重要原因

加利福尼亚大学等机构的科学家们发现两个免疫系统分子可能是雌激素驱动乳腺癌出现药物抵抗的关键。该发现或打开了开发新治疗方法的大门，或许会影响成千上万雌激素驱动的乳腺癌患者的治疗决策。

曾有研究发现 IL1β和 TNFα这两个细胞因子与抗药癌症的扩散有关，但是科学家们还不了解这些分子驱动药物抵抗的确切机制。在这项新研究中，研究人员发现 IL1β和 TNFα能够开启改变雌激素受体实际形状的信号途径，这种现象可以驱动对常用抗癌药物他莫昔芬的抵抗。研究人员发现这些细胞因子对雌激素受体的改变能够在缺少雌激素的情况下诱导乳腺癌细胞的生长。发现除了逆转他莫昔芬对生长的抑制作用，细胞因子激活雌激素受体还会增强常用人类乳腺癌细胞系 MCF-7 的侵袭能力。

借助 X 射线晶体成像技术，研究人员在原子水平获得了雌激素受体的快照，发现了这些受体形状的变化如何发生以及该过程如何被阻断。研究人员指出，炎症和免疫细胞都是已知会导致抵抗的因素，但是如果炎症被阻断，抵抗就会受到抑制或消失。

研究人员认为可以开发一些激素疗法对发生重编程的免疫系统进行再次重编程，或者从一开始就阻止免疫分子对雌激素受体的影响，这是消除这些负面影响的一条显而易见的策略。重要的是，对受体分子的原子快照表明相同机制还可以解释 Her2、Neu 以及其他促生长因子，还有某些侵袭信号如何引起癌细胞对抗激素疗法的抵抗。

Structural and Molecular Mechanisms of Cytokine-Mediated Endocrine Resistance in Human Breast Cancer Cells

http://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(17)30122-3.pdf

PNAS：蜘蛛毒液或可防止中风导致的脑损伤

澳大利亚昆士兰大毒液研究院新发现一种在 Hadronyche infensa 漏斗网蜘蛛毒液中的蛋白质 Hi1a 可以防止神经元细胞死亡，即使在中风已经发生几个小时后。

这种小分子蛋白质 Hi1a 能阻挡大脑中的感酸离子通道，也就是中风后脑损伤的主要驱动力，通过抑制脑细胞酸堆积能力，防止细胞死亡。

这种蛋白质是被研究人员意外发现的，在给 Hadronyche infensa 蜘蛛的 DNA 进行测序时候，突然发现一个分子上有类似于诗马毒素（psalmotoxin ，或 PcTx1）的肽孔。诗马毒素是一种从狼蛛中分离出的化合物，它之前被发现可以在小鼠身上预防中风。

这样的相似性鼓励了科研人员从三组 Hadronyche infensa 蜘蛛中挤出毒液，来考察他们是否能够合成具有与诗马毒素作用相似的 Hi1a 蛋白。事实证明这种蛋白效果更强。当在诱导中风的小鼠身上测试时，与未使用药物的对照组相比，这种蛋白减少了小鼠 80%的半暗区（皮层）脑损伤程度。在中风几个小时后，这种蛋白在小鼠身上依然奏效。在中风发作 8 小时后给予单剂量依然能降低 65%的半暗区脑损伤体积。同时它能保护小鼠的缺血（纹状体）核，这是一个直接受缺血影响且通常认为对治疗干预无反应的组织。

研究人员正在安排未来两年内在中风病人身上实施临床试验的计划。如果试验成功，且此蛋白被认为是安全的，这样的治疗将来可以仅靠给予脑部注射或者鼻腔输送来实现。如果实现，这将会填补药物治疗界的一大空白。

Potent neuroprotection after stroke afforded by a double-knot spider-venom peptide that inhibits acid-sensing ion channel 1

http://www.pnas.org/content/early/2017/03/14/1614728114.full.pdf

J Alzheimers Dis：发现胰岛素抵抗与痴呆相关

特拉维夫大学的一项新研究发现，部分由于肥胖或缺乏运动引起的胰岛素抵抗与认知表现迅速下降有关。

科学家跟随了一组近 500 位心血管疾病患者二十多年。他们首先使用空腹血糖和空腹胰岛素水平计算的稳态模型评估（HOMA）来评估患者的胰岛素抵抗基线情况。通过检查记忆，执行状态后评估认知功能。后续评估是在研究开始 15 年后进行的，然后再在五年后进行评估。研究发现，胰岛素抵抗严重者加速认知下降的风险增加。调整既定的心血管危险因素和潜在的混杂因素并没有减少这些关联。

这项研究揭示预防胰岛素抵抗可能不仅仅对预防 2 型糖尿病有益，同时也可以防止认知功能障碍性疾病的发生

Insulin Resistance and Future Cognitive Performance and Cognitive Decline in Elderly Patients with Cardiovascular Disease

http://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad161016

PLoS Med：阿尔茨海默病与脑内不饱和脂肪酸有关

英国伦敦大学国王学院和美国国家老龄化研究所共同组织的国际研究团队着眼于健康老年人脑组织中的脂肪酸代谢产物是如何影响参与者的认知能力的，进行了一项非定标性代谢物的研究，该项研究对参与巴尔的摩老龄化纵向研究项目的老年人脑组织中的100种不同脂肪酸代谢物的浓度进行了研究。

在死亡前一年，对参与者的认知功能进行评估，并对他们的脑组织进行神经病理学尸检。研究人员测量了与阿尔茨海默氏症相关的大脑区域--额中回和颞下回的代谢水平。他们还研究了大脑中通常不受AD病理影响的脑区--小脑的代谢水平。研究发现，在额中回和颞下回找到与AD有关的六种不饱和脂肪酸（UFAs）。本研究显示，与AD相关的脂肪酸有：二十二碳六烯酸、亚油酸、花生酸、亚麻酸、二十碳五烯酸和油酸。

研究人员解释了该项研究的意义：这项研究结果表明，UFAs代谢失调与促使AD发病有关。以上结果为研究AD的发病机制提供了更进一步的证据。同时也承认了该研究存在的一些局限性。由于自然观察的方法、该研究不能用于解释因果关系，因此无法确定到底是不是UFAs代谢失调导致AD，或是还存在其他原因。

Association between fatty acid metabolism in the brain and Alzheimer disease neuropathology and cognitive performance: A nontargeted metabolomic study.

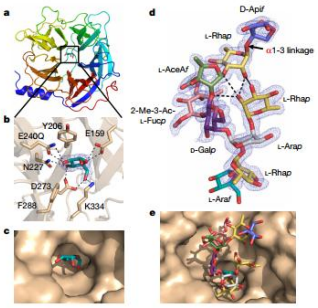
http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002266&type=printable

Nature: 发现肠道微生物分解最复杂的糖类的新功能

美国纽卡斯尔大学等机构最新研究发现了人体肠道微生物的新功能，来自人体肠道的单一微生物具有降解我们饮食中最复杂的碳水化合物的能力。

肠道微生物最主要的营养来源就是饮食中不能代谢的碳水化合物，其中最复杂的碳水化合物就是植物多糖-鼠李半乳糖醛酸聚糖 II（RG-II）。此前研究认为只有成群的细菌能够代谢和破坏RG-II，然而这项研究却发现肠道中单一的微生物也能够完成这个任务。

研究团队发现RG-II能够通过一种叫做糖苷水解酶的细菌酶被代谢，它可以靶向分解大肠中复杂的碳水化合物。能够代谢RG-II的细菌含有几个编码一种此前未知功能的蛋白质的基因。研究人员发现了这些基因中的7个基因可以产生糖苷水解酶（能够分解将糖连接成多糖的糖苷键），从而促进了RG—II的分解。这七个酶中的每一个都是一个新的酶家族的基本成员，其中三个可以破坏糖苷键，而糖苷键在此前被认为对生物学攻击不敏感，因此这些酶表现出了新的催化功能。



Complex pectin metabolism by gut bacteria reveals novel catalytic functions

http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature21725.pdf

药物研发

大型临床研究证实 SGLT2i 降糖药显著降低 2 型糖尿病心衰住院风险和全因死亡

英国制药巨头阿斯利康近日公布了在 2 型糖尿病（T2D）患者中开展的评估 SGLT2 抑制剂类降糖药降低心衰住院风险和全因死亡的首个大型真实世界证据研究 CVD-REAL 的数据。

该研究涉及 6 个国家超过 30 万例 2 型糖尿病患者，其中 87%的患者无心血管疾病史。来自该研究的数据显示，在广泛的 2 型糖尿病（T2D）患者群体中，与其他类降糖药相比，SGLT2 抑制剂类降糖药 Farxiga（dapagliflozin，达格列净）、canagliflozin(卡格列净)、empagliflozin（恩格列净）使心衰住院率显著降低了 39%（p < 0.001）、全因死亡率显著降低了 51%（p < 0.001）、心衰住院和全因死亡复合终点降低 46%（p < 0.001）。相关数据已于近日在美国华盛顿召开的第 66 届美国心脏病学会（ACA）年会上公布。

礼来 CDK4/6 抑制剂 abemaciclib 乳腺癌 III 期临床获得成功

礼来公司 3 月 20 日宣布 其 abemaciclib 的 MONARCH 2 试验达到了无进展生存期（PFS）主要终点。Abemaciclib 是一种细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）4 和 CDK 6 抑制剂。该 III 期研究评价了 Abemaciclib 与氟维司群联用治疗既往接受内分泌疗法后病情复发或进展的激素受体阳性（HR +）、人表皮生长因子受体 2 阴性（HER2-）晚期乳腺癌女性患者。结果表明，与安慰剂加氟维司群的对照组相比，abemaciclib 加氟维司群在统计学上显著提高 PFS。详细的有效性和安全性结果将在即将召开的医学会议上公布。

拜耳非小细胞肺癌靶向新药进入 I 期临床试验

德国拜耳公司的研究人员开发了编号为 BAY 1129980 的 ADC 药物，该药物中包含一个靶向人 C4.4A 的单克隆抗体和一种新型高效的微管阻断毒性药物，能够对表达 C4.4A 蛋白的癌细胞进行特异性杀伤。

研究人员在体外实验中发现 C4.4A-ADC 能够对表达 C4.4A 的细胞系表现出强力的抗增殖效应，并可抑制转染了 C4.4A 的 A549 肺癌细胞系的增殖，相比于对照 ADC 药物来说表现出显着的特异性。除此之外，C4.4A-ADC 还对人类非小细胞肺癌细胞株(NCI-H292 和 NCI-H322)和人源性肿瘤异种移植模型表现出有效的治疗作用，并且 C4.4A 的表达水平与药物的作用效率相关，超过 50%细胞表达 C4.4A 的模型对药物的应答最强。

研究人员还发现在 NCI-H292 模型中，C4.4A-ADC 的作用效果等同甚至超过 cisplatin、paclitaxel 和 vinorelbine 这几种药

物，除此之外 C4.4A-ADC 与 cisplatin 联合使用还可以展现出更强的抗肿瘤效应。

C4.4A-ADC 还能够得到很好的耐受不会改变癌细胞对治疗的敏感性。总得来说，对非小细胞肺癌和其他表达 C4.4A 的癌症来说，C4.4A-ADC 是一种很有前景的候选治疗药物，目前正在进行 I 期临床试验。

FDA 批准帕金森氏症新药 safinamide

FDA 批准了意大利生物制药公司 Newron 的单氨氧化酶 B 抑制剂 safinamide（商品名 Xadago）用于延长左旋多巴疗效。在两个共 1200 帕金森病人参与的三期临床试验中，safinamide 延长左旋多巴有效时间并没有不自主运动副作用。

诺华首个 IL-17A 抑制剂可高效治疗银屑病

诺华(Novartis)公司宣布，新的数据表明，Cosentyx(secukinumab)可有效治疗中度至重度银屑病的药物，经治后病人有望获得长期无需干预的健康清晰皮肤。Cosentyx 也是史上第一个并且唯一的白细胞介素-17A(IL-17A)抑制剂，具备了针对这种疾病的潜力。这些数据在 2017 年第 13 届毛伊岛皮肤病学会议(Maui Derm for Dermatologists)上得以公布。

FDA 批准首个治疗罕见皮肤癌药物

3 月 24 日，FDA 宣布，加速批准由德国默克公司与辉瑞共同研发的 PD-L1 抗体 Bavencio（Avelumab）上市，用于治疗罹患转移性默克尔细胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma，MCC）的成人与 12 岁以上儿童，包括那些先前未经化疗治疗的患者，Avelumab 是 FDA 批准的首个治疗这一疾病的疗法，同时也是第二个获得美国 FDA 批准的 PD-L1 抗体药物。