

# 转化医学快讯

TRANSLATIONAL  
MEDICINE  
EXPRESS

2016

第27期  
(总第27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

Science: 利用定制的淀粉样蛋白捕获肿瘤.....	2
Neuro Oncol: 鉴别出恶性脑瘤的新型分子标记.....	2
Nature: 新型靶向性药物或可有效遏制癌症发展.....	3
Cell Reports: 神经退行性疾病的毒性蛋白扩散机制.....	3
Science: 首次发现胶质细胞或可诱发机体疼痛.....	4
Science: 多药耐药性感染在囊性纤维化患者中扩散.....	4
Circulation: 成功将结缔组织细胞重编程为心肌细胞.....	5
NEJM: 特异性抗体VRC01抑制HIV病毒反弹.....	5

### 药物研发

百时美Opdivo治疗晚期胃癌III期临床获得成功.....	6
赛诺菲第二代庞贝氏症酶替代疗法neoGAA进入关键III期临床开发.....	6
百健和Ionis脊髓性肌萎缩症药物Spinraza III期临床获得成功.....	6
辉瑞突破性乳腺癌药物Ibrance获欧盟批准一线/二线治疗HR+/HER2-转移性乳腺癌.....	7
欧盟批准礼来抗癌药Lartruvo联合阿霉素用于软组织肉瘤(STS)一线治疗.....	7
FDA批准近十年来首个乙肝新药.....	7

### 院内成果

青年教师王义平在Molecular Cell杂志发表肿瘤代谢研究成果.....	8
J Int AIDS Soc在线发表公共卫生学院蔡泳研究组成果.....	8

(周刊, 内部参考)

## 前沿进展

### Science : 利用定制的淀粉样蛋白捕获肿瘤

比利时 Switch 实验室经过十年研究揭示出一种新的定制分子通过淀粉样蛋白形成机制,抑制一种经良好验证过的癌症促进物。

研究人员发明出一种设计原则,这种原则可能被用来破坏几乎任何一种基于淀粉样蛋白性质的蛋白的功能。这项研究证实淀粉样蛋白结构能够被用来合理地开发一种新类型的能够抵抗一系列疾病的生物技术分子,下一步就是将这种突破性技术(被称作 Pept-in)转化为给病人带来的直接益处。

这种新技术的首个验证结果是 vascin,即靶向一种众所周知的癌症靶标的定制淀粉样蛋白。简言之,vascin 侵入细胞,诱导它的靶蛋白 VEGFR2 形成蛋白聚集物。这些聚集物是 VEGFR2 蛋白开始粘附在一起的结果,从而使得该蛋白没有功能性。鉴于 VEGFR2 在某些癌症的存活中起着至关重要的作用,它的失活会杀死癌细胞和阻止肿瘤生长。

尽管迄今为止研究人员并不知道功能性的淀粉样蛋白是否能够具有人体治疗方面的应用,但是开发新药物的潜力是巨大的。

De novo design of a biologically active amyloid  
<http://science.sciencemag.org/content/354/6313/aa4949.full.pdf+html>

### Neuro Oncol : 鉴别出恶性脑瘤的新型分子标记

布莱根妇女医院和麻省总医院的研究人员通过研究在脑瘤中鉴别出了特殊的遗

传突变,这些遗传突变或许就能够帮助研究者从良性的脑瘤中区分出杆状脑膜瘤。

为了寻找一种特殊的分子图谱来帮助鉴别杆状脑膜瘤,研究人员对来自 14 种脑膜瘤中的 560 个癌症相关基因进行测序分析,在一份样本中发现 BAP1 基因的突变或许同杆状脑膜瘤的物理特性存在一定关联。随后对 47 名杆状脑膜瘤患者机体的样本以及另外 265 份其它亚型和疾病的脑膜瘤样本进行分析发现,在非杆状脑膜瘤中没有一种会出现 BAP1 基因的缺失;然而,在 47 名杆状脑膜瘤患者中有 5 名患者都出现了 BAP1 基因的突变或缺失,同时这些患者的预后也较差。在携带完整 BAP1 基因的患者中,患者疾病进展的平均时间为 116 个月,但对于 BAP1 突变的患者而言,疾病进展期仅为 26 个月。

利用免疫组化技术就能够对 BAP1 基因的存在和缺失进行检测,同时这种方法也能够用来对来自葡萄膜黑素瘤及间皮瘤的样本进行常规检测。研究者表示,本文研究中杆状脑膜瘤患者的数量较少,后期还需要招募更多患者来进行大型临床试验来确定在杆状脑膜瘤患者中 BAP1 基因的流行程度,并且评估检测结果对于患者临床护理的影响;另外 BAP1 基因的检测非常常规而且成本较低,同时这种检测还能够改变患者的临床治疗护理过程,当然还能够避免对那些不需要进行深入治疗的患者进行的过度治疗;希望本文研究工作对于深入剖析杆状脑膜瘤的发病机制以及开发新型的靶向性疗法提供新的思路和希望。

Germline and somatic BAP1 mutations in high-grade rhabdoid meningiomas  
[http://fdslive.oup.com/www.oup.com/pdf/production\\_in\\_progress.pdf](http://fdslive.oup.com/www.oup.com/pdf/production_in_progress.pdf)

## Nature :新型靶向性药物或可有效遏制癌症发展

路德维格癌症研究所的研究人员发现,一种临床试验中药物或可有效逆转“讨厌”细胞的行为,这种细胞(抑制性细胞)能够抑制机体免疫系统对肿瘤发起攻击,同时还发现,这些抑制性细胞能够干扰免疫检查点抑制剂的效力,从而促进机体命令免疫T细胞释放对癌细胞的攻击行为。

当免疫检查点抑制剂发挥作用时其就会产生持久的效应,部分原因或许是某些肿瘤含有一些肿瘤相关的骨髓细胞(TAMCs)。这项小鼠模型研究中发现,利用一种合适的靶向性疗法或许就能够逆转TAMCs的效应。

为了阐明TAMCs的确参与了对检查点封锁的抵抗,研究者们利用一种特殊的生长刺激物来增加黑色素瘤细胞的数量,从而产生了一种合适的模型来进行更深层次的研究,同时还发现,这就会使得肿瘤细胞对检查点的阻断变得具有易感性。如今研究者们正在制造一种不富含免疫抑制骨髓细胞的肿瘤组织。当阐明了TAMCs和检查点抑制剂抗性之间的关联后,研究者们随后就开始对一种假说进行检测,阻断免疫抑制细胞的活性是否就能够改善免疫化疗的反应,研究人员利用了一种名为IPI-549的实验性药物进行研究,该药物在临床中使用,其能够阻断抑制性细胞中名为PI3激酶 $\gamma$ 的分子,阻断该分子就能够改变这些免疫抑制细胞的平衡,从而就会促进免疫激活反应的开始。

本文研究表明,TAMCs能够促进肿瘤细胞对检查点抑制剂抵抗力的产生,而且IPI-549还能够选择性的阻断这些细胞,从而克服这种抵抗力。如今研究者也已经鉴别出了携带包含免疫抑制细胞的肿瘤的患者,后期研究者将会在疗法中添加新型药物来治疗这些患者。目前IPI-549正在美国进行

I期临床试验来评估其单独使用以及同检查点抑制剂药物Nivolumab联合使用时的安全性。

Overcoming resistance to checkpoint blockade

therapy by targeting PI3K  $\gamma$  in myeloid cells

<http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/pdf/nature20554.pdf>

## Cell Reports :神经退行性疾病的毒性蛋白扩散机制

最近一项研究发现神经细胞间的突触在引起神经退行性疾病的毒性蛋白传播过程中发挥重要作用。这导致毒性蛋白能够在脑部扩散,促进阿尔茨海默病等神经退行性疾病的进展。如果能够找到阻止这些毒性蛋白扩散的方法,神经退行性疾病的进展或可得到延缓。

该研究提供的最新证据表明突触是介导毒性蛋白传播扩散的关键因素,他们还揭示了背后的机制。他们发现毒性蛋白包裹在运输小泡中被细胞吞入,这样实现从一个脑细胞扩散到另一个临近的脑细胞。进入细胞后运输小泡就会破裂释放出毒性蛋白。在人类群体中已知有一些遗传因素会增加阿尔茨海默病发病风险,研究人员发现BIN1基因发生的常见基因变异能够直接影响毒性蛋白在突触位置的扩散。

通过理解毒性蛋白如何在脑细胞之间传播,未来可以发现治疗方法来阻断该过程或将引导毒性蛋白运输到细胞内的“垃圾箱”。这项研究的结果主要基于体外实验,因此在阿尔茨海默病的动物模型上对这些结果进行进一步验证非常重要。

Loss of Bin1 Promotes the Propagation of Tau

Pathology

[http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S211124716313195)

211124716313195

## Science : 首次发现胶质细胞或可诱发机体疼痛

维也纳医科大学的研究人员通过研究发现,疼痛感的产生或许并不仅仅是神经的问题,而且还涉及一些非神经的细胞—胶质细胞,胶质细胞在临床上通常能作为相关的疼痛模型进行研究,而且对这些细胞激活就足以放大疼痛。

在疼痛发生的过程中,当胶质细胞被激活时,其就会释放信使物质,比如炎症因子等,因此胶质细胞有两种模式:保护性的模式和促炎性模式;研究者指出,胶质细胞的激活能够引发疼痛放大的效应,同时还会将这种疼痛效应扩散到机体中未受影响的区域中区,此前研究人员通过研究首次在临床上解释了至今原因不明的疼痛现象发生的分子机制。

来自伤口、外科手术甚至阿片类药物所产生的强烈疼痛刺激或许就会引发脊髓中胶质细胞的过度激活,这或许能够帮助解释为何阿片类药物最开始能够有效缓解疼痛,随后便会失去作用效力,另外一个例子就是药物成瘾者的戒断效应,在这些患者机体中被激活的胶质细胞会通过全身引发严重的疼痛作用。

Gliogenic LTP spreads widely in nociceptive pathways  
<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/11/04/science.aah5715.full.pdf+html>

## Science : 多药耐药性感染在囊性纤维化患者中扩散

英国剑桥大学和韦尔科姆基金会桑格研究所的研究人员发现一种在囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)病人体内能够导致生命威胁性疾病的而且能够在病人之间进行传播的多药耐药性病原菌感染正变得越来

越致命。这项研究也提示着常规清除将不足以消除这种能够通过污染的表面或在空气中进行传播的病原菌。

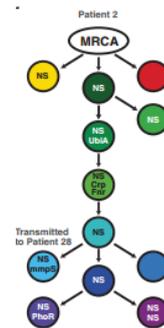
作为一种多药耐药性的分枝杆菌物种,脓肿分枝杆菌(Mycobacterium abscessus)最近日渐成为CF病人和其他肺病病人的一种重要的全球威胁。研究人员之前提供遗传学和流行病学证据,提示着脓肿分枝杆菌发生人际间的传播,但是并不清楚的是,这是否是一种个例。

如今,通过对来自欧洲、美国和澳大利亚的517名CF病人的1000多种分枝杆菌分离株进行全基因组测序,研究人员证实绝大多数CF病人感染上已在全球扩散的脓肿分枝杆菌的可传播性菌株。进一步分析提示着在医院内,这种感染可能是通过污染的表面和通过空气进行传播的。

利用基于细胞的模型和小鼠模型,研究人员证实这种最近出现的分枝杆菌具有更强的毒性,可能导致病人患上更加严重的疾病。如今,研究人员将想要解答的一个问题是这种病原菌如何成功在全球扩散。这项新的研究证实它不仅能够在疾病专科中心内的病人之间进行扩散,而且它也能够在大陆间进行扩散。这种机制是不清楚的,但是研究人员猜测健康人可能无意识地携带来自不同国家的脓肿分枝杆菌。

这些测序数据也揭示出潜在的新药物靶标,而且研究人员如今专注于与来自剑桥大学和科罗拉多州立大学的其他

团队之间的合作以便进一步开发这些靶标。  
 Emergence and spread of a human transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium  
<http://science.sciencemag.org/content/354/6313/751.full.pdf+html>



## Circulation :成功将结缔组织细胞重编程为心肌细胞

格莱斯顿研究所 (Gladstone Institutes) 的科学家们通过研究鉴别出了两种化学物质或能改善心脏瘢痕组织转化为健康心肌组织的能力, 该研究或将帮助研究人员开发新型有效的治疗心力衰竭的疗法。

这项研究中, 研究者检测了 5500 种化合物对改善上述过程的作用, 最后发现了两种关键的化合物能够将转化的心肌细胞数量增加八倍, 此外这两种化合物还能够加速细胞的转化过程, 从而在一周内完成需要 6-8 周的细胞转化工作。

第一种化学物质能够抑制一种生长因子的功能, 而这种生长因子能够帮助细胞生长和分裂, 而且对于损伤后组织修复非常重要; 第二种化学物质能够抑制一种重要的通路, 该通路能够调节心脏发育; 通过将 GMT 因子同这两种化学物质进行结合, 研究人员就能够成功改善遭受心力衰竭小鼠机体的心肌以及心脏功能。同时研究者还能够利用这些化学物质直接指导人类细胞的细胞重编程, 而且这些化合物也能够简化研究者的研究步骤来帮助开发出更好地治疗心力衰竭的疗法。

基于这种直接对心肌细胞的重编程技术, 或许有望将药物同基因疗法相结合来开发出治疗心力衰竭的新型靶向性疗法。

Chemical Enhancement of In Vitro and In Vivo Direct Cardiac Reprogramming  
<http://dx.doi.org/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024692>

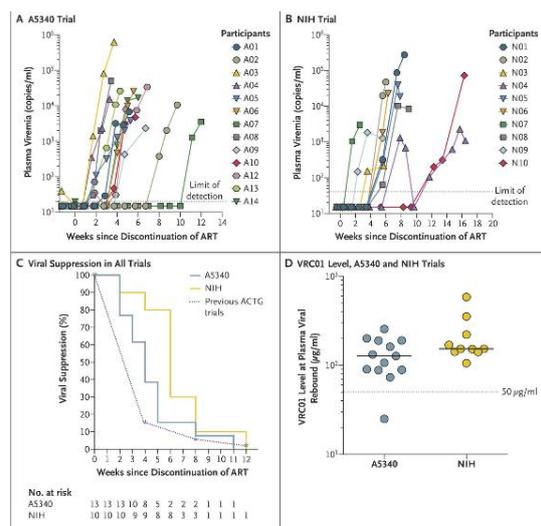
## NEJM : 特异性抗体 VRC01 抑制 HIV 病毒反弹

美国国家卫生研究院 (NIH)、阿拉巴马大学伯明翰分校 (UAB) 和宾夕法尼亚大学宾州艾滋病研究中心的研究人员发现, 在 HIV-1 感染者停止接受抗逆转录病毒疗法之后, 服用一种强效的 HIV 特异性的广泛中和抗体是安全的和耐受良好的, 产生较高的血浆抗体浓度, 而且适度地延缓 HIV 病毒反弹。

一项临床试验已在 24 名经历分析性治疗中断的 HIV-1 感染者中开展, 其中这种分析性治疗中断的目的是测定免疫反应的变化。这项开放性试验结果表明 HIV 病毒复制的标志物在服用 VRC01 至少 4 周后受到抑制, 但是在缺乏抗逆转录病毒疗法的情形下, 所有的参与者都不能维持持久性的病毒抑制。寻找更为强效的抗体和诸如 VRC01 之类的广泛中和抗体组合使用的未来研究可能是实现停止抗逆转录病毒疗法后 HIV-1 感染者体内的病毒感染持续缓解所需要的。

Effect of HIV Antibody VRC01 on Viral Rebound after Treatment Interruption

<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1608243>



## 新药研发

### 百时美 Opdivo 治疗晚期胃癌 III 期临床获得成功

肿瘤免疫治疗巨头百时美施贵宝近日宣布 PD-1 免疫疗法 Opdivo (nivolumab) 治疗晚期胃癌的一项 III 期临床研究 ONO-4538-12 达到了主要终点。

该研究是一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照 III 期临床研究,在日本、韩国、中国台湾开展,旨在评估 Opdivo 在不可切除性晚期或复发性胃癌 (gastric cancer, GC) 患者中开展,包括对标准疗法难治或不耐受胃癌和食管胃交界部癌。该研究中,患者每 2 周接受一次 Opdivo (3mg/kg) 或安慰剂治疗,直至病情进展或不可接受性毒性导致停药。该研究的主要终点是评估 Opdivo 相对于安慰剂在总生存期 (OS) 方面的优越性。

ONO-4538-12 研究由百时美与日本小野制药联合开展,来自 ONO-4538-12 研究的数据证实,Opdivo 是首个和唯一一个在对标准疗法难治或不耐受的不可切除性晚期或复发性胃癌患者中显著提高总生存期 (OS) 的肿瘤免疫疗法。

### 赛诺菲第二代庞贝氏症酶替代疗法 neoGAA 进入关键 III 期临床开发

法国制药巨头赛诺菲 (Sanofi) 旗下专科护理全球业务单元赛诺菲健赞 (Sanofi Genzyme) 近日宣布启动一项关键性 III 期临床研究 (COMET), 调查第二代酶替代疗法 neoGAA 治疗庞贝氏症 (Pompe

disease) 的疗效和安全性。

COMET 是一项随机、多中心、多国、双盲 III 期研究,在既往未接受治疗 (初治) 的晚发型庞贝氏症患者中开展,旨在比较第二代酶替代疗法 neoGAA 与第一代酶替代疗法 Lumizyme (alglucosidase alfa, 阿葡糖苷酶 $\alpha$ ) 每两周一次静脉输注治疗的疗效和安全性。主要终点是直立用力肺活量 (FVC) 预测的呼吸肌肌力变化。该研究中探索性疗效数据在横跨所有 3 个呼吸终点 (预测的 FVC, MEP, MIP) 表现出来的积极趋势,表明晚发型庞贝氏症患者的肺功能得到改善或稳定。这些探索性疗效数据结合安全性数据,暗示 NeoGAA 具有进一步临床开发的潜力。

### 百健和 Ionis 脊髓性肌萎缩症药物 Spinraza III 期临床获得成功

百健 (Biogen) 与合作伙伴 Ionis 制药公司近日宣布,双方合作开发的实验性药物 Spinraza (nusinersen) 治疗脊髓性肌萎缩症 (SMA) 在 III 期临床研究 CHERISH 达到主要终点。该研究在晚发型 SMA 患者中开展,研究数据显示,与未接受治疗的儿童患者相比,接受 Spinraza 治疗的儿童患者在运动机能方面表现出统计学意义的显著改善。该研究中,Spinraza 具有良好的安全性。Spinraza 是一种反义寡核苷酸 (ASO),旨在改变 SMN2 基因的剪接,以增加全功能性 SMN 蛋白的生产。

## 辉瑞突破性乳腺癌药物 Ibrance 获欧盟批准一线/二线治疗 HR+/HER2-转移性乳腺癌

美国制药巨头辉瑞突破性乳腺癌药物 Ibrance (palbociclib) 近日在欧盟监管方面传来喜讯。欧盟委员会 (EC) 已批准 Ibrance 联合芳香酶抑制剂用于雌激素受体阳性/人类表皮生长因子受体 2 阴性 ((ER+/HER2-) 局部晚期或转移性乳腺癌患者的治疗。此外, Ibrance 也已获批联合氟维司群 (fulvestrant) 用于既往接受过内分泌治疗的 ER+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者。

Ibrance 是欧洲获批的首个 CDK4/6 抑制剂类抗癌药, 该药也是近 10 年来获批一线治疗 ER+/HER2-转移性乳腺癌的首个创新药物, 将为欧洲 HR+/HER2-转移性乳腺癌患者群体提供一种新的标准护理疗法, 并进一步扩大该患者群体的治疗选择。据估计, HER+/HER2-转移性乳腺癌约占转移性乳腺癌病例的 60%。

## 欧盟批准礼来抗癌药 Lartruvo 联合阿霉素用于软组织肉瘤 (STS) 一线治疗

欧盟委员会 (EC) 近日已加速批准抗癌新药 Lartruvo (olaratumab 注射液, 10mg/mL) 联合阿霉素 (doxorubicin) 用于组织学亚型为适合含蒽环类方案并且不适合采用放疗或手术根治的软组织肉瘤 (STS) 成人患者。

此次批准, 使 Lartruvo+阿霉素方案成为过去 40 年以来欧盟批准用于软组织肉瘤 (STS) 的首个一线疗法, 标志着晚期 STS 在临床治疗迈出的重要一步。在临床试验中, 与阿霉素单药治疗相比, Lartruvo 联合阿霉

素使 STS 总生存期提高 11.8 个月之多。

## FDA 批准近十年来首个乙肝新药

11 月 10 日, 吉利德科学公司公布消息称, 用于乙肝治疗的新药 Tenofovir Alafenamide (替诺福韦艾拉酚胺, TAF, 商品名 Vemlidy®, 25mg, 每日一次) 已获得美国 FDA 批准, 用于成人慢性乙肝且没有失代偿期肝病患者的治疗。

Vemlidy 是一种创新型、靶向性、Tenofovir (替诺福韦) 前药, 与先前产品 300mg 的 Viread (TDF) 相比, 只需要少于十分之一的剂量便可获得相似的抗病毒效用。数据显示, Vemlidy 具有更大的血浆稳定性和更有效地将替诺福韦递送给肝细胞, 所以用药剂量可以更低, 从而可以使血液中替诺福韦浓度更低。因此, 与 Viread 相比, Vemlidy 能有效改善肾脏和骨骼安全性参数。对患这种疾病的患者来说这是一种改善。Vemlidy 在其产品标签中有一个黑框警告, 提醒注意治疗后严重急性加重性乙肝, 伴有脂肪变性的严重肝肿大, 以及乳酸性酸中毒风险。



## 院内成果

### 青年教师王义平在 *Molecular Cell* 杂志发表肿瘤代谢研究成果

基础医学院生物化学与分子细胞生物学系青年教师王义平博士作为第一作者和共同通信作者,在国际分子生物学界重量级杂志 *Molecular Cell* 上发表了研究论文。该研究发现了精氨酸甲基化酶 CARM1 可以对苹果酸脱氢酶 MDH1 进行甲基化修饰并降低其活性,进而抑制胰腺癌细胞的谷氨酰胺代谢过程,揭示了肿瘤细胞代谢新的调控特征,对肿瘤代谢调控的临床应用具有重要的指导意义。

该研究揭示了这一调控过程:胰腺癌谷氨酰胺代谢通路中的苹果酸脱氢酶 MDH1 受到精氨酸甲基化的修饰,甲基化修饰可以通过抑制 MDH1 的聚合进而降低其催化活力。进一步的研究发现,蛋白精氨酸甲基转移酶 PRMT4 (又称 CARM1) 负责催化 MDH1 的甲基化过程,并降低胰腺癌细胞对谷氨酰胺的利用,抑制细胞增殖。更为重要的是,在临床胰腺癌组织中, CARM1 呈现低表达状态;相应的 MDH1 处于低甲基化状态,具有较高的催化活力,表明 MDH1 的甲基化调控是一个潜在的胰腺癌治疗靶点。

Arginine Methylation of MDH1 by CARM1 Inhibits Glutamine Metabolism and Suppresses Pancreatic Cancer

[http://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765\(16\)30577-9.pdf](http://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(16)30577-9.pdf)

### J Int AIDS Soc 在线发表公共卫生学院蔡泳研究组成果

上海交通大学公共卫生学院蔡泳研究组与香港中文大学公共卫生学院合作,前沿性地将中国跨性别人群作为关注目标,并首次阐述了中国跨性别男男性行为者人群 HIV/AIDS 感染风险及高危行为。

蔡泳研究组的研究首次前沿性地关注了中国跨性别人群,通过对中国 220 名跨性别男男性行为者开展深入流行病学调查发现,该人群 HIV 的感染率超过 16%,该数据远高于目前中国男男性行为者人群 8-9% 的 HIV 感染率。26.8% 的被调查者承认在过去一个月发生过无保护措施的男男商业性行为,且有将近一半的被调查者有在其他城市从事商业性行为的经历,人群的流动性较大。经过多因素回归分析发现,与无保护商业性行为有关的因素主要包括安全套使用的自我效能、害怕男变女身份被揭露等。研究提出在中国男男性行为传播艾滋病的背景下,跨性别男男性行为者的 HIV 感染率更高,传播风险更大,由此建议需要加强针对性的健康促进策略和措施,降低感染和传播风险。Prevalence and associated factors of condomless receptive anal intercourse with male clients among transgender women sex workers in Shenyang, China <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/20800>